

# Epileptičke encefalopatije s napadima senzitivnim na povišenu temperaturu

---

Sosa, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:594259>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Sosa**

**Epileptičke encefalopatije s napadima  
senzitivnim na povišenu temperaturu**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Nine Barišić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

<sup>18</sup>F-FDG – fluor-18-fluorodeoksiglukoza

2DG – 2-deoksi-D-glukoza

AERRPS – akutni encefalitis sa refraktornim, ponavljajućim parcijalnim napadima (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures)

AMPA -  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

AP1 – protein aktivator 1

ATP – adenzin trifosfat

CNV – varijante u broju kopija (copy number variations)

COX - ciklooksigenaza

DESC - devastirajuća epilepsija djece školske dobi (devastating epilepsy in school-aged children)

DS – Dravetin sindrom

EE – epileptička encefalopatija

EEG - elektroencefalografija

FIRES – epileptički sindrom povezan s febrilnom infekcijom (febrile infection related epilepsy syndrome)

GABA – gama-amino maslačna kiselina

GAD – dekarboksilaza glutaminske kiseline

GluR3 – glutamatni receptor 3

GluRepsilon 2 – glutamatni receptor epsilon 2

GLUT1 – glukozni transporter 1

HMGB1 – protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (high-mobility group box 1)

IFN $\beta$  – interferon  $\beta$

IHHE – idiopatska hemikonvulzivna-hemiplegija i epilepsija (idiopathic hemiconvulsion-hemiplegia and epilepsy)

IL1 – interleukin 1

LGIT – terapija s niskim indeksom glikemije (low glycemic indeks treatment)

MAD – modificirana Atkinsonova dijeta

MAPK – mitogen-aktivirana protein-kinaza

MR – magnetska rezonanca

MRC – mitohondrijski respiratorni lanac (mitochondrial respiratory chain)

mTOR – meta rapamicina kod sisavaca (mammalian target of rapamycin)

NFKB – nuklearni faktor kapa B

NF E2 - nuklearnim faktorom eritroid 2

NMDA - N-metil-D-aspartat

NORSE – nova pojava refraktornog epileptičkog statusa (new-onset refractory status epilepticus)

PCDH19 - protokadherin 19

PCR – lančana reakcija polimeraze (polymerase chain reaction)

PET – pozitronska emisijska tomografija

PLA2 – fosfolipaza

PRIS – sindrom povezan s infuzijom propofola (propofol infusion related syndrome)

ROS – reaktivni metaboliti kisika (reactive oxygen species)

SCN1A –  $\alpha$  podjedinica naponom reguliranog natrijskog kanala ( $\alpha$  subunit of the voltage-gated sodium channel)

SMP – statističko parametrijsko mapiranje

SŽS – središnji živčani sustav

TGF $\beta$  – transformirajući faktor rasta  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ )

TNF $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

VGKC – proteini povezani s naponom reguliranim kalijevim kanalima (voltage-gated potassium channel associated proteins)

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	ETIOLOGIJA .....	3
2.1.	MEHANIZMI EPILEPTOGENEZE U PEDIJATRIJSKIM EPILEPTIČKIM SINDROMIMA .....	3
2.2.	HIPOTEZE O MEHANIZMU NASTANKA FIRES-a .....	3
2.2.1.	INFEKCIJSKI MEHANIZAM I ENCEFALITIS .....	4
2.2.2.	METABOLIČKE BOLESTI I MITOHONDRIJSKI POREMEĆAJI .....	7
2.2.3.	GENETSKI POREMEĆAJI .....	7
2.2.4.	AUTOIMUNOST I ANTITIJELA .....	8
3.	KLINIČKA SLIKA .....	9
3.1.	NALAZI .....	10
3.1.1.	EEG .....	10
3.1.2.	MAGNETSKA REZONANCA MOZGA .....	11
3.1.3.	POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA MOZGA .....	13
3.1.4.	BIOPSIJA MOZGA .....	14
4.	EPIDEMIOLOGIJA .....	14
5.	DIJAGNOZA .....	15
6.	TERAPIJA .....	15
6.1.	KETOGENA DIJETA .....	16
6.1.1.	ALTERNATIVNE KETOGENE DIJETE .....	17
6.1.2.	NUSPOJAVE .....	17
6.1.3.	KETOGENA DIJETA I EPILEPTIČKI STATUS .....	18
6.1.4.	UČINCI KETOGENE DIJETE .....	18
6.2.	IMUNOGLOBULINI .....	20
6.3.	FARMAKOLOŠKI UZROKOVANA KOMA .....	21
7.	SINDROMI SA SLIČNIM KARAKTERISTIKAMA .....	22
7.1.	TEŠKA MIOKLONA EPILEPSIJA DOJENAČKE DOBI (DRAVETIN SINDROM) .....	22
7.2.	EPILEPTIČKA ENCEFALOPATIJA UZROKOVANA MUTACIJOM GENA PCDH19 .....	23
7.3.	IDIOPATSKA HEMIKONVULZIVNA-HEMIPLEGIJA I EPILEPSIJA .....	24
8.	PROGNOZA .....	25
9.	ZAKLJUČAK .....	26
10.	ZAHVALE .....	27
11.	LITERATURA .....	28
12.	ŽIVOTOPIS .....	31

## SAŽETAK

Epileptičke encefalopatije s napadima senzitivnim na povišenu temperaturu

Ivana Sosa

Teška epileptička encefalopatija u djece školske dobi, koja su do tada bila zdrava opisuje se u literaturi s više različitih naziva, te je predložen naziv epileptičkog sindroma povezanog s febrilnom infekcijom (febrile infection related epilepsy syndrome, FIRES). Nakon febrilnog razdoblja započinje akutna faza u kojoj se javljaju učestali žarišni napadi koji progrediraju u farmakorezistentni epileptički status. Na kraju dolazi do razvoja kronične faze, koju obilježava farmakorezistentna epilepsija i kognitivni poremećaji. Etiologija ovoga sindroma nije poznata, ali postoje hipoteze o upalnom, genetskom, metaboličkom i autoimunom mehanizmu nastanka sindroma. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike nakon isključenja ostalih uzroka. Trenutno ne postoji specifična terapija. Odgovor na standardnu antikonvulzivnu terapiju ne zadovoljava, te se u terapiji koriste farmakološki uzrokovana koma, ketogena dijeta i imunoglobulini, ali učinkovitost ovih metoda nije dokazana. Prognoza ovoga sindroma je loša, te samo manji broj pacijenata preživi epizodu bez trajnih neurološko-psihičkih poremećaja. Dravetin sindrom, epileptička encefalopatija uzrokovana mutacijom gena za protokadherin 19 (PCDH19) te idiopatska hemikonvulzivna-hemiplegija i epilepsija (IHHE) predstavljaju epileptičke encefalopatije koje dijele karakteristike sa FIRES-om.

**KLJUČNE RIJEČI:** FIRES, napadi senzitivni na povišenu temperaturu, epileptička encefalopatija, epileptički status



## **SUMMARY**

Epileptic encephalopathy attacks sensitive to elevated temperature

Ivana Sosa

Severe epileptic encephalopathy in previously healthy school-aged children has been reported in literature under various names and the name febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES) is proposed. A brief febrile episode is followed by an acute phase characterized by recurrent focal seizures that evolve into drug-resistant status epilepticus. Finally, patients enter a chronic phase consisting of drug-resistant epilepsy and cognitive impairment. The etiology of this syndrome is still unknown and inflammatory, genetic, metabolic and autoimmune mechanism has been hypothesized. The diagnosis is usually made on clinical grounds once most other causes have been excluded. There is currently no specific therapy for FIRES. Seizures do not respond well to high doses of conventional anti-convulsant medications. Burst suppression coma, ketogenic diet and immunoglobulins are used in therapy, although their efficacy has not been proved. The outcome of FIRES is bad and only a minority survive the episode without any permanent neuro-psychological impairment. Dravet syndrome, epileptic encephalopathy caused by mutation of the protocadherin gene PCDH19 and idiopathic hemiconvulsion hemiplegia and epilepsy (IHHE) are epileptic encephalopathies which share similarities with FIRES.

**KEY WORDS:** FIRES, febrile sensitive seizures, epileptic encephalopathy, status epilepticus

## 1. UVOD

Pojam epileptička encefalopatija obuhvaća grupu poremećaja u kojima epileptička aktivnost sudjeluje u razvoju progresivne moždane disfunkcije (Puneet et al. 2013). Epileptički sindrom povezan s febrilnom infekcijom (febrile infection related epilepsy syndrome, FIRES) predstavlja tešku epileptičku encefalopatiju praćenu refraktornim epileptičkim statusom. Etiologija ovog sindroma je nepoznata, a ovaj oblik epilepsije najčešće zahvaća do tada zdravu djecu školske dobi kod kojih se dva tjedna nakon bolesti praćene povišenom temperaturom pojave učestali napadi. Napadi ne reagiraju dobro na konvencionalnu antiepileptičku terapiju te često zahtijevaju duboku sedaciju anestheticima. U terapiji se koriste imunoglobulini i ketogena dijeta, ali potpuna učinkovitost takve terapije još nije potvrđena. Moguće je da u nastanku ovog oblika epilepsije ulogu imaju infekcija, metabolički, genetski ili autoimuni mehanizam, ali to još nije dokazano. Prognoza za većinu oboljele djece nije dobra, obzirom da se radi o farmakorezistentnoj epilepsiji praćenoj kognitivnim poremećajima i mentalnom retardacijom te motoričkom regresijom (van Baalen et al. 2009). 1986. godine Awaya i Fukuyama su prvi opisali pojavu ovog sindroma (Caraballo et al. 2013). Od tada je ovaj sindrom dobio nekoliko sinonima koji se koriste u literaturi:

- akutna encefalopatija nepoznatog podrijetla kod dojenčadi i djece
- akutni encefalitis sa refraktornim, ponavljajućim parcijalnim napadima (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, AERRPS)
- akutna encefalopatija sa epileptičkim statusom posredovanim upalom
- devastirajuća epilepsija djece školske dobi (devastating epilepsy in school-aged children, DESC)
- idiopatska katastofalna epileptička encefalopatija
- refraktorna epileptička encefalopatija školske djece potaknuta povišenom temperaturom
- ozbiljni refraktorni epileptički status potencijalno uzrokovan encefalitisom

Također i druge sindrome, kao što su idiopatska hemikonvulzivna-hemiplegija i epilepsija (idiopathic hemiconvulsion-hemiplegia and epilepsy, IHHE), nova pojava refraktornog epileptičkog statusa kod odraslih (new-onset refractory status epilepticus, NORSE), teška miokolona epilepsija dojenačke dobi (Dravetin sindrom) i epileptička encefalopatija

uzrokovana mutacijom gena za protokadherin 19 (PCDH19), obilježava pojava epileptičkih napada provociranih febrilitetom (fever sensitive) (van Baalen et al. 2009).

Većina autora teži pojednostavljenju ovog širokog spektra dijagnoza, predlažući jednoznačnu dijagnozu post infekcijskog sindroma sa specifičnim karakteristikama (Serrano et al. 2013).

## 2. ETIOLOGIJA

### 2.1. MEHANIZMI EPILEPTOGENEZE U PEDIJATRIJSKIM EPILEPTIČKIM SINDROMIMA

Mehanizmi epileptogeneze u pedijatrijskim epileptičkim sindromima predstavljaju heterogenu skupinu, te mogu uključivati poremećaje neurorazvojnih projekcija, sinaptičke homeostaze, neuronske ekscitabilnosti, adaptivne i genetske mehanizme, te imunološke odgovore. Iako neurorazvojne abnormalnosti i genetski faktori određuju mehanizam epileptogeneze u nekoliko pedijatrijskih sindroma (npr. infantilni spazmi), drugi čimbenici, poput imunološkog odgovora protiv središnjeg živčanog sustava ili okolišni čimbenici poput povišene temperature ili infekcije, mogu utjecati na razvoj agresivnijeg oblika epilepsije kod normalno razvijene djece (Pardo et al. 2014).

### 2.2. HIPOTEZE O MEHANIZMU NASTANKA FIRES-a

Patogeneza koja leži u pozadini ovog sindroma još uvijek nije poznata. Postoje hipoteze o imunološkom, genetskom, metaboličkom i upalnom mehanizmu nastanka bolesti (Caraballo et al. 2013).

Iako analiza likvora često pokazuje blage upalne promjene, dokaz za infekciju ili specifični autoimuni proces nedostaje. Također se vrlo rijetko detektiraju i objavljuju mutacije gena koje se povezuju sa FIRES-om i ostalim epilepsijama koje se očituju epileptičkim napadima osjetljivim na povišenu temperaturu (van Baalen et al. 2009).

U prilog teoriji postajanja encefalitisa u pozadini govori evolucija FIRES-a kojeg prati febrilni događaj te prisustvo pleocitoze u likvoru. Unatoč brojnim pokušajima, identifikacija infektivnog agensa do sada nije bila uspješna (Kramer et al. 2011). Kod većine pacijenata klinički tijek bolesti je bifazičan, što upućuje na proces u kojem infekcija ima ulogu okidača. Sve ovo više upućuje na hiperekscitaciju neurona, nego na inflamatorno oštećenje mozga. Također glavnu ulogu u kliničkoj slici imaju rekurentni i produženi epileptički napadi te trajanje epileptičkog statusa, a ne sama povišena temperatura (van Baalen et al. 2010).

U istraživanjima provedenima na pacijentima sa sličnim entitetima su pronađena protutijela. Pronađena su oligoklonalna antitijela, antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (GAD), antitijela na glutamatni receptor 3 (GluR3) i antitijela na glutamatni receptor epsilon 2

(GluRepsilon 2). Iako ovaj nalaz može predstavljati sekundarni fenomen, a ne primarni patogenetski mehanizam, moguće je da je autoimuni mehanizam vodeći patogenetski proces kod određene skupine pacijenata. Ipak ova antitijela nisu pronađena specifično kod pacijenata sa FIRES-om (Kramer et al. 2011).

Također se smatra da čimbenici okoliša, poput povišene temperature i neidentificiranog infektivnog agensa, mogu biti okidač kod osoba koje imaju predispoziciju za razvoj epilepsije. Sličan fenomen je uočen kod Dravetinog sindroma, te ovi nalazi upućuju na moguću genetsku etiologiju FIRES-a (Carballo et al. 2013).

Budući da postoje poteškoće u liječenju pacijenata sa FIRES-om konvencionalnim metodama, postoji velika potreba za otkrivanjem patofiziološkog mehanizma ovoga sindroma, što bi omogućilo oblikovanje terapije i poboljšanje ishoda (Pardo et al. 2014).

### 2.2.1. INFEKCIJSKI MEHANIZAM I ENCEFALITIS

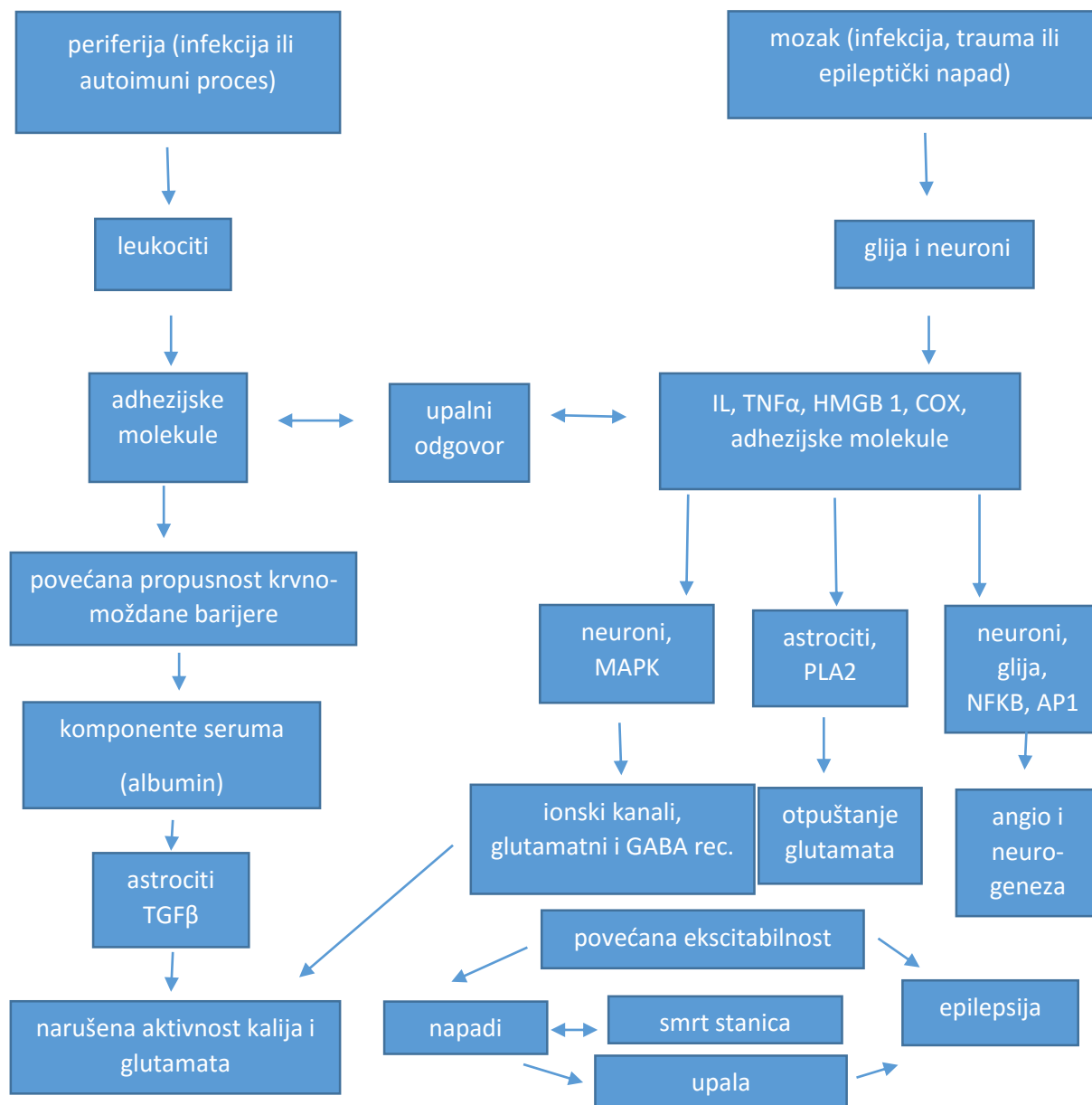
Epileptički status može inducirati proinflamatorni proces preko povećanog otpuštanja glutamata i drugih molekula, poput citokina, prostaglandina i komplementa. Ove molekule promoviraju mehanizme razvoja epilepsije i epileptogenezu tako da modificiraju aktivnost ionskih kanala i pojačavaju ekscitabilnost neurona (Carballo et al. 2013). Oštećenja središnjeg živčanog sustava i infekcija dovode do aktivacije upalnog odgovora. Tijek upalnog odgovora modificiraju epilepsija i antiepileptički lijekovi, a sekundarni upalni procesi i dugotrajni napadi promoviraju epileptogenezu. Na slici broj 1 je prikazana uloga upalnih čimbenika u mehanizmu epileptičkog napada. Oštećenje središnjeg živčanog sustava uzrokuje aktivaciju neurona i leukocita te oslobađanje medijatora upale. Ti događaji potiču upalni odgovor, dovode do smrti neurona i ponovnih epileptičkih napada, te se naposljetku razvija epilepsija.

Upala može dovesti do razvoja epilepsije na više načina:

- Djelovanjem medijatora upale na naponom regulirane ionske kanale i fosforilaciju proteina, što povećava ekscitabilnost neurona.
- Djelovanjem posrednika upale koje oslobađaju stanice perivaskularne glije ili interakcijom između leukocita i endotelnih stanica, što dovodi do povećanja propusnosti krvno-moždane barijere.

- Aktivacijom mete rapamicina kod sisavaca (mammalian target of rapamycin, mTOR), protein kinaze koja regulira transkripciju i sintezu proteina, te proliferaciju i rast stanice.
- Stvaranjem protutijela na neuralne proteine
- Djelovanjem na transkripciju gena uključenih u plastičnost mozga (Bašić 2015).

U identifikaciji infektivnog agensa unutar cerebrospinalnog likvora pacijenata sa ovim sindromom korištene su serološke metode i lančana reakcija polimeraze (PCR), ali su rezultati bili negativni. U istraživanju provedenom na 77 pacijenata pronađena je varijabilna količina bijelih stanica u cerebrospinalnom likvoru (2-100 stanica/mm<sup>3</sup>), ali kod gotovo 75% pacijenata u inicijalnom uzorku likvora nije bilo dokaza pleocitoze. Ovi laboratorijski nalazi ne govore u prilog prisutnosti encefalitisa u pozadini ovog sindroma (Pardo et al. 2014). U terapiji ovoga sindroma zabilježen je uspjeh ketogene dijeta, za koju se između ostalog smatra da djeluje antiinflamatorno, te ta činjenica podržava hipotezu inflamatornog mehanizma nastanka sindroma (Nabbout 2012).



Slika 1. Uloga upalnih čimbenika u mehanizmu epileptičkog napada

IL- interleukin, TNF $\alpha$ - čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$ , HMGB1- protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (high-mobility group box 1), COX -ciklooksigenaza, MAPK- mitogen-aktivirana protein-kinaza, PLA2 -fosfolipaza, NFKB- nuklearni faktor kapa B, AP1- protein aktivator 1, TGF- $\beta$ - transformirajući faktor rasta  $\beta$ , GABA- gama-amino maslačna kiselina<sup>8</sup>

Prema: Vezzani et al. 2011, 35. str

### 2.2.2. METABOLIČKE BOLESTI I MITOHONDRIJSKI POREMEĆAJI

U razvoju ovoga sindroma ulogu bi mogao imati mehanizam nedostatka energije koji se javlja kod poremećaja funkcije mitohondrijskog respiratornog lanca. Također bi uzrok mogao biti poremećaj mitohondrijskih metaboličkih puteva, kao što su oksidacija masnih kiselina te ciklus ureje ili limunske kiseline. Bolesti u kojima su prisutni poremećaji ovih metaboličkih puteva često zahvaćaju tkiva sa visokom metaboličkom aktivnošću, uključujući središnji živčani sustav (SŽS). Budući da su kod mitohondrijskih poremećaja koji zahvaćaju SŽS napadi česti, te je povećan rizik za pojavu epileptičkog statusa, neka istraživanja su se fokusirala na potencijalnu ulogu metaboličkog poremećaja u etiologiji ovog sindroma. Analiza metabolizma kod ovih pacijenata je uključila određivanje laktične kiseline, biogenih amina i aminokiselina u likvoru, te određivanje razine amonijaka, laktične kiseline, amino kiselina, karnitina i acil-karnitina u krvi. Kod velikog broja pacijenata je mjerena razina kiselina vrlo dugačkih lanaca, vitamina B12, biotina, teških metala, bakra, ceruloplazmina, homocisteina, urične kiseline, transferina, organskih kiselina, te omjer purina i pirimidina. Rezultati analize metabolizma nisu dokazali poremećaj mitohondrijskog respiratornog lanca. Također, analiza mitohondrijskih enzima u mišićima i fibroblastima, provedena kod nekoliko pacijenata, nije pokazala nikakve abnormalnosti. Zbog svih ovi negativnih rezultata uloga metaboličkog ili mitohondrijskog poremećaja u FIRES-u nije sigurna (Pardo et al. 2014).

### 2.2.3. GENETSKI POREMEĆAJI

Kao važan uzrok epileptičkih encefalopatija koje se javljaju u djetinjstvu se izdvajaju de novo mutacije gena. Faktor rizika za pojavu različitih oblika epilepsije, uključujući epileptičke encefalopatije, predstavljaju i rijetke varijante u broju kopija (copy number variations, CNV). FIRES dijeli zajedničke karakteristike s monogenetskim epilepsijama koje se također javljaju u ranom djetinjstvu, kao što su Dravetin sindrom (DS) i epileptička encefalopatija uzrokovana mutacijom gena PCDH19. Ova dva sindroma uključuju pojavu epileptičkih napadaja i epileptičkog statusa tijekom febrilne bolesti kod prethodno zdrave djece, uz negativne nalaze biomarkera encefalitisa ili infekcije SŽS-a. Pacijenti sa ovim sindromima također imaju kognitivne i intelektualne te motoričke poremećaje, što upućuje na moguće preklapanje patogenetskog mehanizma ovih sindroma sa FIRES-om. Ipak, ovi se sindromi razlikuju od



FIRES-a (Pardo et al. 2014). DS se javlja u ranijoj životnoj dobi, najčešće oko šestog mjeseca života. Kod više od 80% pacijenata je dokazana mutacija  $\alpha$  podjedinice naponom reguliranog natrijskog kanala ( $\alpha$  subunit of the voltage-gated sodium channel, SCN1A) (Millichap et al. 2009). Prvi napad se javlja tijekom febrilne bolesti ili nakon cijepljenja. Elektroencefalogram (EEG) je često normalan tijekom prve dvije godine trajanja bolesti, a kasnije pokazuje generalizirane šiljke i difuzno sporu aktivnost. Intelektualne poteškoće se obično javljaju nakon jedne do tri godine, a osjetljivost na povišenu temperaturu perzistira do kraja života. Pacijenti sa epilepsijom uzrokovanom mutacijom gena PCDH19 su gotovo isključivo djevojčice, što je u suprotnosti sa dominacijom dječaka u FIRES-u. Tijekom povišene temperature se javljaju napadi u nakupinama (cluster napadi), a rijetko epileptički status. Heterozigotne mutacije gena PCDH19 su pronađene u epilepsiji i mentalnoj retardaciji ograničenoj na žensku djecu, dok su hemizigotna muška djeca asimptomatska. Utvrđeno je da se simptomi mogu pojaviti i kod dječaka sa mozaicizmom. Iako postoje neke sličnosti između pacijenata sa ovim sindromima i pacijenata sa FIRES-om, molekularna i genetska istraživanja kod pacijenata sa FIRES-om nisu pokazala mutacije gena SCN1A ili PCDH19. Također druga genetska istraživanja, koja su uključila CNV nisu utvrdila postojanje patoloških delecija kod pacijenata sa FIRES-om (Pardo et al. 2014).

#### 2.2.4. AUTOIMUNOST I ANTITIJELA

Postoji mogućnost da mehanizam epileptičkog statusa kod pacijenata sa FIRES-om uključuje postojeću bolest imunološkog sustava ili de novo stvaranje autoimunih antitijela. Kod velikog broja pacijenata je provedena analiza biomarkera sistemskih reumatskih i autoimunih poremećaja, uključujući sistemni eritematozni lupus, Wegnerovu granulomatozu, vaskulitis i Hashimotov tireoiditis, ali su se rezultati pokazali negativnima. Nalaz elektroforeze proteina likvora nije ukazao na specifične promjene, te je nalaz oligoklonalnih traka u likvoru također bio negativan. Provedena je analiza autoantitijela protiv neuralnih epitopa, kao što su glutamatni N-metil-D-aspartat (NMDA) receptor i glutamatni receptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (AMPA), receptor gama-amino maslačne kiseline (GABA), proteini povezani s naponom reguliranim kalijevim kanalima (VGKC) i dekarboksilaza glutaminske kiseline (GAD). Ova antitijela se povezuju sa poznatim imunološko posredovanim neurološkim poremećajima i epilepsijom, ali je analiza kod pacijenata sa FIRES-om pokazala negativne rezultate. Kod malog broja pacijenata su pronađena anti-VGKC, anti-GAD i anti

GluR3 protutijela, ali se ti nalazi nisu ponovili u idućim istraživanjima. Također, pacijenti sa FIRES-om su pokazali kratkotrajni, ali ne zadovoljavajući odgovor na imunoterapiju te terapiju steroidima koje se koriste kod pacijenata sa poznatim autoimunim neurološkim poremećajima (Pardo et al. 2014).

### 3. KLINIČKA SLIKA

Ovaj sindrom gotovo uvijek počinje sa bolesti praćenom povišenom temperaturom. Najčešće se radi o infekciji gornjeg respiratornog sustava ili gastroenteritisu. Dan do dva tjedna kasnije počinju napadi koji ubrzo postaju češći i teži, te naposljetku prelaze u epileptički status. Na vrhuncu akutne faze ovog sindroma nije neuobičajena pojava više od sto napada u jednom danu (van Baalen et al. 2009). Kod gotovo polovice pacijenata povišena temperatura nestaje prije pojave prvih napada (Pardo et al. 2014).

Napadi mogu biti žarišni motorički (facijalni mioklonizmi), sa djelomičnim poremećajem svijesti („staring spells“ ) ili obostrani generalizirani toničko-klonički (grand mal napadi). Trajanje akutne faze je varijabilno, te ona može trajati nekoliko dana ili nekoliko mjeseci (van Baalen et al. 2009).

Također se mogu pojaviti i autonomne manifestacije, odnosno žarišni autonomni epileptički napadi, poput hipersalivacije, bljedila, apneje i cijanoze (Caraballo et al. 2013).

Napredovanjem bolesti dolazi do razvoja farmakorezistentnog epileptičkog statusa koji predstavlja i dijagnostički i terapijski izazov. Epileptički status može trajati duže od jednog mjeseca. Često je potreban smještaj u jedinici intenzivnog liječenja te mehanička ventilacija (Howell et al. 2012). Ovo stanje završava smrću ili farmakorezistentnom epilepsijom praćenom kognitivnim, mentalnim i motoričkim poremećajima (Nabbout et al. 2010).

Razvoj FIRES-a se dakle može podijeliti u tri faze. Inicijalna faza predstavlja jednostavnu febrilnu infekciju, koju nakon nekoliko dana prati akutna faza. Akutnu fazu obilježavaju rekurentni žarišni napadi koji brzo prelaze u refraktorni epileptički status koji najčešće nije praćen povišenom temperaturom i dodatnim neurološkim poremećajima (Caraballo et al. 2013). Naposljetku se razvija kronična faza koja se sastoji od epilepsije otporne na lijekove, značajnih motoričkih poremećaja i kognitivnih oštećenja, koja najčešće zahvaćaju govor, pamćenje i ponašanje (Mazzucal et al. 2011).

Neki autori smatraju da ovaj sindrom nije potrebno podijeliti u akutnu i kroničnu fazu, već ga treba smatrati nepodijeljenim procesom, budući da između akutne i kronične faze na postoji period bez napadaja. Činjenica da napadi imaju jednaka obilježja u obadvije faze podržava teoriju o nepodijeljenosti ovog sindroma (Caraballo et al. 2013).



Slika 2. Fotografija izdvojena iz video snimke. Prikaz kloničkih trzajeva lijeve strane lica i asimetrične posture gornjeg ekstremiteta, te zrcalni prikaz kloničkih trzajeva desne strane lica i asimetrične posture. Ishodište napada je desna, pa lijeva temporalna regija.

Prema: Howell et al. 2012, 106. str

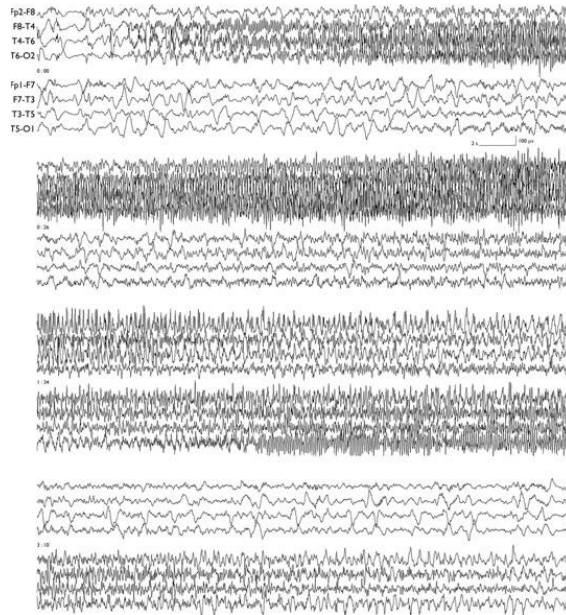
### 3.1. NALAZI

#### 3.1.1. EEG

Interiktalni EEG pokazuje difuznu pozadinsku delta-theta sporu cerebralnu aktivnost.

Iktalni EEG pokazuje fokalnu, multifokalnu ili generaliziranu aktivnost (Kramer et al. 2011). Ishodište napada je uobičajeno lokalizirano temporalno, te često propagira prema frontalnom režnju iste ili kontralateralne hemisfere (Mazzucal et al. 2011).

Nalaz iktalnog EEG-a upućuje na lateralno neokortikalno podrijetlo napada, moguće u perisilvijskom području (Howell et al. 2012).

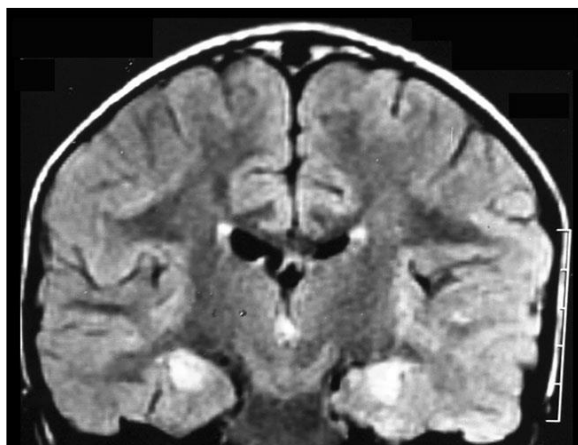


SLIKA 3. EEG nalaz u akutnoj fazi za vrijeme žarišnog epileptičkog napada sa brzim iktalnim izbijanjima lokaliziranim u desnoj temporalnoj regiji, te aktivnost u lijevoj temporalnoj regiji nakon završetka napada u desnoj hemisferi.

Prema: Howell et al. 2012, 108. str

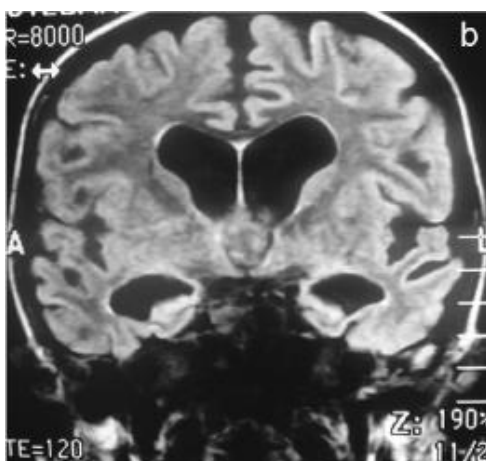
### 3.1.2. MAGNETSKA REZONANCA MOZGA

Nalaz inicijalne magnetske rezonance (MR) mozga je obično normalan. Kod nekih pacijenata se nalaze hiperintenzivna područja predominantno u temporalnoj regiji, a ponekada i u području insule i bazalnih ganglija (Kramer et al. 2011). Kasnija magnetska rezonanca mozga tijekom praćenja je kod nekih pacijenata otkrila difuznu atrofiju mozga sa proširenjem moždanih komora (Caraballo et al. 2013). Kod malog broja pacijenata je uočena i hipokampalna skleroza (Howell et al. 2012). U akutnoj fazi nalaz MR mozga je pokazao hiperintenzitet i edem hipokamusa, a u kroničnoj fazi atrofiju ovoga područja (Agarwal et al. 2015).



Slika 4. Magnetska rezonanca mozga. Prikaz hiperintenziteta bilateralno u hipokampalnom području.

Prema: Pardo et al. 2014, 298. str



Slika 5. Magnetska rezonanca mozga. Prikaz kortikalne i subkortikalne atrofije sa povećanjem moždanih komora.

Prema: Caraballo et al. 2013, 555. str

### 3.1.3. POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA MOZGA

Pozitronska emisijska tomografija (PET) s fluor-18-fluorodeoksiglukozom ( $^{18}\text{F}$ -FDG) je visoko osjetljiva metoda koja se koristi za detekciju poremećaja metabolizma kod djece sa epilepsijom i negativnim nalazima magnetske rezonance.

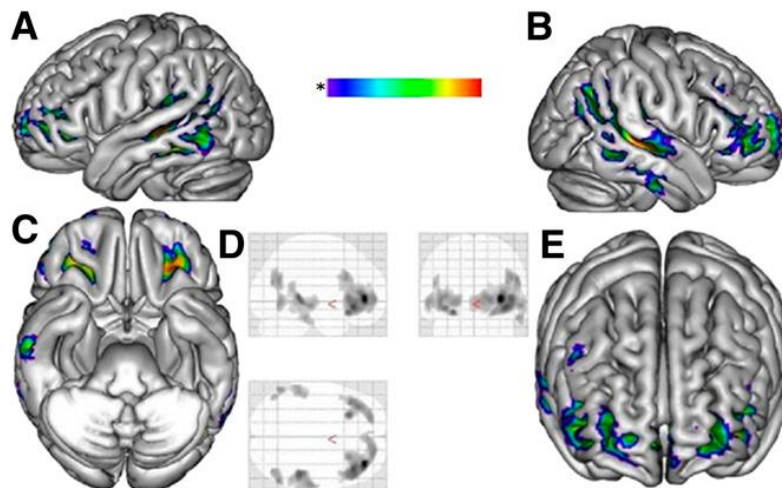
Regionalni metabolizam glukoze odražava neuronsku aktivnost, te žarišna područja hipometabolizma prikazuju područja disfunkcije neurona.

PET analizom su pronađena bilateralna hipometabolička područja u asocijativnom temporo-parijetalnom i orbito-latero-frontalnom korteksu. Ovi nalazi odgovaraju elektrokliničkim i neuropsihološkim nalazima.

Kod pacijenata sa bilateralnom epilepsijom vizualna analiza može biti otežana, te statističko parametrijsko mapiranje (SMP) predstavlja alternativnu metodu.

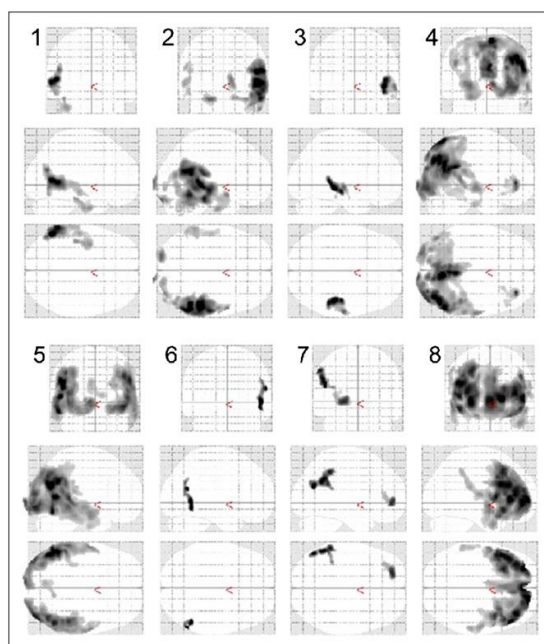
SMP PET analizom su vizualno prikazana hipometabolička područja, koja su sukladna s područjima otkrivenim  $^{18}\text{F}$ -FDG PET analizom.

Uočena je pozitivna korelacija između jačine metaboličkog poremećaja (tj broja voxela) i kognitivnog oštećenja (Mazzucal et al. 2011).



Slika 6.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET mozga, globalna analiza. Prikazana je prostorna distribucija hipometaboličkih područja. Područja se prikazuju bilateralno, te zahvaćaju asocijativni temporo-parijetalni i orbito-latero-frontalni korteks.

Prema: Mazzucal et al. 2011, 43. str



Slika 7.  $^{18}\text{F}$ -FGD PET mozga, individualna analiza. Prikaz prostorne distribucije hipometaboličkih područja kod 8 pacijenata.

Prema: Mazzucal et al. 2011, 43. str

#### 3.1.4. BIOPSIJA MOZGA

U istraživanju koje je obuhvatilo 77 pacijenata sa FIRES-om učinjena je biopsija mozga na 13 pacijenata. Kod 7 pacijenata su pronađeni znakovi glioze, a samo kod jednog pacijenta su pronađeni leptomeningealni inflamatorni infiltrati (Pardo et al. 2014).

## 4. EPIDEMIOLOGIJA

FIRES se može pojaviti u bilo kojoj dobi između 1. i 17. godine, ali najčešće zahvaća školsku djecu u dobi između 5. i 12. godine. Učestalost je nešto veća kod dječaka nego kod djevojčica (van Baalen et al. 2009).

FIRES se također može naći i u odrasloj populaciji, ali je češća njegova pojava u dječjoj dobi (Kramer et al. 2011).

## **5. DIJAGNOZA**

Budući da za sada uzrok nije poznat, ne postoji specifičan test za otkrivanje ovog sindroma. Dijagnoza se obično postavlja na temelju kliničke slike i anamneze, nakon isključenja većine drugih uzroka.

Potrebno je provesti analize cerebrospinalnog likvora i krvi radi isključenja infekcija i poznatih upalnih i autoimunih stanja. U određenim slučajevima potrebno je provesti dodatne testove radi isključenja ostalih rijetkih uzroka epileptičkog statusa, kao što su genetski i metabolički poremećaji. U dijagnostici se koristi i MR mozga za isključenje uzroka epileptičkog statusa koji imaju karakterističan izgled na slikovnim metodama. Uz EEG nalaz, za detekciju napada je često potreban i kontinuirani EEG budući da napadi postaju suptilni napredovanjem bolesti (van Baalen et al. 2009).

## **6. TERAPIJA**

Trenutno ne postoji specifična terapija. U terapiji epileptičkog statusa se koriste benzodiazepini (lorazepam, diazepam i klonazepam) i ostali antiepileptici. Prednost se daje lijekovima koji se primjenjuju intravenski, kao što su valproična kiselina, fenitoin, levetiracetam i fenobarbiton. Napadi često ne reagiraju na visoke doze primijenjenih antiepileptika te se tada koriste kombinacije antiepileptika ili farmakološka koma uzrokovana anestheticima. Kao dodatna antiepileptička terapija se koriste i topiramat, pregabalin i klobazam (van Baalen et al. 2009).

U kroničnoj fazi se niti jedan antiepileptik nije pokazao uspješnim, unatoč korištenju različitih shema (Caraballo et al. 2013).

Također se koriste i infuzije midazolama i barbiturata (pentobarbital u SAD-u i tiopental u Europi). Dugotrajna uporaba propofola se ne preporučuje zbog rizika od letalnog sindroma povezanog s infuzijom propofola (propofol related infusion syndrome, PRIS), koji je praćen acidozom te zatajenjem bubrega i srca (van Baalen et al. 2009).



Barbiturati u visokim dozama i farmakološki uzrokovana koma su se pokazali učinkovitima u privremenom zaustavljanju napada u akutnoj fazi.

Također se u terapiji pokušao koristiti i neurokirurški postupak, budući da se mezijalna temporalna skleroza smatrala uzrokom refraktornih napadaja. Terapija se nije pokazala uspješnom, budući da su pacijenti sa refraktornim napadima i mezijalnom sklerozom i nakon operacije patili od napadaja (Caraballo et al. 2013).

U terapiji se koriste i imunomodulatori. Iako nije dokazano kliničkim ispitivanjem, prema literaturnim podacima se smatra da steroidi, intravenski imunoglobulini i izmjene plazme prolazno mogu biti djelotvorni u liječenju. Ove metode bi mogle biti korisne i u akutnoj i u kroničnoj fazi bolesti.

Također postoje i izvještaji o značajnom uspjehu ketogene dijeta kod neke djece sa FIRES-om, ali to se još treba potvrditi kontroliranim istraživanjima (van Baalen et al. 2009).

## 6.1. KETOGENA DIJETA

Ketogena dijeta je osmišljena 1921. godine u klinici Mayo u Rochesteru. U ovoj dijeti se ograničava unos ugljikohidrata, proteina, kalorija i tekućine te se povećava unos masti. Unos masti se povećava do količine koja zadovoljava 90% dnevnih energetske potrebe.

Postoje četiri vrste ketogene dijeta: klasična ketogena dijeta, dijeta sa trigliceridima srednjeg lanca, modificirana Atkinsonova dijeta i dijeta s niskim indeksom glikemije. Najučestalije indikacije za terapiju ketogenom dijetom jesu mioklonička-astatička epilepsija, nedostatak glukoznog transportera 1 (GLUT-1), Lennox-Gastautov sindrom, tuberozna skleroza, Rettov sindrom, infantilni spazmi i Dravetin sindrom. Također se istražuje učinkovitost ove dijeta u epilepsiji s napadima tipa apsansa, Struge-Webberovom sindromu i FIRES-u. U zadnje vrijeme se velika pažnja pridaje uporabi ketogene dijeta u liječenju refraktornog epileptičkog statusa (u FIRES-u). Provođenje ove dijeta putem nazogastrične sonde kod pacijenata sa epileptičkim statusom u jedinicama intenzivne njege predstavlja pogodnu opciju, te je uspjeh zabilježen nakon perioda od 7 do 10 dana.

Od svojih početaka je ketogena dijeta bila rigidna i u započinjanju dijeta i u održavanju. Dr. Berquist i suradnici (2005.) su otkrili da tradicionalni period posta na početku ketogene dijeta nema bolji utjecaj na ishod liječenja u odnosu na postepeno uvođenje kroz tri mjeseca. Također,

kod postepenog uvođenja je rjeđa pojava acidoze, hipoglikemije i gubitka tjelesne težine. Na temelju rezultata ovog istraživanja, druge grupe znanstvenika su započele potragu za alternativnim metodama započinjanja i održavanja dijete. Provođenje dijete je postalo fleksibilnije, prilagođeno individualnim slučajevima te je spuštana linija ograničenja unosa kalorija i tekućina, a rizik od pojave napada je ostao jednak.

Iako se ketogena dijeta pokazala korisnom kod otprilike 50% djece u koje je primijenjena, postoji određen broj pacijenata koji imaju poteškoće u prilagodbi svog životnog stila. Ovi pacijenti mogu provoditi alternativne dijete (Kossoff & Hartman 2014).

#### 6.1.1. ALTERNATIVNE KETOGENE DIJETE

Dijeta sa trigliceridima srednjeg lanca se koristi od 1970. godine. Ova dijeta koristi visoko ketogenična ulja s ciljem oslobađanja veće količine ugljikohidrata.

Dijeta s niskim indeksom glikemije (low glycemic indeks treatment , LGIT) se koristi od 2005. godine. Cilj ove dijete je opskrba ugljikohidratima uz indeks glikemije manji od 50, čime se održava stabilnom razina glukoze u krvi. Iako vrijednosti serumskih ketona rastu, njihove vrijednosti su minimalne te ova terapija počinje bez perioda posta. Ipak jedna četvrtina pacijenata smatra i ovaj oblik dijete restriktivnim, te je zbog tog razloga prestaju provoditi.

Modificirana Atkinsonova dijeta (MAD) se koristi od 2003. godine. Ova dijeta također počinje bez posta, te ne ograničava unos kalorija, tekućine i proteina. Ugljikohidrati su ograničeni na količinu od 10 grama na dan za djecu. Potiče se unos masti radi održavanja ketoze. Istraživanja su pokazala da je došlo do redukcije napada nakon 6 mjeseci kod 50% pacijenata koji su provodili ovu dijetu, a kod 90% pacijenata je došlo do određenog poboljšanja. Ovi rezultati su slični kao i kod klasične ketogene dijete. Nedavna istraživanja su pokazala da korištenje klasične ketogene formule (KetoCal) tijekom prvog mjeseca može zapravo pojačati učinkovitost MAD-a zbog pružanja dodatnih izvora masti (Kossoff & Hartman 2014).

#### 6.1.2. NUSPOJAVE

Tijekom ove terapije je moguća pojava nuspojave, ali su one većinom reverzibilne. To su hiperkolesterolemija, deficiti minerala, hipokalemija, acidoza, konstipacija i gubitak tjelesne

težine. Pojava ovih nuspojava se nastoji prevenirati uporabom alternativnih dijeta (MAD, LGIT) te izbjegavanjem perioda posta. Također je moguće korištenje suplementa, poput kalcija, kalija, selena, cinka, citrata i vitamina D (Kossoff & Hartman 2014).

### 6.1.3. KETOGENA DIJETA I EPILEPTIČKI STATUS

Ketogena dijeta predstavlja alternativu farmakoterapiju u refraktornom epileptičkom statusu u FIRES-u. Kontraindikacije za primjenu ketogene dijeta u epileptičkom statusu su poremećaji beta oksidacije i piruvat karboksilaze, ali obadvije kontraindikacije su rijetke i jednostavne za dijagnozu.

Iako postoje dokazi koji upućuju na uspješnost ove terapije, njezina uporaba u liječenju epileptičkog statusa nakon neuspjeha prve linije intravenskih antikonvulziva se odgađa. Razlog za to je rizik od hipoglikemije u početku terapije. Iako hipoglikemija predstavlja problem na početku terapije, pacijenti sa učestalim napadima i epileptičkim statusom su smješteni na odjelu intenzivne njege što omogućuje brzu detekciju i korekciju.

Potrebno je provesti dodatna prospektivna istraživanja kako bi se ocijenio ovaj terapijski pristup u liječenju refraktornog epileptičkog statusa (Nabbout et al. 2010).

### 6.1.4. UČINCI KETOGENE DIJETE

Ketogena dijeta je dizajnirana s ciljem oponašanja korisnih učinaka posta. Zbog ovog razloga su mnogi autori smatrali da ketogena dijeta i post dijele isti antikonvulzivni mehanizam. Ova teorija je testirana u pokusu sa miševima koji su imali akutne napade. Iznenadujuće, ove dvije intervencije su pokazale suprotne rezultate, te su uputile na to da se njihovi antikonvulzivni mehanizmi međusobno razlikuju.

Drugo pitanje koje se postavlja u literaturi je pitanje postiže li se učinak ketogene dijeta preko povišene razine ketona ili preko niske razine glukoze. Obadvije vrijednosti su prisutne u animalnim modelima, iako kod ljudi razina glukoze nije konstantno niska. Testovima sa inhibitorom glikolize, 2-deoksi-D-glukozom (2DG) je dokazano da samo niska razina glukoze ne oponaša u potpunosti učinke ketogene dijeta.

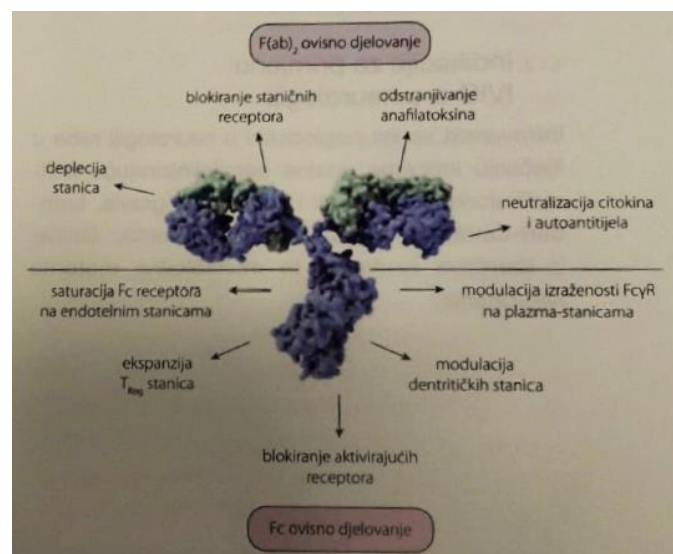
Smatra se da su učinci ketogene dijete direktno uzrokovani djelovanjem ketonskih tijela (moguće u kombinaciji sa niskom razinom glukoze). Druga mogućnost je promjena nutritivno-integrativnih putova. Primjer je promjena aktivnosti mTOR puta u ovisnosti o razini glukoze i aminokiselina. Ketogena dijeta smanjuje razinu aktivnosti ovog puta, te možda na taj način dovodi do redukcije napadaja. Također postoji mogućnost antikonvulzivnog učinka preko inhibitornog neurotransmitera GABA. Acetoacetat i u manjoj mjeri i beta-hidroksimaslačna kiselina inhibiraju aktivaciju vezikularnog glutamatnog transportera. Ovaj transporter unosi glutamat u presinaptičke vezikule. Na ovaj način ketogena dijeta smanjuje ekscitaciju neurona. Također i drugi kanali i neurotransmiteri mogu imati ulogu u antikonvulzivnom učinku ketogene dijete. Beta-hidroksimaslačna kiselina povećava osnovno i o aktivnosti ovisno otvaranje kalijevih kanala reguliranih adenzin trifosfatom (ATP), što upućuje na to da beta-hidroksimaslačna kiselina inhibira ispaljivanje neurona nakon rekurentne neuralne aktivnosti (kao što je napad). Antikonvulzivnu ulogu u dijete također može imati adenzin. Ketogena dijeta se pokazala neuspješnom kod miševa sa mutacijom adenzin A<sub>1</sub> receptora i mutacijom adenzin kinaze. Važnu ulogu u ketogenoj dijete imaju i mitohondriji, budući da su to organeli u kojima se odvija oksidacija masnih kiselina, te su oni bitni i za zaštitu stanica. Ketogena dijeta smanjuje morfološke znakove oštećenja mitohondrija, uključujući smanjen broj raščupanih crvenih vlakana (ragged red fibers) i poremećaj strukture mitohondrija. Također ketogena dijeta može djelovati neuroprotektivno putem antioksidativnog mehanizma koji je posredovan faktorom transkripcije, nuklearnim faktorom eritroid 2 (NF E2) (Kossoff & Hartman 2014). Ulogu može imati i pomak sa glikolize prema intermedijarnom metabolizmu. Ketonska tijela i polinezasićene masne kiseline potiču aktivnost mitohondrijskog respiratornog lanca (mitochondrial respiratory chain, MRC), proizvodnju ATP-a i smanjuju proizvodnju reaktivnih metabolita kisika (reactive oxygen species, ROS) , te ova terapija potiče opskrbu neurona energijom. Epileptički status pokreće mehanizam stanične smrti, uključujući apoptozu i nekrozu stanica. Apoptoza uključuje otpuštanje citokroma C iz mitohondrija zbog aktivacije kaspaze 3 i 8. Također, povećana količina ROS-a uzrokovana inhibicijom mitohondrijskog respiratornog lanca i smanjenom količinom ATP-a je kritični faktor u procesu umiranja stanica tijekom epileptogeneze. Ketogena dijeta, primijenjena u istraživanjima na miševima, smanjuje gubitak neurona i smanjuje količinu ROS-a u hipokampusu (Nabbout et al. 2010).

## 6.2. IMUNOGLOBULINI

Intravenski imunoglobulini predstavljaju visokopročišćene pripravke globulina koji se dobivaju iz plazme davatelja.

U novije vrijeme se intravenski imunoglobulini koriste u terapiji velikog broja neuroloških bolesti (Rasmussenov encefalitis, kronična upalna demijelinizirajuća poliradikulopatija, multifokalna motorna neuropatija, Guillian-Barréov sindrom, multipla skleroza i dermatomiozitis). Također se istražuje njihov učinak u liječenju refraktornih epileptičkih sindroma, kao što je FIRE-s.

Intravenski imunoglobulini posjeduju više mehanizama djelovanja koji nisu u potpunosti razjašnjeni, ali je istraživanjima dokazano njihovo međudjelovanje sa imunim sustavom na više razina. Njihovo djelovanje obuhvaća neutralizaciju aktiviranog sustava komplementa (putem vezanja na aktivirane komponente C3b i C4b čime sprječavaju njihovo odlaganje na ciljna mjesta), djelovanje na proupalne citokine, uključujući supresiju interleukina 1 (IL-1), čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i interferona  $\beta$  (IFN- $\beta$ ), mijenjanje funkcije limfocita (poticanje funkcije regulatornih T-limfocita), modulaciju dendritičkih stanica (inhibicija dozrijevanja i funkcije), modulaciju adhezijskih molekula na površini stanica, modulaciju izloženosti Fc receptora, proizvodnju antiidiotskih antitijela, odstranjivanje anafilatoksina, te neutralizaciju citokina i autoantitijela. Njihovi učinci se dijele na F(ab)<sub>2</sub> i Fc ovisne učinke. Ti učinci su prikazani na slici 8 (Bašić 2015).



Slika 8. Učinci imunoglobulina<sup>8</sup>

Prema: Bašić 2015, 427. str

Primjenu intravenskih imunoglobulina često prate nuspojave, kao što su glavobolja, bolovi u trbuhu, mučnina, mialgija, artralgija, urtikarija, valovi vrućine, aseptički meningitis, akutno zatajenje bubrega, infarkt miokarda i tromboembolija. U tablici broj 1 prikazane su nuspojave s obzirom na učestalost i težinu (Bašić 2015).

Tablica 1. Prikaz nuspojava imunoglobulina (Pema: Bašić 2015, 429. str)

Česte nuspojave	Teške nuspojave	Ostale rijetke nuspojave
glavobolja	anafilaktički šok	hemolitična anemija
povraćanje	tromboembolija	leukopenija, neutropenija
mučnina	akutno zatajenje bubrega	plućni edem
mialgija	aseptički meningitis	
artralgija	infarkt miokarda	
urtikarija	plućna embolija	
omaglica		
tahikardija		
vrućica i zimica		

### 6.3. FARMAKOLOŠKI UZROKOVANA KOMA

U liječenju visoko refraktornog epileptičkog statusa se koristi farmakološki uzrokovana koma, iako je učinak ove terapije privremen, budući da se kod većine pacijenata napadi ponavljaju nakon prekida terapije.

Za postizanje ove kome koriste se visoke doze barbiturata (fenobarbiton, pentobarbital, tiopental) ili midazolama. Pentobarbital uzrokuje smanjenje cerebralnog protoka. Na taj način kompenzira nastanak moždanog edema koji nastaje tijekom epileptičkog statusa, ali također ove promjene protoka mogu dovesti do infarkta u osjetljivom području hipokampus. Također, uporaba barbiturata može paradoksalno pogoršati napadaje, te se duže trajanje kome povezuje sa lošijim kognitivnim ishodom (Kramer et al. 2011).



izraženiji (Scheffer et al. 2009). Kod 25% pacijenata je pozitivna obiteljska anamneza febrilnih konvulzija, a kod 80% pacijenata je pronađena mutacija gena SCN1A koja zahvaća  $\alpha$  podjedinicu naponom reguliranih natrijskih kanala (Millichap et al. 2009). Naponom regulirani natrijski kanali su odgovorni za započinjanje i širenje akcijskog potencijala, te su uključeni u ekscitabilnost neurona (Li et al 2010). EEG nalaz je normalan tijekom prve dvije godine, a nakon toga se javljaju generalizirani šiljci i difuzno spora aktivnost. Nalaz MR mozga je također normalan, ali se ponekada mogu naći nespecifične promjene poput blage atrofije (Scheffer et al. 2009). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, vremena pojavljivanja i dokaza najčešće mutacije: mutacije gena SCN1A, iako su i drugi geni uključeni u etiologiju bolesti. U terapiji se koriste valproat i topiramat, a inhibitor citokroma P450, stiripentol, se pokazao uspješnim u terapiji DS-a. U terapiji se može koristiti i ketogena dijeta. Važne su i preventivne mjere izbjegavanja okidača napadaja. Karbamazepin i lamotrigin mogu dovesti do egzacerbacije, te ih je potrebno izbjegavati. Prognoza ovoga sindroma je loša, te se nakon četiri godine najčešće razviju intelektualni i drugi neurološki poremećaji, te poremećaji ponašanja (Millichap et al. 2009).

## 7.2. EPILEPTIČKA ENCEFALOPATIJA UZROKOVANA MUTACIJOM GENA PCDH19

PCDH19 predstavlja gen na X kromosomu koji kodira protokadherin 19, protein adhezije ovisne o kalciju. Ovaj transmembranski protein je snažno eksprimiran u SŽS-u, te je u postnatalnom mozgu odgovoran za modulaciju sinaptičke transmisije. Mutacije gena PCDH19 uzrokuju pojavu epilepsije i mentalne retardacije isključivo kod ženske djece, ali se simptomi mogu pojaviti i kod muške djece sa mozaicizmom. Epileptički napadi se obično javljaju kod do tada zdrave djece, prije navršene prve godine života. Napadi mogu biti unilateralni, generalizirani toničko-klonički ili žarišni, najčešće se javljaju u nakupinama (clusterima), prolongirani su i osjetljivi na povišenu temperaturu. Epileptički napadi mogu prijeći u epileptički status, ali se ta pojava javlja samo kod polovice pacijenata. Napredovanjem bolesti se javljaju mentalna i motorna regresija, poremećaji govora i ataksija (Depienne et al. 2009). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i molekularnog testiranja. U akutnoj fazi klasična antiepileptička terapija se pokazala neuspješnom, te se u tijeku epileptičkog statusa koristi i kontinuirana intravenska infuzija midazolama. U kroničnoj fazi dolazi do smanjenja broja i intenziteta napadaja, neovisno o terapiji (Specchio et al. 2011).



Tablica 2. usporedba FIRES-a i epileptičke encefalopatije (EE) uzrokovane mutacijom gena PCDH19 (Prema: Specchio et al. 2011, 173. str)

	EE uzrokovana mutacijom gena PCDH19	FIRES
Dob pojave	< 1 godine	5-12 godina
Spol	ženska djeca	većinom muška djeca
Napadi u akutnoj fazi	žarišni i generalizirani	žarišni i generalizirani
Interiktalni EEG	bilateralni spori valovi	difuzni spori valovi
Iktalni EEG	difuzna, frontalna ili temporalna fokalna žarišta	frontalna i temporalna žarišta
Početni nalaz MR mozga	normalan	normalan ili hiperintenzitet u temporalnom području
Terapija u akutnoj fazi	benzodiazepini	koma inducirana barbituratima
Napadi u kroničnoj fazi	žarišni, generalizirani, absans	žarišni i generalizirani
Kognitivni ishod	poremećaji ponašanja, kognitivni poremećaji, značajke autizma, ponekada normalan ishod	poremećaji ponašanja i jako izraženi kognitivni poremećaji

### 7.3. IDIOPATSKA HEMIKONVULZIVNA-HEMIPLEGIJA I EPILEPSIJA

Idiopatska hemikonvulzivna-hemiplegija i epilepsija (IHHE) predstavlja rijetku encefalopatiju koja se uobičajeno javlja kod do tada zdrave djece. Ovaj sindrom je karakteriziran pojavom unilateralnog kloničkog epileptičkog statusa i permanentne ipsilateralne hemiplegije. Etiologija ovoga sindroma nije poznata. IHHE se najčešće javlja u prve dvije godine života, a uvijek se javi prije navršene četvrte godine. Sindrom započinje nespecifičnom febrilnom bolesti, na koju se nadovezuje epileptički status koji može trajati satima. Napadi dovode do pojave moždanog edema i stanične smrti, što uzrokuje motorni deficit i pojavu hemiplegije. Nakon nekoliko

mjeseci se javljaju i rekurentni farmakorezistentni žarišni epileptički napadi (Nabbout 2013). Nalaz MR mozga u akutnoj fazi pokazuje difuznu oteklinu i hiperintenzitet jedne hemisfere, obično u posteriornom području, dok u kroničnoj fazi dolazi do pojave kortikalne atrofije odgovarajuće hemisfere. Zabilježeno je češće zahvaćanje lijeve hemisfere. U terapiji se koriste visoke doze antiepileptika, ponajprije midazolama i barbiturata (Barcia et al. 2013).

## **8. PROGNOZA**

Prognoza ovog sindroma je loša, a učestalost smrtnog ishoda iznosi 30%. Akutnu fazu prati farmakorezistentna epilepsija koja ne odgovara na standardnu antikonvulzivnu terapiju, a u 66-100% preživjelih se javlja mentalna retardacija. Preživjeli koji ne razviju mentalnu retardaciju obično pate od poteškoća u učenju, a samo manjina preživi epizodu bez neuroloških posljedica. U nekim istraživanjima je dokazana korelacija između mentalne retardacije i dužine trajanja bolesti (Kramer et al. 2011).

Neka istraživanja ukazuju na postojanje podgrupe pacijenata unutar ovog sindroma. Kod tih pacijenata ishod bolesti je bio bolji. Ovi pacijenti su stariji od pacijenata sa lošijim ishodom, a ova pojava bi se mogla objasniti činjenicom da je stariji mozak ujedno i zreliji mozak, te je manje vulnerabilan na različita štetna zbivanja (Serrano et al. 2013).

## 9. ZAKLJUČAK

FIRES predstavlja tešku epileptičku encefalopatiju koja se javlja kod to tada zdrave i normalno razvijene djece školske dobi. Ovaj sindrom započinje pojavom nespecifične febrilne infekcije koju prati pojava učestalih epileptičkih napada i razvoj epileptičkog statusa koji često zahtjeva smještaj u jedinici intenzivne njege. Prognoza ovoga sindroma je loša, te učestali epileptički napadi i razvoj farmakorezistentnog epileptičkog statusa dovodi do mentalne i motorne regresije. Kod skoro svih pacijenata javljaju se teške posljedice, u obliku intelektualnih i kognitivnih poteškoća te poremećaja ponašanja, a samo mali broj pacijenata preživi epizodu bez neuroloških posljedica. Razvija se i farmakorezistentna epilepsija, te je kvaliteta života kod ovakvih pacijenata nepovratno i znatno narušena. Etiologija ovoga sindroma je nepoznata, iako postoje hipoteze o upalnom, genetskom, metaboličkom i autoimunom mehanizmu nastanka bolesti. S obzirom na povećanje broja pacijenata sa ovim sindromom koji se opisuju u literaturi, poteškoće u terapiji te neuspjehe konvencionalnih metoda, potrebno je provesti dodatna istraživanja u cilju otkrivanja patofiziologije koja leži u pozadini ovoga sindroma, što bi omogućilo oblikovanje terapijske strategije te poboljšanje ishoda. Trenutno ne postoji specifična terapija ovog sindroma. Epileptički napadi ne reagiraju na visoke doze standardnih antikonvulzivnih lijekova, te se istražuje djelovanje imunoglobulina, farmakološki uzrokovane kome i ketogene dijete. Učinkovitost trenutno dostupne terapije je upitna, posebice kada se u obzir uzme loš kognitivni ishod pacijenata unatoč provođenju terapije. Koma inducirana barbituratima se pokazala učinkovitom u zaustavljanju napada samo u akutnoj fazi ovoga sindroma, te se duže trajanje ove kome povezuje sa lošijim kognitivnim ishodom i potrebom za mehaničkom ventilacijom. Učinak terapije imunoglobulinima i ketogenom dijetom nije dovoljno istražen, te je potrebno provesti dodatna kontrolirana istraživanja. Buduća istraživanja bi se trebala usredotočiti na identifikaciju okidača ovoga sindroma, bilo da se radi o nekom neprepoznom mikro-organizmu, mutaciji ili protutijelu, što bi omogućilo otkrivanje odgovarajućih terapijskih ciljeva. Iako se ovaj sindrom prezentira dramatičnom kliničkom slikom te ostavlja trajna oštećenja kod do tada zdrave djece, znanje o ovom sindromu je nedostatno.

## 10. ZAHVALE

*Iskreno se zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Nini Barišić na stručnom vodstvu, pomoći i savjetima kojima je omogućila ostvarenje ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem mojoj mami Željani, tati Ivici i bratu Anti koji su mi pružili nesebičnu ljubav i podršku kroz cijeli život i školovanje i koji su mi omogućili da sve ovo postignem.*

*Zahvaljujem mojoj prijateljici Marti koja je cijelo ovo vrijeme bila uz mene, pružala mi podršku te mi je svojim društvom uljepšala sve ove godine studiranja.*

*Zahvaljujem mojem Mariu koji je uvijek vjerovao u mene, pružao mi pomoć te je sve ovo učinio posebnim.*

*Zahvaljujem mojoj prijateljici Ani na nesebičnoj pomoći u izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem i svim ostalim prijateljima i kolegama koji su moje studiranje učinili ljepšim.*

## 11. LITERATURA

1. Agarwal A, Sabat S, Thamburaj K, Kanekar S (2015) Hippocampal Changes in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). *Pol J Radiol* 80: 391-394
2. Barcia G, Desguerre I, Carmona O, Barnerias C, Chemaly N, Gitiaux C, Brunelle F, Dulac O, Boddaert N, Nabbout R (2013) Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome revisited: longitudinal MRI findings in 10 children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 55: 1150–1158
3. Bašić Kes V (2015) *Neuroimunologija*, Zagreb, Medicinska Naklada, 303-305,412,427-429
4. Caraballo R, Reyes G, Lopez Avaria M, Buompadre M, Gonzales M, Fortini S (2013) Febrile infection-related epilepsy syndrome: A study of 12 patients. *Seizure* 22,553-559
5. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, Benyahia B, Quelin C, Carpentier W, Julia S, Afenjar A, Gautier A, Rivier F, Meyer S, Berquin P, Helias M, Py I, Riviera S, Bahi-Buisson N, Gourfinkel-An I, Cazeneuve C, Ruberg M, Brice A, Nabbout R, LeGuern E (2009) Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in PCDH19 Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females. *PLoS Genet* 5(2): e1000381
6. Howell K, Katanyuwong K, Mackay M, Bailey C, Scheffer I, Freeman J, Berkovic S, Harvey S (2012) Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia* 53(1):101–110
7. Kossoff E, Hartman A (2014) Ketogenic Diets: New Advances for Metabolism-Based Therapies. *Curr Opin Neurol* 25(2): 173–178
8. Kramer U, Chi C, Lin K, Specchio N, Sahin M, Olson H, Nabbout R, Kluger G, Lin J, van Baalen A (2011) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Does duration of anesthesia affect outcome? *Epilepsia*, 52(Suppl. 8):28–30
9. Kramer U, Chi C, Lin K, Specchio N, Sahin M, Olson H, Nabbout R, Kluger G, Lin J, van Baalen A (2011) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome A multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 52(11):1956–1965
10. Kroeger D, Amzica F (2007) Hypersensitivity of the Anesthesia-Induced Comatose Brain. *The Journal of Neuroscience* 27(39):10597–10607

11. Li N, Zhang J, Guo J, Yan X, Xia K, Tang B (2010) Novel mutation of SCN1A in familial generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Neuroscience Letters* 480: 211–214
12. Mazzuca M, Jambaque I, Hertz-Pannier L, Bouilleret V, Archambaud F, Caviness V, Rodrigo S, Dulac O, Chiron C (2011) <sup>18</sup>F-FDG PET Reveals Frontotemporal Dysfunction in Children with Fever-Induced Refractory Epileptic Encephalopathy. *J Nucl Med* 52:40–47
13. Millichap J, Koh S, Laux L, Nordli D (2009) *Child Neurology: Dravet syndrome When to suspect the diagnosis.* *Neurology* 73:e59 –e62
14. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, Aberastury M, Silva W, Dulac O (2010) Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 51(10):2033–2037
15. Nabbout R (2012) Autoimmune and inflammatory epilepsies. *Epilepsia*, 53(Suppl. 4):58–62
16. Nabbout R (2013) FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. *Epilepsia* 54(Suppl.6):54-56
17. Pardo C, Nabbout R, Galanopoulou A (2014) Mechanisms of Epileptogenesis in Pediatric Epileptic Syndromes: Rasmussen Encephalitis, Infantile Spasms, and Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics* 11:297–310
18. Puneet J, Suvasini Sh, Manjari T (2013) Diagnosis and Management of Epileptic Encephalopathies in Children. *Epi. Res. Treat.* ID501981, 9 pages
19. Scheffer I, Zhang Y, Jansen F, Dibbens L (2009) Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev.* 31 (2009) 394–400
20. Serrano-Castro P, Quiroga-Subirana P, Ortiz M, Fernandez-Perez J (2013) The expanding spectrum of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Seizure* 22,153-155
21. Specchio N, Fusco L, Vigevano F (2011) Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome): The role of protocadherin 19 (PCDH19) gene mutation. *Epilepsia*, 52(11):e172–e175
22. Sutter R, Kaplan P (2012) Electroencephalographic Patterns in Coma: When Things Slow Down. *Epileptologie* 29: 201 – 209

23. van Baalen A, Stephani U, Kluger G, Häusler M, Dulac O (2009) FIRES: febrile infection responsive epileptic (FIRE) encephalopathies of school age. *Brain Dev.* 31(1):91-93.
24. van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, Panzer A, Stephani U, Kluger G (2010) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 51(7):1323–1328
25. Vezzani A, French J, Bartfai T, Tallie Z (2011) Pathophysiological cascade of inflammatory event sin epilepsy. *Nature Rev Neuro* 7,31-40

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 31.12.1991. u Puli gdje sam završila osnovnu školu i opću gimnaziju. Tijekom osnovne škole pohađala sam tečaj engleskog jezika u školi stranih jezika Byron, te sam u istoj školi tijekom srednje škole pohađala tečaj njemačkoga jezika. Tijekom osnovne i srednje škole sam sudjelovala na natjecanjima iz biologije i kemije.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2010. godine. 2015. godine sam sudjelovala na predavanjima i radionicama u sklopu projekta GlowBrain. Tijekom zadnje dvije godine studija sam pohađala tečaj njemačkog jezika u SC školi stranih jezika.