

# Autoimune epilepsije u djece

---

**Sopek, 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:105:991904>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Sopek**

**Autoimune epilepsije u djece**

**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 KRATICA

<b>ACTH</b> ( <i>eng. Adrenocorticotropic hormone</i> )	Adrenokortikotropni hormon
<b>AMPA</b> ( <i>eng. <math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i> )	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionska kiselina
<b>ANNA-1 (Anti-Hu)</b> ( <i>eng. Antineuronal nuclear antibody type 1</i> )	Antineuronalno nuklearno protutijelo tip1
<b>Caspr2</b> ( <i>eng. Contactin-associated protein-2</i> )	Kontaktinu pridružen protein-2
<b>CRMP-5</b> ( <i>eng. Collapsin response mediator protein-5</i> )	Protein-5 koji regulira odgovor kolapsina
<b>CSL</b>	Cerebrospinalni likvor
<b>DPPX</b> ( <i>eng. Dipeptidyl-peptidase-like protein</i> )	Protein sličan dipeptidil peptidazi
<b>dsDNA</b> ( <i>eng. Double stranded DNA</i> )	Dvostruko uzvojita DNA
<b>EEG</b> ( <i>eng. electroencephalography</i> )	Elektroencefalografija
<b>ESESWS</b> ( <i>eng. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep</i> )	Električki status epilepticus u spavanju sa sporim valovima
<b>FBDS</b> ( <i>eng. Faciobrachial dystonic seizures</i> )	Faciobrahijalni distonični napadaji
<b>FDG-PET</b> ( <i>eng. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography</i> )	Fluorodeoksiglukozna pozitronska emisijska tomografija
<b>FIRES</b> ( <i>eng. Febrile infection-related epilepsy syndrome</i> )	Epileptički sindrom povezan s febrilnom infekcijom
<b>GABA</b> ( <i>eng. <math>\gamma</math>-Aminobutyric acid</i> )	$\gamma$ -aminomaslačna kiselina
<b>gAChR</b> ( <i>eng. Ganglionic nicotinic acetylcholine receptor</i> )	Ganglionski nikotin acetilkolinski receptor
<b>GAD</b> ( <i>eng. Glutamic acid decarboxylase</i> )	Dekarboksilaza glutamične kiseline
<b>HHS</b> ( <i>eng. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrom</i> )	Sindrom hemikonvulzija-hemiplegija
<b>IU</b> ( <i>eng. International unit</i> )	Međunarodna jedinica
<b>IVIG</b> ( <i>eng. Intravenous immunoglobulin</i> )	Intravenski imunoglobulini
<b>LKS</b> ( <i>eng. Landau Kleffner syndrome</i> )	Landau Kleffnerov sindrom
<b>LG1</b> ( <i>eng. Leucin rich, glioma-inactivated protein1</i> )	Epitempin

<b>Ma-1; Ma-2 (Ta)</b>	Neuronalni nuklearni proteini
<b>mGluR</b> ( <i>eng. Metabotropic glutamate receptors</i> )	Metabotropni glutamatni receptori
<b>MRI</b> ( <i>eng. Magnetic resonance imaging</i> )	Magnetska rezonanca
<b>NMDAR</b> ( <i>eng. N-methyl-D-aspartate receptor</i> )	N-metil-D-aspartat receptor
<b>PERM</b> ( <i>eng. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus</i> )	Progresivni encefalomijelitis s rigidnošću i mioklonusom
<b>REM</b> ( <i>eng. Rapid eye movement</i> )	Brzi pokreti očiju
<b>SREAT</b> ( <i>eng. Steroid responsive encephalopathy with autoimmune thyroiditis</i> )	Encefalopatija udružena s autoimunim tiroiditisom koja odgovara na liječenje steroidima
<b>SŽS</b>	Središnji živčani sustav
<b>VGCC</b> ( <i>eng. Voltage-gated calcium channel</i> )	Naponom regulirani kalcijski kanal
<b>VGKC</b> ( <i>eng. Voltage-gated potassium channel</i> )	Naponom regulirani kalijski kanal

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. ETIOLOGIJA.....	3
2.1. Autoantitijela na antigene neurona u autoimunoj epilepsiji.....	3
2.1.1. Antitijela na unutarstanične antigene neurona .....	4
2.1.2. Antitijela na površinske (sinaptičke) antigene neurona .....	6
2.1.3. Dijagnostička i prognostička važnost autoantitijela na antigene neurona u epilepsiji u djece ....	11
2.2. Ostala antitijela u djece s epilepsijom .....	11
3. KLINIČKA SLIKA .....	13
3.1. Glavni klinički sindromi povezani s epilepsijom autoimunog podrijetla .....	13
3.2. Epileptičke encefalopatije i epilepsije bez simptoma encefalitisa.....	17
3.3. Autoimune bolesti povezane s epilepsijom.....	18
4. DIJAGNOSTIKA .....	20
4.1. Postavljanje sumnje na autoimunu etiologiju epilepsije.....	20
4.2. Smjernice za identifikaciju autoimune epilepsije u djece.....	21
5. LIJEČENJE EPILEPSIJA IMUNOMODULATORNOM TERAPIJOM.....	24
5.1. Preporuke za imunomodulatornu terapiju epilepsija u djece u klinički definiranim epileptičkim sindromima.....	25
5.2. Predložen algoritam liječenja autoimunih epilepsija u djece .....	27
5.3. Djelovanje i nuspojave imunomodulatorne terapije.....	31
6. ZAKLJUČAK .....	33
7. ZAHVALE .....	34
8. LITERATURA.....	35
9. ŽIVOTOPIS .....	40

# SAŽETAK

## **Autoimune epilepsije u djece**

**Autor: Ivana Sopek**

Autoimune epilepsije u djece novi su klinički entitet koji se počeo razmatrati zasebno od autoimunog encefalitisa. Karakterizirane su epileptičkim napadajima rezistentnim na antiepileptičke lijekove, autoantitijelima na neuralne površinske i unutarstanične antigene te prisutnim upalnim promjenama u likvoru, nalazima različitih radioloških tehnika prikazivanja mozga te pozitivnom odgovoru na kortikosteroidnu i drugu imunomodulatornu/imunosupresivnu terapiju. Autoantitijelima na neuralne antigene pridaje se važna uloga u patofiziološkom mehanizmu nastanka autoimunih epilepsija. Ona mogu usmjeriti prema otkrivanju mogućeg uzorka epilepsije, kao što su određeni tumori ili infektivni agensi. Bitno je naglasiti da autoantitijela nisu nužna za dijagnozu autoimune epilepsije. Najčešće okidači za autoimuni proces ostanu neidentificirani. Klinička slika je varijabilna, mogu se javiti epileptički napadaji rezistentni na terapiju bez drugih simptoma i znakova autoimune bolesti središnjeg živčanog sustava, no često se epileptički napadaji autoimunog uzroka pojavljuju u sklopu kliničke slike encefalitisa. Sumnja na autoimunu epilepsiju povećava se i ako dijete ima otprije poznatu sistemnu autoimunu bolest. Nema puno objavljenih istraživanja provedenih na djeci, no postoje određene dijagnostičke i terapijske smjernice kako postupiti kada se posumnja na epilepsiju autoimunog podrijetla. Važno je otkriti autoimuni uzrok epileptičkih napadaja jer se mogu liječiti kortikosteroidima i imunoglobulinima, a u većini slučajeva odgovor na terapiju je pozitivan (barem prolazno). Stavlja se naglasak na što ranije postavljanje sumnje i otkrivanje autoimune epilepsije kako bi se pravovremeno započelo s imunomodulatornom terapijom jer dokazi upućuju na povoljniji ishod bolesti bez velikih neuroloških posljedica ako se s terapijom počne u ranoj fazi bolesti. Odgovor na imunomodulatornu terapiju podupire dijagnozu i značajan je za prognozu bolesti.

Ključne riječi: autoimuna epilepsija, epileptički napadaji, autoantitijela, imunomodulatorna terapija

# SUMMARY

## **Autoimmune epilepsy in children**

**Author: Ivana Sopek**

Autoimmune epilepsy in children is a new clinical entity which is now considered separate from autoimmune encephalitis. Characteristics of autoimmune epilepsy are seizures resistant to treatment with antiepileptic drugs, autoantibodies targeting intracellular antigens and autoantibodies targeting plasma membrane proteins (cell-surface autoantibodies), positive cerebrospinal fluid findings suggestive of inflammation, imaging evidence of central nervous system inflammation and positive response to corticosteroid and immunomodulatory/immunosuppressive therapy. Cell-surface antibodies have demonstrated pathogenic potential and this is considered a dominant pathogenic mechanism. The detection of these autoantibodies can lead toward the possible cause of epilepsy such as cancer or infective agent. It is important to emphasize that the detection of autoantibodies is not necessary to establish the diagnosis of autoimmune epilepsy. Triggers of autoimmune process in most cases remain unidentified. Some patients present primarily with seizures resistant to treatment with antiepileptic drugs, without other signs of autoimmune disease of central nervous system, but in most cases seizures are associated with symptoms of autoimmune encephalitis. Autoimmune epilepsy is suspected if a child already has a known systemic autoimmune disease. Not many research related to children has been conducted, but there is a consensus and certain diagnostic and therapeutic guidelines are given how to act in cases with suspected autoimmune epilepsy. It is important to discover autoimmune origin of seizures because the disease can be treated with corticosteroids and immunoglobulins and in most cases there is a good response to the treatment (at least on short term). Early recognition of autoimmune epilepsy is important because an early start with immunomodulatory therapy has better outcomes and no severe neurological consequences. The response to immunotherapy can support the diagnosis of autoimmune epilepsy and determine the prognosis.

Keywords: autoimmune epilepsy, seizures, autoantibodies, immunomodulatory therapy



# 1. UVOD

Autoimune bolesti su skupina bolesti u kojima imunosni sustav prepoznaje vlastite antigene na stanicama u tijelu kao strane. Zbog toga imunosni sustav napada vlastite stanice, tkiva i organe. Može doći do uništenja tkiva, prekomjerenog rasta određenog organa i promjenama u funkciji organa. Često simptomi nisu specifični za određeni organski sustav te se može javiti više autoimunih bolesti u jedne osobe istovremeno pa to otežava dijagnostiku. Većina bolesti liječi se imunosupresivnim lijekovima.

Autoimuna epilepsija jedna je od mnoštva autoimunih bolesti. Autoimuni poremećaji već su dulje vrijeme prepoznati kao mogući uzrok epileptičnih napadaja, a uviđa se da bi mogli imati velik udio u etiologiji idiopatskih epileptičkih napadaja. Na autoimuni uzrok sumnja se ovisno o učestalosti napadaja i njihovom odgovoru na lijekove, prisutnosti antitijela na intraneuralne i površinske neuralne proteine, upalnim promjenama u likvoru ili na magnetskoj rezonanci te obiteljskoj anamnezi o autoimunim bolestima. Važno je otkrivanje poremećaja autoimunosti u etiologiji epileptičkih napadaja jer je otprilike jedna trećina epilepsija rezistentna na lijekove, odnosno većinom se u takvim slučajevima u liječenju koristi više antiepileptičnih lijekova, a da se to pravilno prepozna velik dio pacijenata mogao bi se uspješno liječiti kortikosteroidima i imunoglobulinima.

Iako neurološke bolesti često nisu povezane sa specifičnim antitijelima na neuralne antigene (npr. multipla skleroza), neki klinički sindromi povezani su s autoantitijelima (npr. limbički encefalitis) i oni u kliničkoj slici kao vodeći znak imaju epileptične napadaje. Također ostaje dvojba kako se autoimune epilepsije razlikuju od autoimunih encefalitisa ili autoimunih encefalopatija (ako se uopće razlikuju). U imunološki posredovanom limbičkom encefalitisu prisutna su autoantitijela na unutarstanične (GAD) i površinske neuralne proteine (GABA, LGI1, CASPR2), a klinička slika obuhvaća epileptičke napadaje, selektivni gubitak sjećanja, konfuziju, promjene svijesti i promjene u medijalnom temporalnom režnju na magnetskoj rezonanci. Iako dokazi o prisutnosti autoantitijela u limbičkom encefalitisu rastu, smatra se da je to samo dio kliničke slike koji bi se mogao pripisati autoimunoj epilepsiji. Na autoimunu etiologiju u većini se slučajeva posumnja upravo zbog sindroma encefalitisa, no sve je više studija koji podupiru teoriju u kojoj je autoimuni poremećaj u pozadini epileptičkih

napadaja kod dijela pacijenata koji imaju epilepsiju rezistentnu na lijekove, a bez ostalih simptoma i znakova bolesti središnjeg živčanog sustava.

## 2. ETIOLOGIJA

Etiološki se autoimununi neurološki poremećaji mogu podijeliti u tri grupe: paraneoplastički, parainfekcijske i idiopatski. Epileptički napadaji česta su manifestacija autoimunog limbičkog (foklanog) encefalitisa i difuznog N-metil-D-aspartat encefalitisa (NMDAR encefalitis). Autoimuni encefalitis i epilepsija imaju zajednička autoantitijela na unutarstanične antigene i na antigene citoplazmatske membrane neurona (površinski antigeni). Prisutnost određenih autoantitijela kliničare može usmjeriti prema otkrivanju mogućeg uzorka epilepsije, kao što su određeni tumori ili infektivni agensi, ali antitijela nisu nužna za dijagnozu autoimune epilepsije. Najčešće okidači za autoimuni proces ostanu neidentificirani. Odgovor na imunoterapiju može poduprijeti dijagnozu i značajan je za prognozu bolesti.

Neuroinflamacija ima primarnu patološku ulogu u mnogim neurološkim poremećajima, kao i u autoimunoj bolesti multiploj sklerozi, ali može također predstavljati sekundarni odgovor na biološke procese kao što su epileptički napadaji ili neurodegeneracija. Uloga imunog sistema u uzroku epilepsije bila je razmatrana, a posebno na koji način je neuroinflamacija povezana s patogenezom epilepsije. Otkrićem autoantitijela na neuralne proteine u bolestima gdje su epileptički napadaji primarna manifestacija, koncept autoimune epilepsije razmatra se zasebno od autoimunog encefalitisa (iako su usko povezani) (Wright&Lim, 2015). Sve je više podataka koji govore o inflamatornom podrijetlu nekih epilepsija (npr. Rasmussenov encefalitis). Inflamatorne epilepsije s autoimunom komponentom većinom su karakterizirane autoantitijelima usmjerenim na površinske proteine membrane neurona i na unutarstanične antigene.

### 2.1. Autoantitijela na antigene neurona u autoimunoj epilepsiji

Prvo su bila otkrivena autoantitijela na unutarstanične antigene (nuklearni i citoplazmatski enzimi, transkripcijski faktori i RNA vežući proteini). Ta su antitijela često bila povezana s neotkrivenom neoplazmom pa su nazvana paraneoplastičnim antitijelima. Bolesti za koje se otkrilo da u pozadini postoji neoplazma imaju slabiji odgovor na

imunosupresivnu terapiju i lošiju prognozu. Antigeni u očuvanoj stanici nisu dostupni cirkulirajućim protutijelima pa se ta protutijela generalno ne smatraju patogenima. Smatra se da CD8+ T limfociti moduliraju upalni odgovor te da je to mehanizam destrukcije neurona ili da istovremeno postoje autoantitijela na proteine citoplazmatske membrane neurona (Toledano&Pittock, 2015).

Otkrivena su i autoantitijela usmjerena na proteine citoplazmatske membrane neurona, tj. površinske sinaptičke antigene (receptori neurotransmitera, ionski kanali, proteini koje tvore kompleks s ionskim kanalima). Ta su antitijela patogena jer mogu doći u kontakt s ciljanim antigenima (proteinima) i mijenjati njihovu funkciju. Neurološke bolesti povezane s antitijelima na površinske membranske proteine imaju dobar odgovor na imunološku terapiju i većinom nisu povezane s neoplazmama (Toledano&Pittock, 2015).

Antitijela se dokazuju u cerebrospinalnom likvoru i serumu, a često je nalaz normalan - naime postoje i seronegativne autoimune bolesti. Fokus se u autoimunim epilepsijama u djece stavlja na antitijela na površinske antigene. Retrospektivne studije pokazuju da su antitijela na antigene (ovisno dali na površinske ili unutarstanične) pacijenata sa autoimunom epilepsijom relevantni prognostički faktor, osobito kada se koristi imunomodulatorna terapija (Bien 2013).

### **2.1.1. Antitijela na unutarstanične antigene neurona**

- GAD65 – dekarboksilaza glutamične kiseline

To je enzim koji sudjeluje u metabolizmu inhibitornog neurotransmitera GABA (  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina). GAD antitijela nađena su u niskim razinama i u pacijenata s diabetes mellitusom tip 1, a da oni nemaju neuroloških ispada (Suleiman&Dale, 2015). Iako pacijenti s GAD antitijelima generalno imaju lošiji odgovor na imunoterapiju od onih s antitijelima na površinske neuralne antigene, oko polovine pacijenata imaju pozitivan odgovor na imunosupresiju što se dovodi u vezu s još neprepoznatim antitijelima na površinske neuralne antigene kao što je otkriće GABA-B receptor protutijela u pacijenata sa GAD65 povezanim encefalitisom (Toledano&Pittock, 2015).

- ANNA-1 (Anti-Hu) – antineuronalno nuklearno antitijelo tip1

Protutijelo se veže na Hu obitelj RNA vežućih proteina koji sudjeluju u posttranskripcijskoj regulaciji RNA neurona. U velikoj je povezanosti sa karcinomom sitnih stanica (Toledano&Pittock, 2015).

- Ma-1 i Ma-2 (Ta) - neuronalni nuklearni proteini

Neuronalni nuklearni proteini sudjeluju u RNA transkripciji i regulaciji apoptoze. Pozitivnost na oba Ma-1/Ma-2 (naziva se i anti-Ma) povezana je s rakom dojke, jajnika i kolona u žena. Ma-2 pozitivnost povezana je s karcinomom testisa. Autoantitijela koja se vežu na te antigene u vezi su s limbičkim encefalitisom. Neurološke manifestacije su vjerojatno posredovane citotoksičnim T limfocitima (Toledano&Pittock, 2015).

- CRMP-5 – protein-5 koji regulira odgovor kolapsina

Protutijela se vežu na ovaj protein koji sudjeluje u razvitku aksona. Povezan je sa karcinomom sitnih stanica pluća i timomom te brojnim neurološkim manifestacijama (Toledano&Pittock, 2015).

- Amfifizin

Ovaj protein vezan je za citoplazmatsku membranu sinaptičkih vezikula i zajedno s dinaminom služi očuvanju membrane nakon egzocitoze neurotransmitera. Antitijela na ovaj protein povezana su s karcinomom dojke i karcinomom sitnih stanica pluća, limbičkim i difuznim encefalitisom (Toledano&Pittock, 2015).

Antitijela na nuklearne antigene uključuju proteine histona i kromatina. Autoimuna IgG antitijela potječu iz cirkulacije pošto se njihova prisutnost poklapala s područjem u kojem se odvijao prolazak (ekstravazacija) albumina kroz krvno-moždanu barijeru, ali nije otkriven točan način njihova prolaska niti koji je način njihova "neurotoksičnog" djelovanja kada uđu u stanicu. Alternativna teorija govori o ulozi B limfocita u disfunkciji krvno-moždane barijere, ali ta hipoteza još nije potvrđena. Antitijela sadrže oba odjeljka (cirkulatorni i cerebrospinalni

likvor), a antitijela iz cirkulacije mogu dospjeti u centralni živčani sustav (Iffland i sur., 2013). U tablici 1 dan je sažet prikaz neuralnih unutarstaničnih antitijela.

Tablica 1. Neuralna unutarstanična antitijela (preuzeto iz Toledano&Pittock, 2015, str. 247).

Antitijelo	Povezanost s tumorima	Učestalost tumora	Odgovor na imunoterapiju	Klinička važnost	Neurološke manifestacije
ANNA-1 (anti-Hu)	Karcinom malih stanica	>90%	Slab	Visoka	Limbički/kortikalni encefalitis, autonomna neuropatija, senzorna neuropatija, ostale periferne neuropatije
Ma1, Ma2	Karcinom testisa (Ma2), karcinom dojke, debelog crijeva, testisa (Ma1)	>90%	Umjeren	Visoka	Limbički encefalitis, encefalomijelitis, encefalitis moždanog debla, periferna neuropatija
CRMP-5	Karcinom malih stanica, timom	>90%	Slab	-	Encefalitis, optički neuritis i retinitis, mijelopatija, retinopatija, Lambert-Eatonov mijastenički sindrom
Amfifizin	Karcinom malih stanica, adenokarcinom dojke	>90%	Slab	Visoka	Limbički encefalitis, sindrom ukočene osobe, cerebelarna degeneracija
GAD65	Timom, karcinom bubrežnih stanica, adenokarcinom dojke ili debelog crijeva	<5%	Umjeren	Visoka	Limbički/kortikalni encefalitis, sindrom ukočene osobe, encefalitis moždanog debla, cerebelarna degeneracija

### 2.1.2. Antitijela na površinske (sinaptičke) antigene neurona

- Antitijela na VGKC kompleks (kompleks naponom reguliranih kalijevih kanala)

Kompleks naponom reguliranih kalijevih kanala modulira ekscitaciju neurona, aksonsko vođenje i otpuštanje neurotransmitera u centralnom, perifernom i autonomnom živčanom sustavu. Antitijela su zapravo usmjerena na proteine koji su vezani na kanal i čine zajednički kompleks. LGI1(epitempin) i Caspr2 su proteini u tom kompleksu koji su najviše proučavani,

ali u polovini slučajeva pacijenti nisu pozitivni na antitijela za ta dva proteina što sugerira da se daljni antigeni u kompleksu trebaju istražiti. LGI1 antitijela su češće povezana s limbičkim encefalitisom, a Caspr2 antitijela s disfunkcijom perifernog živčanog sustava (Suleiman&Dale, 2015). Caspr2 antitijela također mogu uzrokovati kliničku sliku karakteriziranu kombinacijom simptoma perifernog (neuromiotonija: grčevi i slabost mišića, fascikulacije, senzorna neuropatija, bolna neuropatija) i centralnog (poremećaji pamćenja, kognitivna disfunkcija) živčanog sustava, tj. Morvanov sindrom (Barišić i sur., 2014). U novim studijama navode se LGI1 i CASPR2 antitijela kao glavni posrednici u etiologiji akutnog encefalitisa (Waters&Irani, 2016).

U odraslih pacijenata s visokom razinom LGI1 antitijela opisani su faciobrahijalni distonični napadaji (eng. faciobrachial dystonic seizures, FBDS). Karakteristične su multiple, kratke (<3s) epizode istodobnog trzanja i grimasiranja mišića lica i distonijom ipsilateralne ruke te izrazita rezistentnost na antiepileptičku terapiju. Faciobrahijalni distonični napadaji mogu prethoditi razvoju limbičkog encefalitisa (definiran amnezijom i zbunjenšću). Kada su u kliničkoj slici prisutni samo znakovi FBDSa, razine serumskog kalija i magnetska rezonanca pacijenata bili su u granicama normale. FBDS je rani znak da se radi o bolesti koja se potencijalno može liječiti imunomodulatornim lijekovima, a još treba otkriti da li bi to moglo spriječiti ili barem odgoriti nastup amnezije (Irani&Vincent, 2012; Irani i sur., 2011).

Patofiziološki mehanizam kojim antitijela na VGKC uzrokuju epileptičke napadaje još nije u potpunosti poznat. Disrupcija spomenutih specifičnih proteina vjerojatno uzrokuje promjene u funkciji kanala. Drugi mehanizam kojim se generiraju napadaji može biti zbog upale koja uzrokuje sekundarna oštećenja tkiva. Polovina pacijenata s antitijelima ima na magnetskoj rezonanci znakove upale i apoptoze neurona. Epileptički napadaji su većinom fokalni s predilekcijom na temporalne strukture (Toledano&Pitcock, 2015).

- NMDAR – N-metil-D-aspartat receptor

Receptor je kationski kanal koji sudjeluje u hipokampalnom sinaptičkom prijenosu, neuralnoj plastičnosti i dugotrajnoj potencijaciji. NMDAR encefalitis je prvotno opisan u mladih žena s teratomima jajnika, ali sada je opisan i u mlađe djece. Djeca su sklonija razvoju epilepsije kao prezentirajuće slike, za razliku od odraslih. Napadaji su često fokalni, ali mogu biti i generalizirani. Rijetko su povezani s tumorima u djece (Suleiman&Dale, 2015).

U studiji u kojoj je sniman elektroencefalogram (EEG) 23 pacijenata s NMDAR encefalitisom, 30% je imalo jedinstven uzorak nazvan "extreme delta brush" (ekstremne delta

četke) zbog sličnosti s valovima u EEG-u nedonoščadi. Uzorak nije patognomoničan, no podiže sumnju na NMDAR encefalitis. Vezivanje antitijela na NMDAR receptor uzrokuje njegovu internalizaciju, odnosno smanjuje se broj dostupnih receptora (Toledano&Pittock, 2015).

- GABA<sub>a</sub>R i GABA<sub>b</sub>R –  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina tip A i B receptori

Receptori su združeni s G-proteinom i služe za presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju. Antitijela na GABA<sub>b</sub>R nađena su u pacijenata s limbičkim encefalitisom. Od 20 praćenih slučajeva, u jedne adolescentice došlo je do potpunog oporavka nakon imunomodulatornog liječenja. Zabilježen je i slučaj trogodišnjeg djeteta koje nije reagiralo na terapiju pa je umrlo. Antitijela na GABA<sub>a</sub>R u kojima su napadaji bili vodeći znak bolesti (Suleiman&Dale, 2015).

- Antitijela na glicinski receptor

Antitijela na glicinski receptor opisana su u odraslih pacijenata sa progresivnim encefalomijelitisom povezanim sa rigidnošću i mioklonusom (eng. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM) te stiff person sindromom. U djece su zabilježeni slučajevi encefalitisa i fokalnih napadaja koji su dobro reagirali na imunomodulatornu terapiju, ali također su česti relapsi (Suleiman&Dale, 2015).

- Antitijela na AMPA receptor

Receptor alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionske kiseline moduliraju veoma brzu ekscitatornu neurotransmisiju u mozgu. Antitijela na receptor dovode se u vezu sa limbičkim encefalitisom. Vezivanjem antitijela na receptor smanjuje se broj dostupnih receptora (Toledano&Pittock, 2015).

- Antitijela na mGluR5 (metabotropni glutamatni receptor)

Receptor je vezan s G-proteinom i modulira neuralno aktivnost pomuću unutarstaničnih signalizacijskih puteva. Antitijela na receptor dokumentirana su u pacijenata s Hodgkinovim limfomom i limbičkim encefalitisom – Ophelijin sindrom (Barišić i sur., 2014).



- Antitijela na DPPX (protein sličan dipeptidil peptidazi)

Dipeptidil peptidazi sličan protein je podjedinica kalijskog kanala koja regulira prolazne varijacije struje. Antitijela na protein povezana su s encefalopatijama i epileptičkim napadima (Toledano&Pittock, 2015).

- Antitijela na P/Q i N tip VGCC

Antitijela na kalcijske kanale ovisne o voltaži bila su opisana u pacijenata s autoimunom epilepsijom neparaneoplastičnog uzroka. Antitijela na P/Q tip kanala detektirana su u 85% pacijenata s Lambert-Eatonovim sindromom (Toledano&Pittock, 2015).

- Antitijela na gAChR

Antitijela na ganglionski nikotinski acetilkolinški receptor dovede se u vezu s autoimunom epilepsijom, a 30% pacijenata s tim protutijelima ima i neoplazmu, obično adenokarcinom (Toledano&Pittock, 2015). U tablici 2 dan je sažet prikaz neuralnih površinskih antigena te njihova povezanost sa neoplazmama i određenim neurološkim manifestacijama.

- Antitijela na neurexin-3 $\alpha$

Waters i Irani u radu iz 2016. govore o neurexinu-3 $\alpha$  na kojeg su usmjerena novootkrivena antitijela u autoimunom encefalitisu. Neurexini su obitelj presinaptičkih površinskih glikoproteina kodiranih sa tri gena. Neurexin-3 $\alpha$  je najveći i najviše polimorfan član. Pacijenti koji su imali dokazana neurexin-3 $\alpha$  antitijela prezentirali su se kliničkom slikom sličnom onoj u NMDAR encefalitisu. Bolesti je prethodio infektivni prodrom, slijedila je kognitivna disfunkcija, epileptički napadaji, redukcija svijesti i orofacijalne diskinezije, sve praćeno teškim kliničkim tijekom. Ti slučajevi možda predstavljaju grupu seronegativnih anti-NMDAR pacijenata sa suspektinim NMDAR encefalitisom. Često je u nalazima bila prisutna limfocitna pleocitoza i normalan nalaz magnetske rezonance mozga.

Tablica 2. Antitijela usmjerena na neuralnu citoplazmatsku membranu, ionske kanale, receptore i sinaptičke proteine (preuzeto iz Toledano&Pittock, 2015, str. 248).

Antitijelo	Povezanost s tumorima	Učestalost tumora	Odgovor na imunoterapiju	Klinička važnost	Neurološka manifestacija
VGKC kompleks LGI1+ Caspr2+ LGI1- ;Caspr2-	Karcinom malih stanica pluća, timom ili adenokarcinom dojke ili prostate	<20%	Dobar Dobar Umjeren	Visoka Visoka Nepoznata	Limbički encefalitis, demencija, faciobrahijalni distonički napadaji, periferna nervna hiperekscitabilnost, Morvanov sindrom
NMDAR	Teratomi jajnika, geminom testisa, neuroblastom	Promjenjiva s obzirom na dob, spol i narodnost	Dobar	Visoka	Psihijatrijske smetnje, diskinezija, katatonija, centralna hipoventilacija i autonomna nestabilnost
AMPA	Tumori timusa, karcinom pluća, adenokarcinom dojke	70%	Dobar	Visoka	Limbički encefalitis, nistagmus
GABA-B receptor	Karcinom malih stanica pluća, ostale neuroendokrine neoplazije	70%	Dobar	Visoka	Limbički encefalitis, orolingualna diskinezija
mGluR5 receptor	Hodgkin limfom	>90%	Dobar	Visoka	Cerebelarna ataksija i limbički encefalitis (Ophelia sindrom)
DPPX	-	-	Umjeren	Nepoznata	Encefalitis, smetnje spavanja, mioklonus, disautonomija, gasterintestinalni dismotilitet
P/Q- i N-tip VGCC	Karcinom malih stanica pluća, karcinom dojke	~50%	Umjeren	Nepoznata	Encefalopatija, mijelopatija, neuropatija, Lambert-Eatonov mijastenični sindrom
gAChR	Adenokarcinom, timom, karcinom malih stanica	-	Umjeren	Nepoznata	Disautonomija, periferna neuropatija

### **2.1.3. Dijagnostička i prognostička važnost autoantitijela na antigene neurona u epilepsiji u djece**

U pedijatrijskih pacijenata s epilepsijom i epileptičkim napadajima bez simptoma encefalitisa autoantitijela su prisutna u približno 9-13% slučajeva. Antitijela koja se pronađu u novo nastalim epilepsijama ne perzistiraju nužno tijekom vremena, a nalazak de novo antitijela u nekih pacijenata s već postojećom epilepsijom koji na početku nisu imali pozitivna antitijela sugerira da bi antitijela mogla sekundarno nastati kao odgovor na neuralno oštećenje i upalu. U studiji pacijenata koji nisu primali imunomodulatornu terapiju, a koristili su klasične antiepileptičke lijekove i bili su pozitivni na autoantitijela, dugotrajni ishod bio je dobar i nije se uvelike razlikovao od onog u pacijenata negativnih na autoantitijela. To može značiti da rutinsko testiranje djece na antitijela ne mora biti od pomoći u epilepsiji u djece i trebalo bi biti ograničeno na one koji imaju znakove neuroinflamatorne bolesti. Ipak, viša je incidencija kognitivnih i neuropsihijatrijskih problema u djece pozitivne na autoantitijela. Autoantitijela, makar i sekundarna, mogu doprinjeti razvoju komorbiditeta u pedijatrijskih pacijenata. Autoantitijela po svemu sudeći nisu jedini uzrok autoimune epilepsije u djece, no ako su udružena sa simptomima i znakovima encefalitisa, onda ta "sekundarna upala" može dobro odgovoriti na liječenje imunomodulatornom terapijom (Wright i sur., 2016).

Rezultati do sada objavljenih studija i prikaza slučajeva ukazuju na to da djeca koja su imala epilepsiju rezistentnu na lijekove i pozitivna neuralna antitijela imala su bolji odgovor na imunoterapiju od djece koja nisu imala antitijela na antigene neurona. U djece koja su imala antitijela na površinske antigene neurona odgovor na imunomodulatornu terapiju je bolji, za razliku od djece kojima su dokazana antitijela na unutarstanične antigene u kojih je loš odgovor na imunomodulatornu terapiju. Važno je rano prepoznavanje autoimune podloge bolesti i rani početak terapije jer se time može spriječiti daljnje napredovanje bolesti i poboljšati krajnji ishod bolesti.

## **2.2. Ostala antitijela u djece s epilepsijom**

Povećana prevalencija antifosfolipidnih i antinuklearnih protutijela nađena je u pacijenata s epilepsijom, u odraslih i u djece. Prevalencija antinuklearnih antitijela u djece s epilepsijom istraživana je u studiji te je pronađeno da je više od 50% pacijenata ANA pozitivno te da

prisutnost antikardiolipinskih antitijela može reflektirati efekt epileptičkih napadaja na imuni sistem. Dugo trajanje epilepsije i suboptimalna kontrola napadaja u generaliziranim epilepsijama i epilepsijama nepoznata podrijetla povezana je s višom razinom antikardiolipinskih protutijela, za razliku od dobro kontroliranih epilepsija u kojim je rizik za razvoj antikardiolipinskih protutijela manji. Patološka uloga ovih antitijela u djece s epilepsijom ostaje nejasna. Detektirana antinuklearna antitijela bez simptoma sistemne bolesti su nespecifična, ali mogu upućivati na autoimuni poremećaj (Constantin i sur., 2009).

Prikazi slučajeva troje djece koji su se prezentirali slikom limbičkog encefalitisa i imali su tiroidna antitijela, a nisu odgovarali na terapiju steroidima i bilo je potrebno agresivnije liječenje imunoglobulinima što može sugerirati da bi se tiroidna antitijela mogla smatrati kao marker limbičkog encefalitisa rezistentnog na steroide. Sve je više dokazanih autoantitijela u autoimunom encefalitisu i epilepsiji, no ona su vjerojatno samo mali dio kompleksne etiologije (Chen, 2013).

## 3. KLINIČKA SLIKA

Na autoimuni uzrok bolesti trebalo bi se posumnjati u pacijenata koji imaju akutni ili subakutni nastup epileptičkih napadaja rezistentnih na terapiju, osobito kada su praćeni kognitivnim promjenama i promjenama ponašanja. Epilepsije koje se javljaju u stanjima povezanim s autoantitijelima mogu se grupirati u poremećaje primarno lokalizirane u temporalnom režnju (limbički encefalitis) i encefalopatije s difuznim zahvaćanjem mozga. Limbički encefalitis u klasičnom obliku karakteriziraju rekurirajući epileptički napadaji s fokusom u temporalnom režnju te subakutni nastup poremećaja raspoloženja i kognitivnih smetnji. Međutim, može se javiti sa dominantnom slikom epilepsije temporalnog režnja, a bez izraženih smetnji memorije i ponašanja. U NMDAR encefalitisu fokusi su pretežito ekstratemporalne lokacije. Pacijenti često razviju poremećaje kretanja i svijesti, a EEG pokazuje difuzno usporavanje. Kao i u limbičkom, i u difuznom encefalitisu pacijenti mogu imati sliku epilepsije, bez neuropsihijatrijskih simptoma. Oni se često prezentiraju nekolvuzivnim epileptičkim statusom te epilepsijom temporalnog režnja (Bien&Scheffer, 2011). Encefalopatija nepoznatog uzroka, kao i epilepsija bez prisutnih simptoma encefalopatije, a koja se razvila naglo u dotad zdravog djeteta i refraktorna je na terapiju, budi sumnju na autoimuni uzrok.

### 3.1. Glavni klinički sindromi povezani s epilepsijom autoimunog podrijetla

Antitijela uzrokuju promjene u funkciji proteina na koje se vežu što rezultira bolestima sa širokim spektrom simptoma kao što su epileptički napadaji, poremećaji kretanja i spavanja, kognitivni i psihijatrijski poremećaji. Epileptički napadaji mogu se javiti kao jedini simptom, ali mogu i dominirati u kliničkoj slici encefalitisa. Pregled neuralnih antitijela povezanih sa kliničkim sindromima kompliciranim epileptičkim napadajima u djece dan je u tablici 3. Limbički encefalitis obično nastupa akutno ili subakutano, javlja se gubitak pamćenja, konfuzija, agitacija i psihijatrijski simptomi koji su prisutni tjednima pa je početna dijagnoza često organski psihijatrijski poremećaj. Epileptički napadaji imaju temporalni fokus i rezistentni su na lijekove. Prisutnost hiponatrijemije može biti specifičan klinički trag. U

malom broju pacijenata tijekom bolesti je kroničan s relapsima. U djece je češće slabiji odgovor na imunomodulatornu terapiju i lošiji ishod nego u odraslih. Epileptički napadaji i nastup encefalitisa javljaju se naglo, ili rjeđe subakutto u dotad zdrave djece. NMDAR encefalitis u 20-30% slučajeva javlja se u djece, a u klinčkoj slici prevladavaju epileptički napadaji i smetnje kretanja, za razliku od odraslih gdje dominiraju neuropsihijatrijski simptomi (npr. vizualne i slušne halucinacije, delirij, agresija, nervoza). U djece se prodromalni simptomi često javljaju u sklopu infekcije i vrućice nakon čega slijede epileptički napadaji, promjene u ponašanju i konfuzija. Iako je ishod nakon imunomodulatorne terapije dobar, oporavak može biti spor i relapsi su česti u djece i u odraslih. NMDAR encefalitis u dojenčadi i djece do treće godine života prezentira se napadajima i regresijom u razvitku. Često se razvija afazija bez ostalih poremećaja svijesti. Različite kliničke prezentacije NMDAR encefalitisa u pojedinim dobnim skupinama moguće upućuju na patogenezu specifičnu za dob. Antitijela usmjerena na GABA<sub>b</sub> i GABA<sub>a</sub> receptore povezana su s epilepsijom rezistentnom na lijekove, epileptički napadaji su rekurirajući, mogu se javiti simptomi letargije, poremećaja kretanja i ataksije, a odgovor na imunomodulatornu terapiju je varijabilan. Rasmussenov encefalitis javlja se u djece i adolescenata, kronična je upalna bolest koja se očituje nekontroliranim žarišnim napadajima, hemisferalnom atrofijom mozga te kontralateralnom hemiparezom i progresivnim kognitivnim propadanjem. Histološki nalaz karakteriziraju znakovi upale, gubitak neurona i gliozna. Ni jedno perzistentno antitijelo koje bi bilo specifično za Rasmussenov encefalitis nije pronađeno u pacijenata. Uloga autoantitijela u patogenezi još nije jasna, a naglasak je na upalnim procesima i CD8<sup>+</sup> T limfocitima (Kim i sur., 2014; Varadkar&Cross, 2015).

Postoje dokazi o tome kako je herpes simpleks encefalitis okidač sinaptičke autoimunosti. Time se objašnjavaju prolongirani i atipični simptomi nakon uspješne kontrole virusne infekcije te pacijenti koji razviju sindrom opisan kao relapsirajući encefalitis ili postencefalitička koreoatetozna uzrokovana Herpes simplex virusom 1 (HSV1). Važno je prepoznavanje tih poremećaja jer se mogu liječiti imunoterapijom. Autoimuna postencefalitička koreoatetozna ili relaps praćen koreoatetozom uzrokovan Herpes simplex virusom 1 razvija se nekoliko tjedana nakon što se pacijent oporavio od infekcije središnjeg živčanog sustava uzrokovane virusom herpes simplex. Kliničke karakteristike slične su onima u NMDAR encefalitisu. Sintaza NMDAR i nekih drugih antitijela odvija se nakon preboljelog virusnog encefalitisa (Armangue i sur., 2014).

Mnoge epilepsije počinju prodromalnim simptomima vrućice i infekcije. To sugerira da upalna kaskada vodi razvoju epileptičkih napadaja. Primjer su idiopatski hemikonvulzija-

hemiplegija sindrom (eng. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrom, HHS) te epileptički sindrom povezan s febrilnom infekcijom (eng. Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES). Ekspresija bolesti ovisna je o dobi pa se javljaju u mlađe djece. Dobar je odgovor (iako vrlo rijetko) na ketogenu dijetu i imunoterapiju, u pravilu se razvija farmakorezistentna epilepsija s teškim kognitivnim i motoričkim oštećenjima (Nabbout, 2012).

Tablica 3. Neuralna antitijela povezana sa kliničkim sindromima kompliciranim epileptičkim napadajima u djece (preuzeto iz Suleiman&Dale, 2015, str. 434).

Antitijelo	Povezanost s encefalitisom u odraslih	Povezanost s encefalitisom u djece	Tipovi napadaja (odrasli i djeca)	Povezane značajke	Povezanost s tumorima	Značajke MRa
VGKC kompleks	Limbički encefalitis, Morvanov sindrom	Limbički encefalitis, encefalitis sa epileptičkim statusom	Fokalni (ili višefokalni) napadaji (većinom u temporalnom režnju), Više tipova napadaja, faciobrahijalni distonički napadaji	Vrućica, encefalopatija, promjene u ponašanju, umanjenje kognitivnih sposobnosti i pamćenja	RIJETKO Timus, karcinom pluća	NORMALAN ili visoki signal u medijalnom temporalnom režnju, Poremećaj signala u bijeloj tvari, visoki signal u bazalnim ganglijima
NMDAR	Encefalitis sa poremećajima kretanja, psihijatrijskim smetnjama, afazijom, disfunkcijom AŽS i napadajima	Encefalitis sa poremećajima kretanja, psihijatrijskim smetnjama, afazijom, disfunkcijom AŽS i napadajima	Fokalni napadaji (motorički ili diskognitivni) većinom izvan temporalnog režnja, više tipova napadaja, epileptički status	Encefalopatija, poremećaji kretanja, psihijatrijski poremećaji, nestabilnost AŽS	Teratom jajnika (u žena, povećano nakon 13 godina starosti)	NORMALAN
GABA <sub>B</sub> R	Limbički encefalitis	Limbički encefalitis	Fokalni napadaji (temporalni režanj), generalizirani napadaji (primarni i sekundarni), epileptički status	Poremećaji pamćenja i kretanja (distonija, drhtanje), opsoklonus, ataksija	30-60% Timus, karcinom pluća	NORMALAN ili visoki signal u medijalnom temporalnom režnju i ostalim područjima
GABA <sub>A</sub> R	Encefalitis sa napadajima ili epileptičkim statusom (multifokalni encefalitis)	Encefalitis sa napadajima ili epileptičkim statusom (višefokalni encefalitis)	Fokalni napadaji (temporalni režanj i van njega), više tipova napadaja, epileptički status	Umanjenje kognitivnih sposobnosti i pamćenja, promjene u ponašanju, psihoza, poremećaji kretanja (distonija, drhtanje), ostali autoimuni poremećaji	RIJETKO Hodgkins limfom, timus	Visoki signal u korikalnim-subkortikalnim lezijama (multifokalno), visoki signal u temporalnom režnju
Receptor glicina	Razni spinalni poremećaji te poremećaji moždanog debla (sindrom ukočenog čovjeka, PERM),	PERM, Fokusni encefalitis s napadajima	Mioklonični trzaji (kortikalni ili subkortikalni), hiperekpleksija, napadaji u temporalnom režnju i epileptički status	Ukočenost (uzrokovana strahom), umanjenje kognitivnih sposobnosti	RIJETKO Timus, karcinom pluća	NORMALAN
GAD	Limbički encefalitis, sindrom ukočenog čovjeka	Limbički encefalitis	Fokalni napadaji (većinom temporalni), sekundarni generalizirani napadaji	Umanjenje kognitivnih sposobnosti i pamćenja, autoimuni poremećaji ili nedostatak imuniteta	RIJETKO karcinom pluća	NORMALAN ili lezije u hipokampusu, korteksu ili cerebelumu



### **3.2. Epileptičke encefalopatije i epilepsije bez simptoma encefalitisa**

Pacijenti se prezentiraju primarno sa epileptičkim napadajima bez ostalih znakova i simptoma encefalitisa ili akutne encefalopatije, iako epileptički napadaji i elektroencefalografske abnormalnosti mogu biti dovoljni za postavljanje dijagnoze "epileptičke" encefalopatije. Primjeri su Westov sindrom, odnosno infantilni spazmi, Landau Kleffnerov sindrom stečene epileptičke afazije i električki status epilepticus u spavanju sa sporim valovima. Infantilni spazmi su dobno specifični epileptički napadi koji se pojavljuju u epileptičkim encefalopatijama u dojenačkoj dobi, često su praćeni psihomotornom regresijom u razvoju i elektroencefalografskim nalazom hipsaritmije. Ako su prisutne sve tri komponente tada se koristi eponim Westov sindrom. U otprilike 90% slučajeva javlja se unutar prve godine života, najčešće između 3. i 6. mjeseca života. Spazmi su najčešće simetrični sa fleksijom, ekstenzijom ili miješanim pokretima aksijalne muskulature. Grupiraju se i ponavljaju, često i nekoliko puta na dan.

Električki status epilepticus u spavanju sa sporim valovima (eng. electrical status epilepticus during slow-wave sleep, ESESWS) je stanje karakterizirano kontinuiranom epileptiformnom aktivnošću tijekom spavanja (u fazi sna u kojoj nema brzih pokreta očiju - non-REM faza) udruženom sa kognitivnom i motoričkom regresijom te raznim vrstama epileptičkih napadaja.

Landau Kleffnerov sindrom (LKS) u većini je slučajeva nepoznate etiologije, karakteriziran nastupom stečene epileptičke afazije. U 50% slučajeva udružen je sa električkim statusom epilepticusom u spavanju sa sporim valovima i u literaturi se nekad navode kao isti sindrom. Najčešće se javlja između 4. i 6. godine, a do povlačenja dolazi obično prije puberteta. U određenom opsegu dolazi i do oporavka govornih i mentalnih funkcija. Ako je bolest bila dužeg trajanja i epileptički napadaji nisu bili pod kontrolom, ishod je lošiji. Epileptički napadaji najčešće se javljaju u noći i često su žarišni motorički ili generalizirano toničko-klonički. Obično nisu česti, no mogu progredirati do nekonvulzivnog ili konvulzivnog statusa epilepticusa.

Kod navedenih sindroma jasno je dokazana uspješnost terapije kortikosteroidima (adrenokortikotropni hormon-ACTH, prednison) što može ukazati na autoimunu etiologiju. Dolazi poboljšanja kognitivnih i motoričkih funkcija što je povezano s normalizacijom EEG

nalaza koji je do tada pokazivao difuznu hipsaritmiju ili električki status epilepticus (Covanis 2012; Go i sur., 2012).

Neuralna autoantitijela pronađena su u mnogim izvješćima o odraslima i o djeci s epilepsijom. Autoantitijela su češće pronađena u pacijenata s fokalnim napadajima, refraktornima na antiepileptičke lijekove, koji su prije bili klasificirani kao epilepsija nepoznatog uzroka. Autoantitijela su također češća u pacijenata s nepoznatim uzrokom epilepsije nego u onih s poznatim strukturnim ili metaboličkim uzrokom fokalne epilepsije (Suleiman&Dale, 2015). Manifestacije limbičkog i ekstralimbičkog encefalitisa, iako sugestivne, ne moraju uvijek biti prisutne, kao ni autoantitijela, ali to ne isključuje dijagnozu autoimune epilepsije. Neuralna antitijela prisutna su u otprilike 10% pacijenata koji imaju epilepsiju bez kognitivnih ili psihijatrijskih simptoma. Retrospektivni prikazi slučajeva pokazuju kako stanja u kojima se epilepsija ne liječi na odgovarajući način i u kojima napadaji nisu regulirani dovode do ireverzibilnog kognitivnog deficita, daljnjih epileptičkih napadaja i mogućeg smrtnog ishoda. Važno je u pacijenata sa sumnjom na autoimunu etiologiju epilepsije, a bez ostalih simptoma bolesti središnjeg živčanog sustava, na vrijeme započeti s imunomodulatornom terapijom jer to utječe na ishod bolesti (Murata i sur., 2015).

### **3.3. Autoimune bolesti povezane s epilepsijom**

Kliničku sumnju na autoimunu podlogu bolesti može povećati već postojeća autoimuna bolest, organski specifična (npr. autoimuni tiroiditis) ili koja nije specifična za pojedini organ (npr. sistemski lupus eritematosus). Encefalopatija udružena s autoimunim tiroiditisom koja odgovara na liječenje steroidima (eng. Steroid responsive encephalopathy with autoimmune thyroiditis, SREAT) prezentira se epileptičkim napadajima, konfuzijom, psihozom, demencijom, nastupa akutno i ima relapsirajući ili monofazični tijek. Postoje opisi slučajeva vezani uz djecu, a većinom se prezentira s epileptičkim napadajima i encefalopatijom. Antitijela na antigene štitnjače nisu bila u korelaciji s težinom bolesti i odgovorom na terapiju. Celijakija se može javiti s neurološkim komplikacijama koje uključuju cerebelarnu ataksiju i perifernu neuropatiju. Još je upitna povezanost s epilepsijom. Poseban entitet je celijakija povezana s epilepsijom i okcipitalnim kalcifikacijama. Bilateralno na parijetalno-okcipitalnom području javljaju se kortiko-subkortikalne kalcifikacije, bez atrofije mozga. Bolest najčešće nastupi oko šeste godine života, a uključuje vizualne halucinacije koje slijede

kompleksni napadaji sa sekundarnom generalizacijom. Napadaji se mogu liječiti antiepileptičnim lijekovima, ali neki pacijenti pokazuju poboljšanje na dijeti koja ne sadrži gluten. Patogeneza poremećaja nije jasna. Neuropsihijatrijske manifestacije sistemnog lupusa u djece su česti uzrok morbiditeta i mortaliteta. U većini slučajeva javljaju se već unutar prve godine od postavljanja dijagnoze lupusa i pacijenti imaju pozitivna antinuklearna antitijela i antitijela na DNA (dsDNA). Glavobolja je najčešći simptom, epileptički napadaji javljaju se u oko 20% pacijenata, ostali simptomi uključuju kognitivnu disfunkciju, poremećaje raspoloženja, koreju i psihozu. Detektirana antinuklearna antitijela bez simptoma lupusa su nespecifična, ali mogu upućivati na autoimuni poremećaj (Wong-Kisiel i sur., 2012).

U studiji koja je istraživala odnose između epilepsije i 12 autoimunih bolesti ( dijabetes tip1, psorijaza, reumatoidni artritis, Gravesova bolest, Hashimotov tiroiditis, Kronova bolest, ulcerozni kolitis, sistemni lupus, antifosfolipidni sindrom, Sjörgenov sindrom, mijastenija gravis, celijakija) zabilježeno je da je rizik za epilepsiju značajno povećan u pacijenata s već postojećom autoimunom bolesti, a taj rizik još je veći u djece. Epileptički napadaji se većinom javljaju unutar 1-2 godine unutar postavljanja dijagnoze autoimune bolesti. Pacijenti s antifosfolipidnim sindromom i lupusom imaju najveći rizik za nastup epilepsije, slijede pacijenti s dijabetesom tipa 1 i mijastenijom gravis, a rizik za pojavu epilepsije posebno je naglašen u djece. Moguće je da pacijenti s organski specifičnom ili sistemnom autoimunom bolesti proizvode neuralna antitijela koja rezultiraju epilepsijom (Ong i sur., 2014).

## 4. DIJAGNOSTIKA

U preglednom radu Toledana i Pittocka iz 2015. o autoimunim epilepsijama dan je algoritam za pristup, dijagnozu i liječenje koji je opisan u daljnjem tekstu.

### 4.1. Postavljanje sumnje na autoimunu etiologiju epilepsije

Sumnju na autoimunu etiologiju epilepsiju treba imati u pacijenata koji se prezentiraju sa:

- nedavnim nastupom kriptogene epilepsije uz prisutnost definiranih kliničkih sindroma poput limbičkog encefalitisa, faciobrahijalnih distoničnih napadaja ili NMDAR encefalitisa *ili*
- kriptogeni status epilepticus (uključujući nekonvulzivni status epilepticus) *ili*
- subakutni nastup kriptogene epilepsije (maksimalna frekvencija epileptičnih napadaja <3 mjeseca)

Supportivne kliničke karakteristike uključuju:

- prethodna virusna infekcija
- psihijatrijski simptomi koji prethode epilepsiji
- rezistencija na antiepileptičke lijekove
- prisutnost sistemnih ili organ specifičnih autoimunih bolesti
- anamnestički podaci o neoplazmi

Pacijenti s prethodno navedenim karakteristikama trebali bi daljnju procjenu kliničkih biomarkera kako bi se potvrdila dijagnoza autoimune etiologije epilepsije. Potrebno je isključiti infektivne, metaboličke, neoplastičke i strukturalne uzroke epilepsije. Testiranje na neuralna antitijela je preporučeno, ali ne selektivno testiranje na određena antitijela jer nijedno antitijelo nije isključivo povezano s epileptičkim napadajima, a trebalo bi predvidjeti i testiranje na antitijela koja upućuju na prikrivenu neoplazmu.

Supportivni klinički biomarkeri uključuju:

- dokazi upale u središnjem živčanom sustavu

- cerebrospinalni likvor (višak proteina, pleocitoza, oligoklonalne vrpce, povišen IgG indeks)
- magnetska rezonanca (T2 hiperintenziteti, promjene u temporalnom režnju)
- FDG-PET – hipermetabolizam
- EEG abnormalnosti (npr. "ekstremne delta četke")
- serološki markeri sistemnih autoimunih bolesti (npr. antinuklearna antitijela ili antitijela na tiroidnu peroksidazu)

Kada je postavljena sumnja na dijagnozu autoimune epilepsije na temelju kliničke slike i biomarkera, prisutnost neuralnih antitijela diktira daljnji dijagnostički i terapijski protokol, a ako je odgovor na imunoterapiju dobar pomaže predvidjeti prognozu bolesti.

## **4.2. Smjernice za identifikaciju autoimune epilepsije u djece**

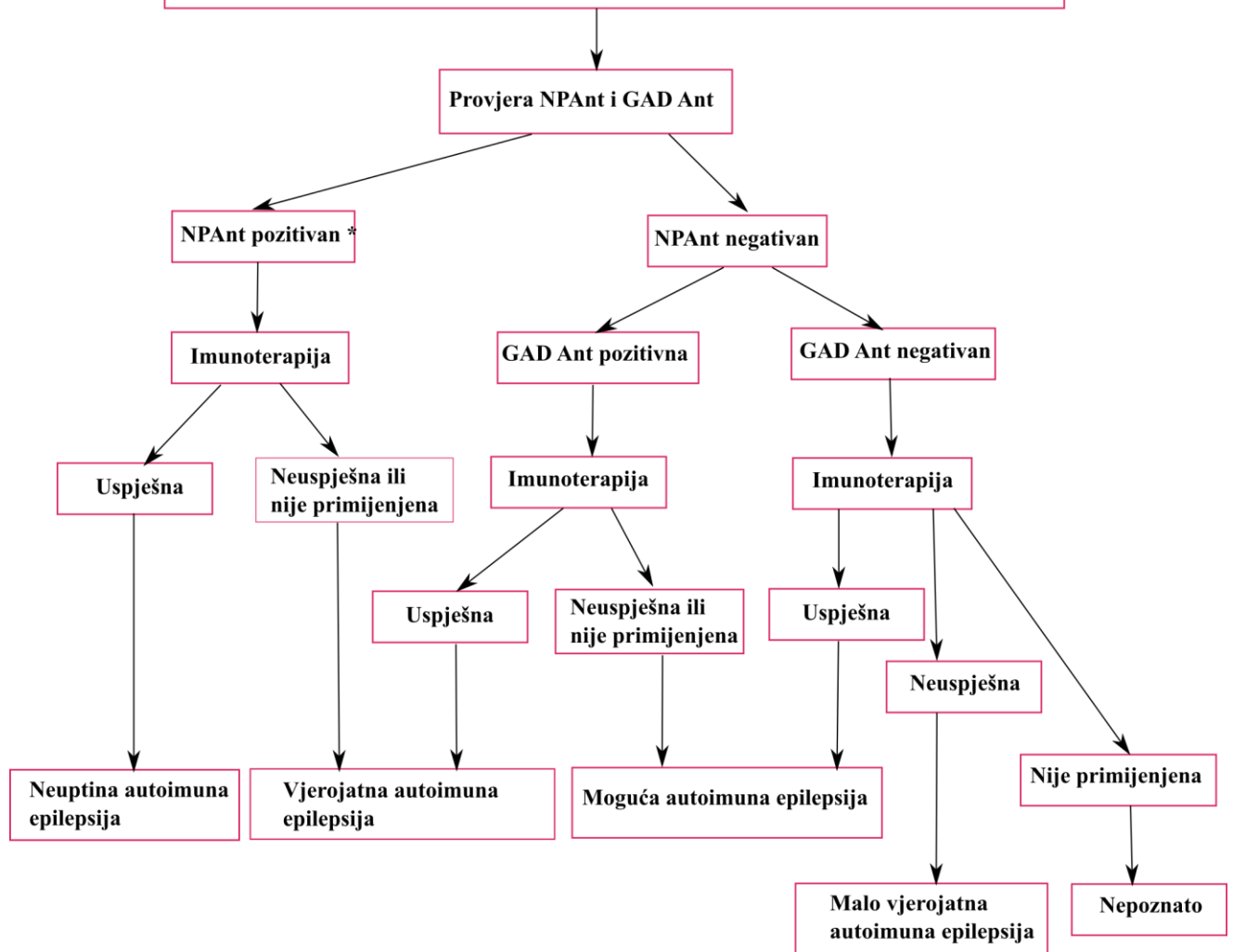
Suleiman i sur. predlažu smjernice za identifikaciju autoimune epilepsije u djece u studiji iz 2013 (Slika1). U studiji je sudjelovalo 13 pacijenata u kojih se sumnjalo na autoimunu epilepsiju kroz vremenski period od 3.5 godine. Prosječna dob bila je 6 godina (raspon godina od 1-13). Antitijela usmjerena na neuralne površinske proteine i GAD antitijela nađena su u 7 pacijenata. Imunomodulatorna terapija primjenjena je u 9 pacijenata, a pozitivan odgovor bio je češći u onih s pozitivnim antitijelima (5/5) nego u onih s negativnim antitijelima (2/4). Prisutnost autoantitijela može označavati proporciju (podgrupu) djece sa sumnjom na autoimunu epilepsiju koja bi mogla pozitivno odgovoriti na liječenje imunomodulatornim lijekovima. Zbog toga je važno prepoznati djecu s epileptičkim napadajima autoimune etiologije.

Kriteriji za sumnju na autoimune epileptičke napadaje (oba moraju biti zadovoljena)

1. Akutna/subakutna manifestacija (<12 tjedana)
2. Isključenje infekcije SŽSa, toksičnih, metaboličkih uzroka, itd.

Podupirajuće karakteristike (mora biti zadovoljeno barem jedno) navedenim kriterijima:

1. Postojanje dobro definiranih kliničkih sindroma kao NMDAR ili limbičkog encefalitisa
2. Dokazi upale SŽSa (barem jedan)
  - a) CSL pleocitoza ili postojanje neopterina ili OKV
  - b) MR/slikovni dokazi upale u SŽSu
  - c) upalna neuropatologija na biopsiji
3. Postojanje drugih autoimunih poremećaja



neopterin - marker aktivacije imunološkog sustava

OKV - oligoklonalne vrpce

NPAnt - neuralna površinska antitijela

\* Ako je NMDAR, tražiti moguću prikrivenu neoplazmu

Slika 1. Dijagnostički pristup u djece s epileptičkim napadajima u kojih se sumnja na autoimunu etiologiju (preuzeto iz Suleiman i sur., 2013, str. 1039).

Na temelju rezultata testiranja na neuralna antitijela i odgovora na imunoterapiju (ako je primijenjena) predloženo je 5 klasifikacijskih kategorija za autoimunu epilepsiju u djece (Tablica 4).

Tablica 4. Klasifikacijske kategorije autoimune epilepsije u djece - u silaznom poretku s obzirom na vjerojatnost autoimune epilepsije (preuzeto iz Suleiman i sur., 2013, str. 1038).

Klasifikacijske kategorije koje opisuju vjerojatnost autoimune epilepsije s obzirom na prisutnost NPAnt i GAD Ant te odgovora na imunoterapiju	
Neupitna prisutnost autoimune epilepsije ako:	Poznata NPAnt postoje u serumu ili CSLu i postoji odgovor na imunoterapiju
Vjerojatna prisutnost autoimune epilepsije ako:	a) Poznata NPAnt postoje, no ne postoji odgovor na imunoterapiju (imunoterapija je neuspješna ili nije primijenjena) b) GAD Ant su prisutna i postoji odgovor na imunoterapiju
Moguća prisutnost autoimune epilepsije ako:	Poznata NPAnt nisu prisutna i: a) GAD Ant su prisutna i ne postoji odgovor na imunoterapiju (imunoterapija je neuspješna ili nije primijenjena) b) GAD Ant nisu prisutna, a postoji odgovor na imunoterapiju
Malo vjerojatna prisutnost autoimune epilepsije ako:	Poznata NPAnt i GAD Ant nisu prisutna i ne postoji odgovor na imunoterapiju
Nepoznata prisutnost autoimune epilepsije ako:	Poznata NPAnt i GAD Ant nisu prisutna i imunoterapija nije primijenjena
*Pacijenti se iz ove kategorije mogu premjestiti u drugu kategoriju nakon primjene imunoterapije	

NPAnt-neuralna površinska antitijela

# 5. LIJEČENJE EPILEPSIJA IMUNOMODULATORNOM TERAPIJOM

Za djecu postoji mali broj objavljenih radova i manji broj preporuka i smjernica o liječenju epilepsija imunomodulatornim lijekovima. Postoji dogovor o tome kako rano započeta imunomodulatorna terapija u sumnji ili dijagnosticiranom autoimunom encefalitisu povezanom s epileptičkim napadajima dovodi do povoljnijeg ishoda bolesti. Pozitivan odgovor na imunoterapiju registriran je u 60-80% odraslih pacijenata sa sumnjom na autoimunu epilepsiju (većina je imala pozitivna neuralna antitijela) i u odraslih pacijenata s epilepsijom rezistentnom na lijekove koji su bili pozitivni na neuralna antitijela. Za liječenje tzv. autoimunih epilepsija nije definiran lijek izbora, dužina primjene lijekova i nisu postavljene jasne indikacije za prebacivanje na drugu liniju terapije. Izbor i kombinacija lijekova često je vođena težinom bolesti, početnim odgovorom na liječenje i kliničkom upućenosti o lijekovima koji se koriste. Slučajevi koji su pozitivni na neuralna antitijela imaju veće izgleda za primanje druge linije terapije. Seronegativni slučajevi također mogu dobro reagirati na imunološku terapiju.

Iako mnogi različiti sindromi povezani s antitijelima imaju zajedničke kliničke i radiološke karakteristike, postoji sve više dokaza kako je odgovor na imunoterapiju različit s različitim rizikom za relaps. To može sugerirati da izbor liječenja treba biti vođen specifičnim antitijelom i pridruženim sindromom (npr. pacijenti s LGI1 pozitivnim limbičkim encefalitisom imaju odličan odgovor na terapiju steroidima, ali ne toliko dobar na rituksimab). U djece koji se prezentiraju s epileptičkim napadajima i pozitivni su na NMDAR protutijela prije provođenja terapije potrebno je izvršiti dodatne dijagnostičke pretrage zbog sumnje na neoplazmu. Ostala neuralna protutijela nađena u djece vrlo vjerojatno nisu povezana s neoplazmom. Ako se nađe tumor, potrebno ga je ukloniti. Ako tumor nije pronađen, a pozitivna su NMDAR protutijela, preporučan je skrining na neoplazmu svakih 6 mjeseci idućih nekoliko godina.

U liječenju autoimunih bolesti središnjeg živčanog sustava razvijaju se i definiraju važne teme: pacijenti koji su rano prepoznati i na vrijeme liječeni imaju bolji ishod; simptomatsko



liječenje epileptičkih napadaja i ostalih poremećaju u autoimnom encefalitisu teško je i refrakturno; u pacijenta koji ne odgovore dobro na prvu liniju terapije, razmišlja se o alternativnoj prvoj liniji terapije ili drugoj liniji terapije ako ozbiljnost bolesti nalaže takav pristup (Suleiman&Dale, 2015).

## **5.1. Preporuke za imunomodulatornu terapiju epilepsija u djece u klinički definiranim epileptičkim sindromima**

Unatoč manjem broju preporuka i smjernica o liječenju epilepsija imunomodulatornom terapijom, u literaturi postoje smjernice za liječenje Westova sindroma, odnosno infantilnih spazama ACTH-om ili kortikosteroidom i liječenje Landau Kleffnerova sindroma steroidima i intravenskim imunoglobulinima (eng. intravenous immunoglobulin-IVIG).

U liječenju Westova sindroma pokazano je kako su niske doze ACTH vjerojatno jednako djelotvorne kao i visoke doze ACTH. ACTH je djelotvorniji od vigabatrina u kratkom periodu liječenja (osim u onih s tuberoznom sklerozom). Kraći vremenski period između postavljanja dijagnoze i primjene terapije vodi boljem ishodu bolesti bez obzira da li je primjenjen ACTH, kortikosteroid ili vigabatin. Ako se primjenjuje ACTH ili prednizolon u kratkom početnom periodu liječenja i dovodi do smanjene učestalosti epileptičkih napadaja, dugotrajni ishod liječenja je bolji nego kod početka liječenja vigabatinom. Preporuke nalažu primjenu nižih doza kortikosteroida kod liječenja infantilnih spazama. ACTH se smatra boljim izborom od vigabatrina i preporučuje se kod kriptogenih infantilnih spazama. Nema dovoljno dokaza da bi se preporučila druga terapija (npr. ketogena dijeta, kombinirana terapija antiepileptičkim lijekovima, vitamin B6). Ostaje za definirati koja je optimalna doza ACTH i trajanje terapije (Go i sur., 2012). Dokazano je kako dobra početna kontrola infantilnih spazama hormonskom terapijom u pacijenata s nepoznatom etiologijom vodi boljem ishodu bolesti nego u pacijenata u kojih je definiran uzrok (Lux i sur., 2005).

ACTH se kontinuirano primjenjuje otprilike dva tjedna, zatim se produžuje vremenski period između doza i smanjuje doza kroz sljedeća dva tjedna, nakon čega slijedi prestanak. ACTH se u pedijatrijskih pacijenata primjenjuje u dozi od 0.8 IU/kg/dan intramuskularno ili 25 IU/m<sup>2</sup>/dan. Američki protokol preporučuje ACTH u dozi 20-40 IU/dan za početak liječenja niskom dozom, a visoka doza je 150 IU/m<sup>2</sup>. Jedan od mogućih varijanti nalaže da se nakon 2

tjedna terapije visokom dozom kroz sljedeća dva tjedna dozira: 30 IU/m<sup>2</sup> ujutro kroz 3 dana, pa 15 IU/m<sup>2</sup> ujutro kroz tri dana, pa 10 IU/m<sup>2</sup> ujutro kroz tri dana i dalje 10 IU/m<sup>2</sup> svako jutro kroz 6 dana. Prednizolon se primjenjuje u dozi 2-3 mg/kg/dan u trajanju od 4-7 tjedana. Visoke doze oralnog prednizolona efikasne su u kontroli spazama. Najčešće je to 40 mg/dan kroz dva tjedna. Pacijentima se daje 10mg četiri puta na dan kroz dva tjedna ili 20 mg tri puta na dan ako nakon tjedan dana spazmi nisu prekinuti. Nema dovoljno podataka je li prednizolon jednako uspješan kao ACTH u suzbijanju spazama u početnom periodu liječenja. Vigabatrin je predložen u dozama od 50 mg/kg/dan do 100–150 mg/kg/ dan kod pacijenata s težom kliničkom slikom. Terapija vigabatranom provodi se kroz 6 do 9 mjeseci u dojenčadi koja reagira na terapiju, ali uz redovite oftalmološke preglede jer dolazi do gubitka vida zbog toksičnog učinka na mrežnicu. Japanski protokol doziranja ACTH je drugačiji od onog u Americi. U Japanu se koriste manje doze sintetskog ACTH. Odstupanja su vjerojatno rezultat farmakoloških pripravaka - prirodni naspram dugotrajni sintetski ACTH (Go i sur., 2012; Mackay i sur., 2004; Pellock i sur., 2010).

Terapija izbora Landau Kleffnerova sindroma su steroidi, a mogu se primjeniti i imunoglobulini. Pokazano je kako se korištenjem standardnih antiepileptičkih lijekova (etosukcimid, karbamazepin, klobazam) mogu kontrolirati epileptički napadaji, ali u pacijenata je i dalje bila prisutna govorna i kognitivna regresija. Kortikosteroidi poboljšavaju kliničko stanje i normaliziraju elektroencefalografski nalaz. Koristi se oralni prednizolon (2mg/kg/dan), ali i pulsne doze intravenskih kortikosteroida. Uz imunoglobuline najčešće dolazi do kratkotrajnog poboljšanja. Doze se mogu prilagoditi kao i za kortikosteroide, a jedan opisani način primjene je 400mg/kg/dan kroz pet dana i onda jednom svaka tri tjedna u četvrtom, sedmom i desetom tjednu i tako dalje do 25. tjedna. Imunoglobulini su učinkoviti kod mnogih epilepsija nepoznata uzroka (Arts i sur., 2009; Sinclair&Snyder, 2005).

Značajno kliničko poboljšanje u epileptičkim encefalopatijama (smanjena učestalost napada, poboljšanje u kognitivnim, mentalnim i motoričkim funkcijama) zapravo je povezano s poboljšanjem, tj. normalizacijom nalaza EEG-a koji u pravilu pokazuje difuznu (obostranu) abnormalnost npr. hipsaritmiju ili električki status epilepticus.

## 5.2. Predloženi algoritam liječenja autoimunih epilepsija u djece

Racionalni pristup imunoterapiji u slučaju sumnje na autoimunu epilepsiju u djece postoji, a praćenjem objektivnog neurološkog stanja prije i poslije terapije može se ustanoviti efikasnost terapije. Suleiman i Dale u radu iz 2015. te Wong-Kiesel i sur. u radu iz 2012. predlažu algoritam i opcije terapijskog pristupa u liječenju u autoimunih epilepsija u djece, a algoritam je obrazložen u daljnjem tekstu i prikazan u tablici 5.

Tablica 5. Imunoterapija autoimune epilepsije u djece – predloženi protokol (preuzeto iz Suleiman&Dale,2015, str. 437).

	Terapija	Komentar
<b>Akutni tretman</b>		
Prva linija	Pulsno intravenski metilprednizolon (30mg/kg/d kroz 3-5 dana, max 1g/dan )	Može se ponavljati tjedno kroz 4-6 tjedana, a nakon toga često slijedi prednizolon oralno (tjednima ili mjesecima) – terapija održavanja .
	IVIg (2g/kg/dan u dvije doze kroz 2 dana ili 0.4g/kg/d kroz 5 dana)	IVIg se mogu dati samo jednom ili nastaviti jednom mjesečno kroz 3 mjeseca ili duže ovisno o odgovoru.
	Izmjena plazme kao alternativa za IVIg (5-7 izmjena od 50ml/kg na izmjenjujuće dane)	Terapija IVIg-om ili plazmafareza može biti uspješna u bolesnika rezistentnih na terapiju steroidima.
Druga linija	Rituksimab (375mg/m <sup>2</sup> tjedno, 4 doze, ili drugi režim)	Koriste se u slučajevima rezistentnim na prvu liniju terapije ili u slučaju djelomičnog uspjeha liječenja. Obično se daju pulsne doze jednom mjesečno kroz 3-6 mjeseci ili do kliničkog oporavka.
	Ciklofosfamid (750mg/m <sup>2</sup> )	
<b>Terapija održavanja</b>		
	Prednizolon oralno (1-2 mg/kg/dan postupno smanjujući dozu kroz par tjedana)	
	Mjesečno IVIg (0.4-1.0g/kg kroz 1 dan)	
	Mikofenolat mofetil (600mg/m <sup>2</sup> oralno 2 puta dnevno; max 2g/d) ili azatioprin (1-3mg/kg oralno jednom dnevno) -	Kod ovisnosti o steroidima ili relapsirajućem tijeku bolesti kod dobrog odgovora na steroide.
	Rituksimab ili ciklofosfamid	Teški slučajevi s velikim rizikom relapsa.

U praksi se generalno započinje sa intravenskim kortikosteroidima ili imunoglobulinima, u slučaju akutnog početka praćenog slikom encefalitisa ili akutne encefalopatije, a izmjena plazme rezervirana je za teške bolesnike i one koji ne reagiraju na kortikosteroide i imunoglobuline. Daju se visoke pulsne doze od 20-30/mg/kg metilprednizolona na dan do maksimuma od 1g na dan, kroz pet dana. Ponavljajuće pulsne doze mogu se dati jednom na tjedan početno kroz period od šest tjedana. Terapija održavanja je prednizolon oralno u dozi od 1-2mg/kg na dan. Ako se ustanovi objektivno poboljšanje i korisnost terapije tada se postupno produžuje period između ponavljajućih doza (svaki drugi tjedan kroz 6-12 tjedana, dalje svaka tri tjedna kroz period od tri mjeseca pa jednom mjesečno u periodu od tri mjeseca). Uporaba kortikosteroida treba biti praćena profilaksom pneumonije uzrokovane *Pneumocystis carinii* sa trimetoprim-sulfometoksazolom u dozi od 5mg/kg/24h administriranom dva puta na dan, kroz dva do tri uzastopna dana tjedno. Smanjivanje i ukidanje doze oralnih kortikosteroida treba biti polako i postupno, pogotovo ako su se koristili dulje vrijeme, kako bi se izbjegla adisonska kriza.

Početna doza intravenskih imunoglobulina 1-2g/kg, dana kao jedna ili dvije doze od 1g/kg na uzastopne dane ili 0.4g/kg dnevno kroz tri do pet dana kao alternativna opcija. Više doze imunoglobulina teže se podnose (mogu biti praćene glavoboljom i aseptičkim meningitisom). Ponavljajuće doze dalje se daju jednom na tjedan početno kroz period od šest tjedana. Kao i kod davanja kortikosteroida, ako se ustanovi objektivno poboljšanje i korisnost terapije, tada vrijedi postupno produživanje perioda između ponavljajućih doza (svaki drugi tjedan kroz 6-12 tjedana, dalje svaka tri tjedna kroz period od tri mjeseca pa jednom mjesečno u periodu od tri mjeseca).

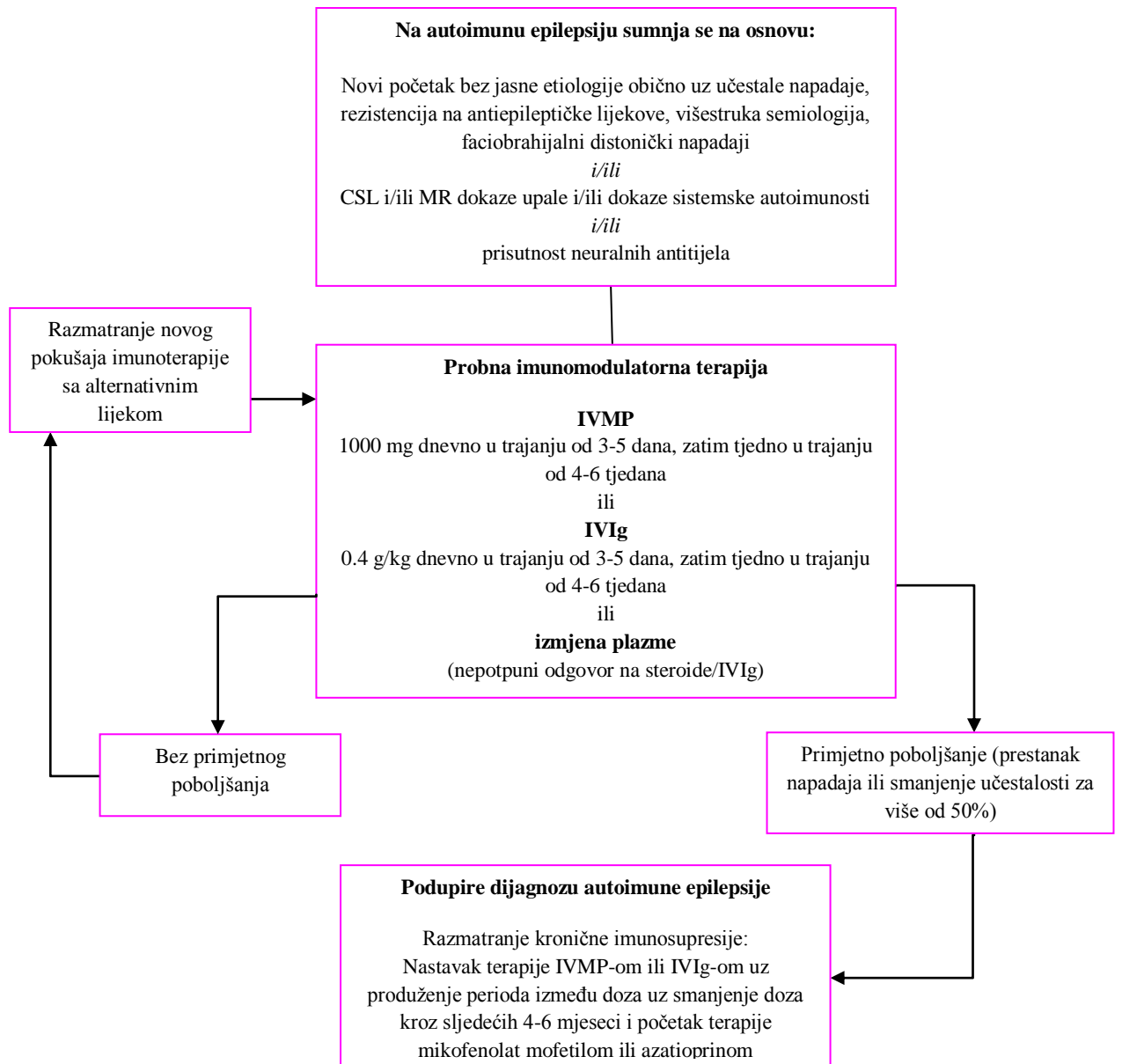
Izmjena plazme sa pet do sedam izmjena od 50mg/kg na naizmjenične dane kroz 10 do 14 dana rezervirana je za pacijente s nepotpunim odgovorom na terapiju ili kritično bolesne pacijente.

Imunosupresivni lijekovi poput rituksimaba ili ciklofosfamida daju se u teškim slučajevima u kojim se bolest ponovo javlja i koji ne odgovaraju povoljno na prvu liniju terapije. Dodaju se terapiji ako je ustanovljeno poboljšanje nakon davanja kortikosteroida ili imunoglobulina kako bi se olakšalo održavanje remisije dok se produžuje period između ponavljajućih doza.

Pacijenti u kojih klinička slika upućuje na autoimuni proces, a ne moraju imati pozitivna antitijela, mogu biti kandidati za imunomodulatornu terapiju kad su drugi mogući uzroci

isključeni iz razmatranja (npr. metabolički, strukturalni). U tim se slučajevima daje terapija kortikosteroidima ili imunoglobulinima, tzv. "probna terapija" kroz 4-6 tjedana (Slika2) i planira se procjena stanja nakon toga (Toledano i sur., 2014). Ako se ne utvrdi poboljšanje, pacijentima se prekida terapija. Procjena odgovora na terapiju temelji se primarno na kliničkom poboljšanju kontrole epileptičkih napadaja, poremećaja kretanja i ponašanja, poboljšanje kognitivnih smetnji, kao i poboljšanje na neuropsihološkom testiranju, zatim slijede parametri nalaza magnetske rezonance mozga, EEG-a te sniženi upalni parametri i titar antitijela u cerebrospinalnom likvoru i serumu (npr. titar antitijela može se detektirati i nakon neurološkog oporavka).

Istraživanja pokazuju važnost rane primjene imunomodulatorne terapije kako bi se poboljšao ishod bolesti i izbjegle ozbiljne posljedice. Autoimune epilepsije i encefalitis s pozitivnim neuralnim anitijelima pokazuju dobar odgovor na imunoterapiju. Kliničko iskustvo nalaže da bi se kao dodatak imunoterapiji trebali koristiti i antiepileptički lijekovi kako bi se optimizirala kontrola napadaja. U pacijenata u kojih se postiže kontrola napadaja na početnu imunoterapiju treba razmotriti mogućnost dugotrajnije imunosupresivne terapije, ali unatoč svim razmatranjima prirode bolesti i pronalaženja terapije za koju se smatra da je optimalna, relapsi su i dalje mogući (Quek i sur., 2012; Byun i sur., 2016).



CSL-cerebrospinalni likvor

IVMP-intravenski metilprednizolon

IVIg-intravenski imunoglobulini

MR-magnetska rezonanca

**Slika 2. Shema probne terapije (Toledano i sur., 2014, str. 1583).**

### 5.3. Djelovanje i nuspojave imunomodulatorne terapije

Defekt regulacije u imunološkoj mreži dovodi do razvoja autoimune bolesti. Imunološka mreža sastoji se od CD4+ i CD8+ T limfocita, B limfocita i plazma stanica koje proizvode imunoglobuline, a svi međusobno komuniciraju sekrecijom citokina i kemokina. Smanjuju proliferaciju T limfocita, suprimiraju proizvodnju proinflammatoryh citokina, inhibiraju diferencijaciju B limfocita i endogenu proizvodnju imunoglobulina, ubrzavaju metabolizam IgG protutijela, neutraliziraju autoantitijela. Egzogeno dani imunoglobulini teoretski mogu modulirati tu mrežu na raznim mjestima. Tolerancija na intravenske imunoglobuline obično je dobra, no neki pacijenti mogu razviti ozbiljne nuspojave kao posljedica otpuštanja citokina ili hiperviskoznosti. Infuzija imunoglobulina može biti praćena glavoboljom i aseptičkim meningitisom. Visoke doze imunoglobulina povezane su s povećanim rizikom od venske tromboze i arterijskih ugrušaka. Ostale nuspojave imunoglobulina uključuju mogućnost alergijske reakcije, retrosternalni pritisak, hipotenzija, dispneja, vrućica, egzacerbacija kroničnog renalnog zatajenja, mogući infarkt miokarda i drugo. Skup proces proizvodnje imunoglobulina utječe na njihovu visoku cijenu. Terapija imunoglobulinima je korisna u mnogim neurološkim bolestima, ali njihova uporaba treba biti racionalna s korištenjem najmanje doze kod koje je vidljiv terapijski učinak (Elovara i sur., 2008; Stangel i sur., 1998; Wong&White, 2015; Živković 2016).

Kortikosteroidi smanjuju upalni odgovor organizma i imaju puno načina djelovanja. Ulaze u stanicu difuzijom i vežu se za glukokortikoidni receptor. Ulaskom u jezgru stanice vežu se na DNA i reguliraju transkripciju proteina. Dolazi do prepisivanja ciljnih gena za inhibicijske proteine ili se inhibira prepisivanje ciljnih gena za aktivacijske proteine. Smanjuju stvaranje upalnih citokina i posrednika upale (prostaglandini, leukotrieni). Kortikosteroidi povišuju broj cirkulirajućih neutrofila, a snizuje se broj ostalih leukocita. Ekspresija adhezijskih molekula na vaskularnim endotelnim stanicama se smanjuje, što sprječava migraciju neutrofila iz krvotoka na mjesto upale. Sve to rezultira smanjenim razaranjem tkiva, smanjivanjem vazodilatacije i propusnosti kapilara na mjestu upale, snižavanjem temperature i stvaranja proteina akutne faze. Neke od nuspojava kortikosteroida su hiperglikemija, sklonost infekcijama, gastritis, depresija, hipertenzija, inzulinska rezistencija. U kroničnoj upotrebi dovode do osteoporoze, katarakte, glaukoma, kušingoidnog izgleda (centralna pretilost, lice poput mjeseca, masne naslage na gornjem dijelu leđa, teleangiektazije) i pretilosti.

Izmjena plazme je terapijska metoda u mnogim neurološkim bolestima povezanim s nepravilnim funkcioniranjem imunološkog sustava. Povoljni učinci ostvaruju se uklanjanjem plazmatskih uzročnika bolesti odnosno autoantitjela, imunih kompleksa, posrednika upale, sastavnica komplementa i citokina. Problemi mogu nastati kada krv prolazi kroz stroj jer ima tendenciju grušanja, postoji sklonost hipotenziji, riziku transfuzijske reakcije, supresiji imunološkog sustava te na mjestu stavljanja igle može doći do krvarenja ili nastanka hematoma.



## 6. ZAKLJUČAK

Autoimune epilepsije u djece novi su izazov u medicini za prepoznavanje i liječenje. Poznato je od ranije da neki definirani farmakorezistentni epileptički sindromi i epileptičke encefalopatije poput Westova, LKS i ESESWS povoljno reaguju na primjenu kortikosteroida i imunomodulatorne terapije. U epilepsiji rezistentnoj na lijekove, nepoznata uzroka, kada su isključeni ostali mogući uzroci epilepsije, treba posumnjati na autoimuni uzrok. Klinička slika je varijabilna, a često se epileptički napadaji autoimune etiologije javljaju u sklopu encefalitisa. Upravo ostali simptomi i znakovi encefalitisa pobuđuju kliničku sumnju na autoimunu etiologiju, no treba razmatrati i pojavu autoimune epilepsije bez simptoma encefalitisa u bolesnika sa kliničkom slikom akutne encefalopatije. Autoantitijela na površinske i unutarstanične antigene neurona pomažu u dijagnostici nakon što je postavljena sumnja na autoimunu etiologiju epilepsije, ali ako autoantitijela nisu prisutna u serumu i cerebrospinalnom likvoru pacijenata, to ne znači da se ne može postaviti dijagnoza autoimune epilepsije. Važnost otkrivanja autoimune etiologije epileptičkih napadaja polazi iz činjenice da rano započeta imunomodulatorna terapija rezultira povoljnijim ishodom bolesti bez ili sa manje neuroloških posljedica. Ako se autoimuni poremećaj ne prepozna na vrijeme, učestali epileptički napadaji dovode do pogoršanja kognitivnog, mentalnog i motoričkog statusa bolesnika i do mogućeg smrtnog ishoda. Odgovor na imunomodulatornu terapiju podupire dijagnozu i značajan je za prognozu bolesti. Autoimune epilepsije u djece još su nedovoljno istraženo područje u pedijatriji. Nema dovoljno provedenih kliničkih studija da bi se definirale i prihvatile dijagnostičke i terapijske smjernice temeljene na dokazima. Postoji vrlo mali broj prihvaćenih smjernica u literaturi na tu temu. Smatram da nas u području pedijatrijske neurologije čekaju još mnoga otkrića i spoznaje te da to od liječnika zahtijeva stalno usavršavanje i usvajanje novih znanja.

## 7. ZAHVALE

*Zahvaljujem se mentorici, prof. dr. sc. Nini Barišić na savjetima, pomoći i podršci tijekom odabira teme i pisanja ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem mojim roditeljima, mami Mirjani i tati Zdravku, te bratu Kristijanu na strpljivosti, ljubavi, razumijevanju i podršci kroz cijeli životi i na tome što su mi omogućili da postignem svoj cilj.*

*Zahvaljujem mojem Marku koji je kroz svo vrijeme studija bio neizmjerne pomoć i podrška, olakšao mi probleme te činio moj život sretnim i bezbrižnim.*

*Zahvaljujem svim prijateljima i kolegama koji su mi vrijeme provedeno na fakultetu učinili ljepšim.*

## 8. LITERATURA

- [1] Armangue T, Leypold T F, Dalmau J (2014) Auto-immune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol.*; 27(3): 361–368.
- [2] Arts WFM, Aarsen FK, Scheltens-de Boe M, Catsman-Berrevoets CE (2009) Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: Treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*, 50(Suppl. 7):55–58.
- [3] Barišić N, Vrsaljko N, Zvonar V, Tešović G (2014) Autoimune encefalopatije u djece: klasifikacija, dijagnostika i liječenje. *Paediatr Croat.* 2014;58:270-7.
- [4] Bien CG (2013) Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: Review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia*, 54(Suppl. S2):48–55.
- [5] Bien CG, Scheffer IE (2011) Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*, 52(Suppl. 3):18–22.
- [6] Byun J-I, Lee S-T, Jung K-H, Sunwoo J-S, Moon J, Lim J-A, Lee DJ, Shin Y-W, Kim T-J, Lee K-J, Lee W-J, Lee H-S, Jun J, Kim D-Y, Kim M-Y, Kim H, Jin Kim HJ, Il Suh H, Lee Y, Kim DW, Jeong JH, Cho WC, Bae DW, Shin JW, Jeon D, Park K-II, Jung K-Y, Chu K, Lee SK (2016) Effect of immunotherapy on seizure outcome in patients with autoimmune encephalitis: A prospective observational registry study. *PLoS ONE* 11(1): e0146455. doi:10.1371/journal.pone.0146455.
- [7] Chen SJ (2013) Immune-mediated limbic encephalitis-tip of the iceberg in childhood autoimmune epilepsy. *Pediatrics and Neonatology* 54, 217-218.
- [8] Constantin T, Kálovics T, Ponyi A, Nagy E, Sallai K, Szabó L, Garami M, Müller J, Gergely P, Dankó K, Fekete G, Kálmánchey R (2009) Prevalence of antiphospholipid and antinuclear antibodies in children with epilepsy. *Med Sci Monit.*; 15(4): CR164-169.

- [9] Covanis A (2012) Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia*, 53(Suppl. 4): 114-126.
- [10] Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, Van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B (2008) EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology*, 15: 893–908.
- [11] Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead III OC (2012) Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*;78;1974-1980.
- [12] Iffland PH, Tavares JC, Trigunaite A, Man S, Rasmussen P, Alexopoulos A, Ghosh C, Jørgensen TN, Janigro D Intracellular and circulating neuronal antinuclear antibodies in human epilepsy. *Neurobiol Dis.*; 59: 206–219.
- [13] Irani SR, Vincent A (2012) The expanding spectrum of clinically-distinctive, immunotherapy-responsive autoimmune encephalopathies. *Arq Neuropsiquiatr*; 70(4):300-304.
- [14] Irani SR, Bien CG, Lang B (2011) Autoimmune epilepsies. *Neurology*, 24:146–153.
- [15] Kim SY, Choi SA, Ryu HW, Kim H, Lim BC, Hwang H, Chae J-H, Choi J, Kim KJ, Hwang YS, Lee S-T, Chu K, Lee SK (2014) Screening autoimmune anti-neuronal antibodies in pediatric patients with suspected autoimmune encephalitis. *Journal of Epilepsy Research* vol. 4, no. 2, pISSN 2233-6249 / eISSN 2233-625.
- [16] Lux LA, Edwards WS, Hancock E, Johnson LA, Kennedy RC, Newton WR, O’Callaghan JKF, Verity MC, Osborne PJ (2005) The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*; 4: 712–17.

- [17] Mackay MT , Weiss SK , Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, Baram TZ, Duchowny M, Hirtz D , Pellock JM, Shields WD, Shinnar S, Wyllie E, Snead OC (2004) Practice Parameter: Medical Treatment of Infantile Spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*; 62:1668–1681.
- [18] Murata Y, Watanabe O, Taniguchi G, Sone D, Fujioka M, Okazaki M, Nakagawa E, Watanabe Y, Watanabe M (2015) A case of autoimmune epilepsy associated with anti-leucine-rich glioma inactivated subunit 1 antibodies manifesting electrical shock-like sensations and transparent sadness. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 4 91–93.
- [19] Nabbout R (2012) Autoimmune and inflammatory epilepsies. *Epilepsia*, 53(Suppl. 4): 58–62.
- [20] Ong M-S, Kohane I, Cai T, Gorman MP, Mandl K (2014) Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol.* ; 71(5): 569–574.
- [21] Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, Gaillard WD, Gibson PA, Holmes GL, Nordli DR, O’Dell C, Shields WD, Trevathan E, Wheless JW (2010) Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia*, 51(10):2175–2189.
- [22] Quek AML, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, Klein CJ, Watson Jr RE, Kotsenas AL, Lagerlund TD, Cascino GD, Worrell GA, Elaine C, Wirrell EC, Nickels KC, Aksamit AJ, Noe KH, Pittock SJ (2012) Autoimmune Epilepsy: Clinical Characteristics and Response to Immunotherapy. *Arch Neurol.* 69(5):582–593.
- [23] Sinclair DB, Snyder TJ (2005) Corticosteroids for the Treatment of Landau-Kleffner Syndrome and Continuous Spike-Wave Discharge During Sleep. *Pediatr Neurol*; 32:300-306.
- [24] Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R (1998) Intravenous immunoglobulin treatment of neurological autoimmune diseases. *Journal of Neurological Sciences* 153; 203–214.

- [25] Suleiman J, Dale RC (2015) The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57: 431–440.
- [26] Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC (2013) Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia*, 54(6):1036–1045.
- [27] Toledano M, Pittock SJ (2015) Autoimmune epilepsy. *Semin Neurol*;35:245–258.
- [28] Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AML, So E, Worrell GA, Cascino GD, Klein CJ, Lagerlund TD, Wirrell EC, Nickels KC, Pittock SJ (2014) Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 82; 1578-1586.
- [29] Varadkar S, Cross JH (2015) Rasmussen syndrome and other inflammatory epilepsies. *Semin Neurol* 2015; 35:259–268.
- [30] Waters PJ, Irani SR (2016) Neurexin-3 $\alpha$ . A new antibody target in autoimmune encephalitis. *Neurology*; 86:1-2. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002781>
- [31] Wong PH, White KM (2015) Impact of immunoglobulin therapy in pediatric disease: A review of immune mechanisms. *Clinic Rev Allerg Immunol* doi10.1007/s12016-015-8499-2.
- [32] Wong-Kisiel LC, McKeon A, Wirrell EC (2012) Autoimmune encephalopathies and epilepsies in children and teenagers. *Can J Neurol Sci.*; 39: 134-144.
- [33] Wright S, Geerts AT, Jol-van der Zijde CM, Jacobson L, Lang B, Waters P, Van Tol MJD, Stroink H (2016) Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia*, \*\*(\*) :1–9; doi: 10.1111/epi.13356.

- [34] Wright S, Lim M (2015) Autoimmune epilepsy: the search for a definition. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57: 401–409.
- [35] Živković S. (2016) Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. *Acta Neurol Scand* 133: 84–96.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22.02.1992. u Zaboku. Odrasla sam u Petrovskom, gdje sam završila osnovnu školu. Dalje sam upisala prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Krapini. Tijekom osnovne i srednje škole bavila sam se raznim izvannastavnim aktivnostima među kojima je i dodatno učenje njemačkog jezika. Zanimale su me prirodne znanosti, najviše biologija i kemija i to sam dodatno učila za natjecanja te sam sudjelovala i na državnim natjecanjima.

2010. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija razvio se moj interes za neurologiju i neuroznanost. Na četvrtoj godini studija pridružila sam se projektu doc.dr.sc. Dinka Mitrečića sa Katedre za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta o izolaciji matičnih stanica iz bukalne sluznice, a istraživanja i dalje traju. Sudjelovala sam na predavanjima i radionicama u sklopu „GlowBrain“ projekta ili punim nazivom „Primjena matičnih stanica i biomaterijala u oporavku mozga - unapređivanje mogućnosti postojećeg istraživanja mozga kroz inovativno in vivo molekularno oslikavanje“. Svojim angažmanom u tome području stekla sam nova znanja i iskustva te dobila uvid u to kako izgleda rad u znanosti.