

**APPROACH TO THE PATIENT WITH NEUROGENETIC DISEASE***Borut Peterlin\**

\*Institute of Medical Genetics, University Clinical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Clinical practice of neurogenetics is complex in several aspects. With a prevalence of about 1:10 000, neurogenetic disorders belong to the group of rare diseases and share important challenges, especially in terms of early, specific diagnosis, limited therapeutic options and expertise, and complex medico-social management. This paper will primarily focus on the approach to early diagnosis and will deal with the factors suggesting the presence of a genetic disease, and the importance of family history, genetic testing and genetic counseling.

**FETALNA NEUROLOGIJA: ISTRAŽIVANJA FETALNOG PONAŠANJA S OSVRTOM NA NAŠA ISKUSTVA***Berivoj Mišković, Asim Kurjak, Milan Stanojević, Oliver Vasilj\**

\*Klinika za ginekologiju i porodništvo, KB Sveti Duh, Zagreb

Veliki napredak u fetalnoj neurologiji postignut je otprije tridesetak godina uvelike zahvaljujući istraživanjima fetalnog ponašanja (FP). To se prvenstveno odnosi na bazična istraživanja i istraživanja FP-a s dvodimenzionalnim ultrazvukom (2DUZV). Nakon početnog entuzijazma došlo je do evidentnog gubitka interesa za istraživanje FP-a koje je, između ostalog, uzrokovano limitiranim dijagnostičkim mogućnostima 2DUZV. Posljednjih nekoliko godina, zahvaljujući prednostima koje pruža četverodimenzionalni ultrazvuk (4DUZV), nastavljena su istraživanja koja su donijela nove važne spoznaje u fetalnoj neurologiji. Ukratko smo prikazali naša istraživanja i istraživanja drugih autora vezanih za FP. Detaljniji osvrt je dan na istraživanje koje uspoređuje FP u normalnim i patološkim trudnoćama. U suradnji s neuropedijatrima je osmišljen i konstruiran tzv. „KANET“ - prenatalni probirni neurološki test. Riječ je o sustavu bodovanja svakog pojedinog fetalnog pokreta i znaka koji se analizira s 4DUZV u razdoblju od 20. do 36. tjedna trudnoće. Analiziraju se izolirana antefleksija glavice, treptanje, promjene izražaja lica (grimase, plaženje jezika), usta (pučenje, zijevanje, gutanje), pokreti rukom i nogom, pokreti šaka i prstiju, tzv. „gestalt“ percepcija općih pokreta (istraživačev dojam o općim pokretima) te opseg glave i izgled sutura. Prema ukupnom broju bodova svaki fetus se svrstava u jednu od skupina koje su označene kao „nedvojbeno abnormalno“, „umjereno odstupanje od normalnog“ i „normalno“. Rezultati KANET-a uspoređivani su s ATNAT neonatološkim neurološkim testom (test prema Amiel – Tisson), a po potrebi i s testom Općih pokreta prema Prechtlu i Hadders - Algrì. Uočena je statistički značajna razlika u FP-u u normalnim i patološkim trudnoćama. Usporedba KANET testa za promatrano razdoblje od 20. do 36. tjedna pokazala je umjerenu povezanost dobivenih rezultata s ATNAT testom. Istraživanja FP-a koja se temelje na tehnologiji 4DUZV omogućila su nove spoznaje o FP-u. Ističemo da je KANET originalni i zasad prvi prenatalni neurološki fetalni test. Prvi rezultati su obećavajući, a njegovu vrijednost će pokazati ili odbaciti buduća istraživanja. Zasad ga ne treba precijeniti, ali ni podcijeniti.

**EPIDEMIOLOŠKA ANALIZA POREMEĆAJA AUTISTIČNOG SPEKTRA U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI, KBC SPLIT U DESETOGODIŠNJEM RAZDOBLJU (1999.-2008.)***Biserka Rešić, Eugenija Marušić, Marijana Rogulj, Terezija Cvitković, Maja Tomasović, Marija Meštrović, Radenka Kuzmanić Šamija\**

\* Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Poremećaji autističnog spektra (*engl. Autism Spectrum Disorders - ASD*) poremećaji su rane dječje dobi i obuhvaćaju više područja psihomotoričkog razvoja. Tri glavna područja ljudskog razvoja promijenjena zbog tih poremećaja su govor, komunikacija

i socijalne interakcije. U ASD pripadaju: autizam, Aspergerov sindrom, Rettov sindrom, dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu (Hellerov sindrom) i neodređeni pervazivni razvojni poremećaj ili atipični autizam. Procijenjena učestalost ASD-a je 6/1000 djece. Odnos dječaka i djevojčica je 4-5/1. Broj prijavljenih slučajeva ASD-a se dramatično povećao 1990-ih i početkom 2000-ih godina. To je dijelom zbog boljeg dijagnosticiranja, te se nagađa o tome je li zaista porastao postotak ASD-a. Cilj ovog rada je analizirati epidemiologiju ASD-a u Klinici za dječje bolesti, KBC Split u desetogodišnjem razdoblju (1999.-2008.). Podatke smo dobili služeći se kliničkim protokolom i analizom povijesti bolesti svakog bolesnika s dijagnozom ASD-a. Dobivene podatke statistički smo obradili. U desetogodišnjem razdoblju na Klinici za dječje bolesti hospitalizirano je 110-ero djece s dijagnozom ASD-a, 34 (30,91%) djevojčica i 76 (69,09%) dječaka. U prvih pet godina (1999.-2003.) hospitalizirano je 24-ero (21,82%) djece, 18 dječaka i 6 djevojčica; a u drugom petogodišnjem razdoblju 86-ero (78,18 %) djece, 58 dječaka i 28 djevojčica s dijagnozom ASD-a. Opaža se značajan porast učestalosti ASD-a u drugom petogodišnjem razdoblju, 3,6 puta. Omjer dječaka i djevojčica je 2,2 : 1, što je manje nego opisano u većini literature, 4-5 : 1. Ako uspoređujemo prvo i drugo petogodišnje razdoblje, u prvom je omjer dječaka i djevojčica bio 3:1, a u drugom 2:1. Zaključujemo da je došlo do značajnog porasta učestalosti ASD-a, koji je više izražen kod djevojčica. Prve simptome roditelji obično opaze od 18. do 24. mjeseca života, a dijagnoza ASD-a se obično postavlja između druge i treće godine života. Rana intenzivna i ustrajna terapija pomaže da dijete dosegne određenu razinu samostalnosti, socijalnih i poslovnih vještina, stoga je potrebno ASD što prije dijagnosticirati i tretirati.

## DOŽIVLJAVANJE INTERNALIZIRANE I INTERPERSONALNE STIGME KOD ADOLESCENATA OBOLJELIH OD EPILEPSIJE

Igor Prpić<sup>1</sup>, Inge Vlašić-Cicvarić<sup>2</sup>, Petar Vukelić<sup>1</sup>, Jelena Radić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju KBC Rijeka

<sup>2</sup> Centar za kliničku, zdravstvenu i organizacijsku psihologiju KBC Rijeka

Život osobe oboljele od epilepsije zahtijeva prilagođavanje kroničnoj bolesti i dugotrajnom liječenju. Da poteškoće svakodnevnog funkcioniranja mogu biti veći problem od samih napadaja i uzimanja terapije upozoravao je W. L e n n o x a, istaknuvši da ni kod jedne druge bolesti kao kod epilepsije predrasude socijalnog okruženja nisu teže od same bolesti. Socijalna diskriminacija može imati posebnu težinu u razvojnom razdoblju, osobito u adolescenciji. Teškoće u psihosocijalnoj adaptaciji adolescenata pojačane su i uvišestručene bolešću. U to je doba posebice teško živjeti s epilepsijom (G e n t o n, 2002.). Stoga smo željeli ispitati vlastiti doživljaj adolescenata oboljelih od epilepsije glede utjecanja njihove bolesti na sliku o sebi i njihove interpersonalne odnose. U ispitivanju je sudjelovalo 96-ero adolescenata (51 djevojka i 44 mladića) liječenih od epilepsije u Klinici za pedijatriju u Rijeci. Dob ispitanika kretala se od 12,9 do 19,2 godina. Prosjek dobi bio je 15,2 godina. Prosjek dužine trajanja liječenja bio je 5,2 godina. Svi ispitanici liječeni su jedinim antiepileptičkim lijekom, te nisu imali napadaja najmanje dvije godine. Ispitanici su dobrovoljno, nakon informiranog pristanka, ispunili pisani upitnik kojim su procjenjivali utjecaj svoje bolesti na sliku o sebi i interpersonalne odnose u obitelji, školi, vršnjačkom i socijalnom okruženju. Naši ispitanici ne osjećaju da njihova bolest ometajuće djeluje na odnos s braćom i sestrama. Njih 4% razgovor o svojoj bolesti s članovima obitelji doživljava teškim, a 7% smatra da se članovi njihove obitelji drukčije odnose prema njima zbog njihove bolesti. Pet posto adolescenata navodi da se profesori u školi drukčije odnose prema njima zbog toga što boluju od epilepsije. Petina ispitanika (20%) naglašava da je uvijek teško nekoj novoj osobi reći od čega boluju. Njih 15% smatra da okolina ne razumije probleme koje imaju zbog svoje bolesti, 6% ispitanika osjeća da ih tretiraju drukčije zbog bolesti, a 2% krivi svoju bolest za teškoće u stvaranju novih poznanstava. Njih 4% vjeruje da je zbog epilepsije manje privlačno suprotnom spolu, 3% smatra da će im epilepsija otežati nalaženje životnog partnera, a 5% već razmišlja o tome da bi bilo pogrešno imati djecu. Iako većina naših adolescenata (80%) u svojim odgovorima ne iskazuje doživljavanje stigmatizacije zbog epilepsije ni njen negativan utjecaj na interpersonalne odnose, otkriven je i dio onih koji svoju bolest osjeća ometajućim i otežavajućim čimbenikom za vlastito psihosocijalno funkcioniranje. Potrebno je naglasiti da je ovaj nalaz ograničen na adolescente s dobrom kontrolom epilepsije. Ispitivanja svakako treba proširiti i na bolesnike sa slabijom kontrolom bolesti, jer moramo očekivati da su kod njih problemi doživljavanja stigmatizacije izraženiji. Naš je cilj prepoznati i otkriti baš adolescente s problemom internalizirane i interpersonalne stigme te im omogućiti intenzivnu kontinuiranu psihološku potporu tijekom ovog zahtjevnog razvojnog razdoblja.

## KLINIČKA SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST MULTIPLIH T2 HIPERINTENZITETA NA MR MOZGA U DIJAGNOZI NEUROFIBROMATOZE TIP 1 U DJECE

Zlatko Sabol<sup>1</sup>, Biserka Rešić<sup>2</sup>, Romana Gjergja Juraški<sup>3</sup>, Ljerka Cvitanović-Šojat<sup>3</sup>, Matilda Kovač Šižgorić<sup>1</sup>, Krešimir Oršolić<sup>4</sup>, David Ozretić<sup>5</sup>, Dubravka Šepić Grahovac<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Poliklinika za dječje bolesti „Dr. Sabol”, Zagreb

<sup>2</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Split

<sup>3</sup> Neuropedijatrijski odsjek, Klinika za pedijatriju, KBC „Sestre milosrdnice”, Zagreb

<sup>4</sup> Klinika za radiologiju, KB „Sveti Duh”, Zagreb

<sup>5</sup> Klinički institut za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb

<sup>6</sup> Klinika za neurologiju, KBC Rijeka

Upotreba takozvanih NIH kriterija za neurofibromatozu tip 1 (NF1) ne može osigurati definitivnu kliničku dijagnozu, pogotovo u ranom djetinjstvu. T2-hiperintenziteti najčešće su promjene na MR mozga u djece s NF-om1. Cilj ovog presječnog (*cross-sectional*) istraživanja bio je odrediti učestalost, broj i lokalizaciju multiplih ( $\geq 2$ ) T2-hiperintenziteta, njihovu korelaciju s dobi i povezanost s drugim NIH-dijagnostičkim obilježjima, te odrediti njihovu senzitivnost i specifičnost u dijagnostici NF-a1 u djece, pogotovo u ranoj dobi (2-7 godina). Pratili smo i analizirali skupinu od 162-je NF1 pacijenta i kontrolnu skupinu od 163-je djece u dobi od 2 do 18 godina. Multipli T2-hiperintenziteti bili su prisutni u 74% pacijenata s NF-om1 i u 1,8% djece u kontrolnoj skupini. Bili su uglavnom smješteni u bazalnim ganglijima, moždanom deblu i malom mozgu, sa značajno manjom frekvencijom i brojem u odnosu na stariju dob djece. Prisutnost T2-hiperintenziteta nije bila povezana s brojem NIH-dijagnostičkih obilježja. Analiza logističke regresije pokazala je značajnu povezanost T2-hiperintenziteta s optičkim gliomima i neurofibromima. Dijagnostička senzitivnost i specifičnost T2-hiperintenziteta za NF1 bila je najviša u najmlađoj dobnoj skupini (2-7 godina): 81% (CI 71-89,1%) i 99% (CI 92,3-100%). Senzitivnost T2-hiperintenziteta u ranoj dobi bila je značajno viša od senzitivnosti drugih NIH-dijagnostičkih obilježja, osim pjega *café au lait*. Podatci u ovom istraživanju potvrđuju opravdanost uključivanja T2-hiperintenziteta na MRI mozga na listu dijagnostičkih kriterija za NF1, pogotovo u djece ranije dobi.

## INDIKACIJE ZA NEUROKIRURŠKO LIJEČENJE EKSPANZIVNIH TVORBI PINEALNE REGIJE U DJECE S EPILEPSIJOM

Miroslav Gjurašin, Vlasta Đuranović, Vlatka Mejaški-Bošnjak, Lucija Lujčić, Tomislav Gojmerac, Ljiljana Popović\*

\*KBC „Sestre milosrdnice”, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16

Među ekspanzivnim tvorbama pinealne regije najčešće su pinealne ciste, a u manjoj mjeri pinealni tumori i arahnoidne ciste u području lamine tecti mezencefalona. Dok su pinealne ciste najčešće asimptomatske i često se otkriju kao usputni nalaz pri snimanju MR mozga zbog drugih patoloških supstrata, tumori pinealne regije u pravilu daju simptome koji su najčešće posljedica razvoja hidrocefalusa zbog izravnog pritiska na područje akvedukta. Ako pinealne ciste u dječjih bolesnika ipak daju simptome, najčešće se prezentiraju glavoboljom, poremećajem bulbomotorike, rjeđe povišenim intrakranijskim tlakom uz razvoj hidrocefalusa, a izuzetno rijetko epilepsijom. U radu analiziramo 41-og bolesnika dječje dobi s dijagnozom ekspanzivne tvorbe pinealne regije (32-je bolesnika s pinealnom cistom, 6-ero s pinealnim tumorom, 2-je s arahnoidnom cistom te 1 s aneurizmom vene Galeni), koji su prije 9 godina liječeni u našoj ustanovi. Bolesnike s dijagnosticiranom cistom pinealne regije pratili su neuropedijatar i neurokirurg, uz redovite MR kontrole radi uvida u veličinu i eventualnu progresiju ciste, te odgovarajuća druga kontrolna snimanja i preglede. Najčešći neurološki deficit u tih bolesnika bili su poremećaji vida i poteškoće bulbomotorike, što se povezuje s pritiskom na gornje kolikule mezencefalona i indikacija su za operativno liječenje. Samo 2-je bolesnika (6,3%) s pinealnom cistom imalo je kliničku sliku epilepsije. U 8-ero bolesnika s jače izraženim simptomima ili progresivnim rastom pinealne ciste učinjeno je mikrokirurško uklanjanje ciste, a ostali su praćeni. Bolesnici s arahnoidnom cistom tijekom praćenja bili su asimptomatski i nisu operacijski liječeni. U svih 6-ero bolesnika s dijagnosticiranim tumorom pinealne regije (3 pineocitoma, 1 subependimom, 1 embrionalni karcinom, 1 cistični gliom) obavljen je operativni mikrokirurški zahvat, a u 2-je bolesnika nastavljeno je daljnje onkološko liječenje. U bolesnika s epilepsijom, koji imaju pinealnu cistu, potrebna je detaljna evaluacija i obrada, koja uključuje neuropedijatrijsku i očnu obradu, EEG isnimanje i VEP, psihologijsku obradu te kvalitetno MR snimanje mozga, po mogućnosti na visokorezolutnom uređaju radi bolje analize svih neuralnih i vaskularnih struktura i odnosa u pinealnoj regiji (posebno velikih vena sustava vene Galeni). Uz pomoć MR uređaja jakosti 3T moguće je metodom spektroskopije preoperativno razlučiti tumorsko od neuralnog ili angiomatoznog tkiva, što smo primjenjivali u naših bolesnika za razjašnjenje nejasnih prikaza MR snimanja prije operacija. Ako se epileptički napadaji mogu kontrolirati medikamentoznom terapijom, bolesnika se prati uz redovite preglede i odgovarajuća kontrolna snimanja. Međutim, ako se epi napadaji ponavljaju unatoč odgovarajućoj terapiji, a MR snimanje pokazuje jasna ekspanzivna obilježja pinealne ciste, indicirano je operativno uklanjanje ciste. Zaključno, klinička slika epilepsije u djece s pinealnom cistom vrlo je rijetka. U takvih je bolesnika potrebna detaljna neuropedijatrijska i neuroradiologijska obrada te redovito praćenje. Ako se unatoč odgovarajućoj antiepileptičkoj terapiji napadaji ponavljaju, a cista ima kompresijski učinak, indicirana je neurokirurška operacija i uklanjanje pinealne ciste. Tumore pinealne regije treba neodloživo liječiti odgovarajućom metodom (neurokirurški ili onkološki), bez obzira na to kako se klinički prezentiraju.

## RIZICI ZA EPILEPTIČKE NAPADAJE ZA VRIJEME ANESTEZIJE

Mirjana Mladin-Čikara<sup>1</sup>, Ljiljana Popović Miočinović<sup>1</sup>, Ivana Stipčić<sup>2</sup>, Katarina Bošnjak-Nad<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Specijalna bolnica sa zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama Goljak

<sup>2</sup> KBC Zagreb, Klinika za ortopediju

Opća anestezija reverzibilna je depresija središnjeg živčanog sustava, koja dovodi do gubitka svijesti, analgezije, amnezije te opuštanja mišića. Mozak je ciljani organ anestezije, koji je istodobno najosjetljiviji organ na ishemiju i hipoksiju. EEG se mijenja usporedo s dubinom anestezije. Anestetici (inhalacijski i intravenski) posjeduju prokonvulzivna i antikonvulzivna svojstva. Epileptički napadaj kod opće anestezije može nastati zbog više razloga. Rizični faktori mogu biti sa strane bolesnika i anestetika. Rizici kod bolesnika: intrakranijalna patologija, febrilne konvulzije, neurodegenerativne bolesti (npr. neuronalna ceroidna lipofusinoza) i druge bolesti (Moya moya bolest), nespavanje prije operativnog zahvata, stres, anksioznost. Rizici od strane anestetika: vrsta anestetika, brzina uvođenja u anesteziju i njeno održavanje. Cilj je upozoriti na značenje rizičnih čimbenika za dobivanje epileptičkih napadaja za vrijeme anestezije, kroz prikaz dvaju bolesnika sa cerebralnom paralizom. Rabljeni su podatci iz medicinske dokumentacije, anamnestički, dijagnostički nalazi i tijek bolesti. Analizirani su podatci o anesteziji, vrsti anestetika, dužini i trajanju anestezije. Oba cerebralno paralizirana djeteta, bez prethodnih epileptičkih napadaja, prilikom buđenja iz anestezije dobila su epileptičke napadaje koji su spontano prestali. Jedno dijete je imalo napadaj u dva navrata. Oba djeteta nisu ni prije ni poslije anestezije imala epileptički napadaj. Rizici za dobivanje epileptičkog napadaja u anesteziji kod djece sa cerebralnom paralizom, koja nemaju epilepsiju, su cerebralno oštećenje i epileptiformno abnormalan EEG.

## NASLJEDNI I STEČENI UZROCI MOŽDANOG UDARA U DJECE

Branka Bunoza, Nina Barišić, Renata Zadro, Silva Zupančić, Ernest Bilić\*

\*Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Ishemijski moždani udari se pojavljuju u pedijatrijskoj populaciji s učestalošću od 2,7 na 100 000. Različiti rijetki nasljedni protrombotički i metabolički poremećaji odgovorni su za nastanak moždanog udara.

Cilj rada je analiza nasljednih protrombotičkih poremećaja i njihova udruženost sa stečenim poremećajima u djece s moždanim udarom, koja su liječena u Zavodu za dječju neurologiju Klinike za pedijatriju u razdoblju od 2008. do 2010. godine, prikazati klinički tijek i neuroradiološku obradu. Analizirano je osmero bolesnika u dobi od 14 mjeseci do 14 godina s kliničkim i neuroradiološkim znacima ishemijskog moždanog udara. Nasljedni uzroci trombofilije registrirani su u 7/8 bolesnika. Molekularnom dijagnostikom utvrđen je 4G/4G polimorfizam gena za inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1) u 4/8 bolesnika. Udruženost polimorfizma gena za PAI-1 i homozigotnog genotipa C677T za metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR) u jednog bolesnika s povišenim homocisteinom te PAI-1 s prisutnim antifosfolipidnim protutijelima. Kod jednog je bolesnika posumnjano na metabolički uzrok moždanog udara. Od stečenih uzroka u dvoje bolesnika je dokazana i infekcija virusima i u jednog Boreliom burgodoferi. Jedan je bolesnik imao moždani udar nakon prometne nesreće. Opisani slučajevi pokazuju varijabilnost etioloških čimbenika u djece s inzultom te važnost otkrivanja uzroka zbog moguće prevencije novog incidenta.

## SPINALNA MIŠIĆNA ATROFIJA, STANDARDI LIJEČENJA

Nina Barišić, Ivan Lehman\*

\*Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Spinalna mišićna atrofiya je autosomno recesivna bolest, koja je najčešći nasljedni uzrok smrtnog ishoda u prvim godinama života. Kliničkim se pregledom razlikuju tri oblika bolesti: SMA I., II. i III., odnosno razlikuju se bolesnici koji ni ne sjede niti stoje (*non sitter non walker*), koji mogu samostalno sjediti (*sitters*) te oni koji mogu hodati (*walkers*). Genetski uzrok bolesti, gen *SMN1* nalazi se na kromosomu 5q. Njegov produkt je protein SMN (survival motor neuron). Gen *SMN2* je kopija gena *SMN1* na istom lokusu, koja se razlikuje u nekoliko parova baza, ali njegovom transkripcijom i translacijom nastaje znatno manja količina proteina SMN. Mehanizam je poznat kao alternativno cijepanje. Iako zasad nema mogućnosti izlječenja bolesti, nastoji se standardizirati mjere dijagnosticiranja i skrbi o bolesnicima sa SMA-om. „The International Standard of Care Committee for Spinal Muscular Atrophy“ tijelo je ustanovljeno 2005. godine sa zadatkom donošenja smjernica za zbrinjavanje bolesnika sa SMA-om, i to ponajprije u području dijagnostike, odnosno otkrivanja novih bolesnika, te pulmološkoj, gastroenterološkoj, ortopedskoj skrbi kao i u palijativnoj njezi bolesnika. Navedena načela potrebno je prevesti u praktične napatke o svakodnevnoj skrbi. Korak u tom smjeru je objavljivanje brošure koju je izdala organizacija Treat-NMD: „Standards of Care for Spinal Muscular Atrophy“. Očekuje se da će daljnji napredak u razumijevanju etiopatogeneze kao i mogućnosti liječenja SMA-a pridonijeti poboljšanju postojećih smjernica, ali u jednakoj mjeri i provođenje već postojećih standarda multidisciplinarnog pristupa, koji bi trebali postati dostupni kako kliničarima, tako i bolesnicima.

## MIKRONUKLEUS METODA U ISPITIVANJU GENOTOKSIČNOSTI VALPROATA - HUMANI I ŽIVOTINJSKI MODEL

Romana Gjergja Juraški<sup>1</sup>, Aleksandra Fučić<sup>2</sup>, Snježana Miškov<sup>1</sup>, Davor Željezić<sup>2</sup>, Ljerka Cvitanović Šojat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

<sup>2</sup> Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada

Antiepileptički lijekovi (AEL) kao supstancije koje prelaze transplacentnu barijeru mogu imati nepovoljne učinke na razvoj ploda, ali genotoksičnost AEL-a još nije u potpunosti prihvaćena ni razjašnjena. Cilj ove studije bio je istražiti i analizirati transplacentnu genotoksičnost valproata na animalnom i humanom modelu. U obje studije, i animalnom i humanom modelu, upotrijebili smo *in vivo* micronucleus metodu (MN). Trudni miševi bili su izloženi Na-valproatu (100mg/kg) za vrijeme 12.–14. dana gestacije. Miševi i njihova mladunčad koji su dobivali Na-valproat pokazali su statistički značajno višu frekvenciju MN-a u usporedbi s kontrolnom skupinom. U studiji majki/novorodjenčadi otkrili smo značajno povećanje frekvencije MN-a u novorođenčadi majki koje su uzimale AEL-e u usporedbi s referentnom skupinom novorođenčadi. Naši rezultati sugeriraju da AED-i djeluju kao transplacentni genotoksini. Daljnja uključivanja kohorti majka/novorodjenčade u genotoksikologijska praćenja mogla bi pružiti značajne i nove spoznaje o nepoznatome utjecaju AEL-a na ljudsko zdravlje.

## MULTIFAZNI DISEMINIRAJUĆI ENCEFALOMIJELITIS (MDEM) – PRIKAZ BOLESNIKA

Eugenija Marušić, Biserka Rešić, Maja Tomasović, Veselin Škrabić, Ivana Unić\*

\*Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Akutni diseminirajući encefalomijelitis (ADEM) u pravilu je monofazna, imunosno uvjetovana bolest u kojoj se stvaraju višezarišna demijelinizirajuća oštećenja u SŽS-u. ADEM se rjeđe može manifestirati i višebrojnima relapsima poput multiple skleroze. Relapsi se javljaju obično četiri do osam tjedana nakon prekidanja terapije kortikosteroidima. Ako se relapsi javljaju nakon dva mjeseca, te ako su praćeni pojavom novih oštećenja na MR-u mozga, koja su različita od onih u MS-u, tada govorimo o rekurentnom ili multifaznom ADEM-u. U slučaju jedan do tri relapsa bolesti u predpubertetskom razdoblju postoji rizik razvoja MS-a od 15-33%. Multipla skleroza (MS) progresivna je bolest središnjeg živčanog sustava, karakterizirana diseminiranim žarištima demijelinizacije u mozgu i kralježničnoj moždini, što za posljedicu ima različite neurološke simptome, obično s remisijama i egzacerbacijama. Djevojčica M. G. u dobi od 12 godina i 7,5 mjeseci primljena je u kliniku radi obrade zbog poremećaja tolerancije glukoze i sumnje na MODY dijabetes. Desetak dana prije prijma imala je respiratorni infekci. Mjesec dana prije prijma dobila je cjepivo Engerix B. Četvrtog dana hospitalizacije postaje somnolentna, a potom i soporozna, razvija hemiparezu desno, ima dislaličan govor. Nalaz MRI-a mozga pokazuje opsežne konfluirajuće lezije supra i infratentorijalno, što prvenstveno upućuje na ADEM. U likvoru nalazimo pleocitozu i proteinorariju. Postoji disfunkcija krvno likvorske barijere. U terapiji dobiva pulsne doze kortikosteroida, aciklovir, a potom i IVIG. Dolazi do kliničkog poboljšanja. Kontrolni nalaz likvora je uredan, a nalaz MRI-a mozga pokazuje znatnu regresiju lezija u sklopu ADEM-a. Osam dana nakon ukidanja kortikosteroidne terapije ponovo je hospitalizirana zbog kliničkog pogoršanja. MRI mozga i vratne medule upućuju na progresiju ADEM-a. U nalazu likvora ponovo imamo pleocitozu i proteinorariju uz disfunkciju krvno likvorske barijere. Dobiva pulsne doze kortikosteroida i IVIG. Mjesec dana poslije ima diskretno pogoršanje u neurološkom statusu. Nadzorni MRI pokaže novu demijelinizirajuću leziju u području vratne medule. U likvoru nalazimo proteinorariju, ima pozitivnu lokalnu sintezu IgG-a bez disfunkcije krvno likvorske barijere. Nalaz oligoklonskih vrpca u likvoru je normalan. Osam mjeseci nakon početka bolesti djevojčica ima papilitis optičkog živca lijevo. Nalaz likvora je uredan. MRI mozga i vratne kralježnice pokazuje stacionaran nalaz. Neurološki status je uredan. Djevojčici je zasad postavljena dijagnoza multifaznog diseminirajućeg encefalomijelitisa.

## SUVREMENE SMJERNICE KOGNITIVNO-BIHEVIORALNOG TRETMANA GLAVOBOLJA – PRIKAZ BOLESNIKA

Maja Crnković, Branka Divčić\*

\*KBC „Sestre milosrdnice“

Tenzijske glavobolje karakterizirane su trajnom, blagom, nepulsirajućom bilateralnom ili okcipitalnom boli poput pritiska ili stezanja obruča. Prema tradicionalnom shvaćanju smatra se da emocionalna napetost stvara pojačanu mišićnu kontrakciju, koja povećava osjetljivost središnjeg živčanog sustava na bol. Postoje i novija, suprotna mišljenja, jer elektromiogram često ne registrira porast mišićnog tonusa u mirovanju kod bolesnika s tenzijskom glavoboljom. Stres, anksioznost i depresivnost te kronične somatske smetnje (poput motoričkog tika) češće su kod djece s glavoboljom. U liječenju tenzijske glavobolje prema literaturi je, osim farmakoterapije, sve važnija uloga psihoterapeuta, koji primjenjuje kognitivno-bihevioralnu terapiju. Kognitivno-bihevioralna terapija uključuje niz postupaka usmjerenih na kognitivnu restrukturaciju i modifikaciju ponašanja bolesnika, što rezultira promjenom u bolesnikovu kognitivnom rezoniranju i ponašanju.

**EDUKACIJSKO-REKREACIJSKI KAMP ZA DJECU I ADOLESCENTE KOJI BOLUJU OD EPILEPSIJE**

Maja Jurin<sup>1</sup>, Marina Grubić, Ivan Lehman<sup>1</sup>, Ana Bogdanić<sup>2</sup>, Ljerka Cvitanović Šojat<sup>2</sup>, Nina Barišić<sup>1</sup>, Romana Gjergja Juraški<sup>2</sup>, Melita Čačić<sup>1</sup>, Branka Bunoza<sup>1</sup>, Ivan Bielen<sup>1</sup>, Martina Jurčec, Maša Malenica<sup>2</sup>, Kristina. Kužnik, Snježana Stanić, Ružica Begić

<sup>1</sup>Zavod za dječju neurologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb

<sup>2</sup>Neuropedijatrijski odsjek Klinike za pedijatriju, KBC „Sestre milosrdnice”

<sup>3</sup>Klinika za neurologiju OB „Sveti Duh“

Hrvatska udruga za epilepsiju je uz pokroviteljstvo Gradskog ureda za zdravstvo, rad, socijalnu zaštitu i branitelje Grada Zagreba organizirala prvi edukacijsko-rekreacijski kamp za osamnaestero djece u dobi od 9 do 17 godina u Fužinama od 8. do 12. listopada ove godine. Djeca i adolescenti koji boluju od epilepsije izloženi su brojnim stresovima koji proizlaze iz ograničenja u svakodnevnom funkcioniranju i aktivnostima koje su primjerene njihovoj dobi. Tu je i strah od dolazećeg napadaja i česte hospitalizacije zbog kojih izostaju iz škole. Navedene poteškoće značajno povećavaju vjerojatnost razvitka psiholoških problema, koji otežavaju prilagodbu na bolest i negativno utječu na tijek i ishod bolesti. Primjerena psihosocijalna potpora okoline od velike im je važnosti. Osnovna svrha organiziranja kampova za kronično bolesnu djecu je omogućavanje interakcije s vršnjacima u sigurnom okruženju, u kojoj bolesna djeca jačaju osjećaj samopouzdanja, otkrivajući što se sve može postići unatoč bolesti. Druženje u kampu pomaže razvijanju navika koje će biti korisne kad ih polaznici kampa usvoje i njeguju i nakon povratka kući. U radu kampa sudjelovali su liječnici, psiholog, dvije medicinske sestre i dvoje volontera. Program je obuhvatio edukativne, zabavne i športske aktivnosti radi što boljeg međusobnog upoznavanja vršnjaka koji imaju istu bolest. Djeca i adolescenti su izmijenili iskustva i proširili svoje znanje potrebno za preuzimanje odgovornosti za bolest i njezino liječenje. Konačni cilj rada bio je ispitati utjecaj boravka u kampu na promjenu znanja i stava o bolesti u djece i mladih s epilepsijom te njihovu procjenu dobrobiti boravka u kampu. Polaznici su ispunili dva komparabilna upitnika koji analiziraju znanje i stav o bolesti prije i nakon završetka boravka u kampu, te su također anketom ocijenili koristi od boravka u kampu.

Rezultati su pokazali da su djeca na kraju kampa na testu znanja o epilepsiji imala značajno više bodova ( $t=2,766$ ,  $p<0,013$ ), te da su pokazala pozitivne stavove o životu s epilepsijom ( $t=2,486$ ,  $p<0,024$ ). U anketi o procjeni dobrobiti boravka u kampu svi su ga polaznici ocijenili zanimljivim i korisnim i žele ga ponoviti i sljedećih godina. Upoznavši drugu djecu s epilepsijom, većina (87,5%) polaznika se bolje osjeća nakon kampa. Djeca i adolescenti potvrđuju da su boravkom u kampu naučili o bolesti nešto što prije nisu znali. Zaključujemo da djeci i adolescentima s epilepsijom boravak u kampu pomaže naučiti više o bolesti te razviti pozitivniji stav o njoj, što je preduvjet uspješne psihološke adaptacije na bolest. Uspjeh prvog kampa naglašava potrebu i korist organiziranja budućih kampova za djecu i adolescente oboljele od epilepsije, kako bismo kontinuirano i dugoročno poboljšali kakvoću njihova života.

**MOWAT WILSON SYNDROME – TWO CHILDREN WITH DELETIONS OF THE *ZFH1B* REGION AND GENOTYPE-PHENOTYPE ANALYSIS**

Romana Gjergja Juraški<sup>1</sup>, Ljerka Cvitanović-Šojat<sup>1</sup>, Zdravka Gjergja<sup>2</sup>, Maša Malenica<sup>1</sup>, Michel Goosens<sup>3</sup>, Florence Dastot-Le Moal<sup>3</sup>, David Mowat<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropediatrics, UHC “Sestre milosrdnice”, Zagreb

<sup>2</sup>Pediatric Outpatient Clinic “Dr. Sabol”, Zagreb

<sup>3</sup>Hopital Henri Mondor, Creteil, France

<sup>4</sup>Department of Clinical Genetics, The Children’s Hospital at Westmead, Sydney, Australia

Mowat Wilson syndrome (MWS) includes distinctive facial appearance, intellectual impairment, seizures and other malformations such as Hirschprung disease, congenital heart defects and agenesis of the corpus callosum. It is caused by heterozygous deletions or truncating mutations of the *ZFH1B* gene on 2q22. We present two unrelated children with MWS. Patient 1 was a 13-year-old Croatian girl. She had an emergency colostomy performed on the 2<sup>nd</sup> day of life because of short segment Hirschprung disease. Dysmorphia, hypotonia and failure to thrive were also observed. From the 1<sup>st</sup> year of life, antiepileptic therapy was introduced because of seizures and pathologic changes on EEG. Brain MRI showed hypoplastic corpus callosum. At the age of 13 years, she was normocephalic, but with severe mental delay, happy disposition and distinctive dysmorphic features: sparse hair and eyebrows, sloping forehead, telecanthus, broad nasal bridge, large ears with uplifted ear lobes and pointed chin. MWS was clinically suspected and *de novo* frameshift mutation in the heterozygous state was found in the *ZFH1B* gene. Patient 2 was a 6-year-old Croatian boy. He had psychomotor delay at the age of 10 months, accompanied by hypotonia and dysmorphic features. Brain MRI revealed absent splenium of corpus callosum, while nephrologic examination showed phimosis and vesicoureteral reflux. Because of febrile and later afebrile seizures with focal discharges on EEG, therapy with oxcarbazepine was introduced. While his motor development was moderately delayed, his speech remained undeveloped. During the follow-up, his facial dysmorphia became more prominent and in accordance with MWS syndrome. Molecular analysis of the *ZFH1B* gene confirmed MWS. Different types of point mutations in the *ZFH1B* gene with different molecular defects resulted in various clinical expression in our two children with MWS. One should always bear in mind the progressive nature of facial dysmorphic features in MWS and consider the genotype-phenotype correlation in MWS. Regardless of the presence or absence of Hirschprung’s disease, the children with dysmorphic features, epilepsy, psychomotor delay and undeveloped speech should be tested for mutation or deletion in the *ZFH1B* gene. The early diagnosis of MWS enables appropriate neuropediatric follow-up because in the majority of children with MWS epilepsy may occur during the first year of life.