



Epilepsije i epileptičke encefalopatije zbog prirođenih poremećaja metabolizma

Epilepsies and epileptic encephalopathies due to inborn errors of metabolism

Tamara Žigman^{1,2} , Danijela Petković Ramadža^{1,2}, Ivo Barić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

PRIROĐENI POREMEĆAJI METABOLIZMA;
METABOLIČKA EPILEPSIJA; LJEČIVI POREMEĆAJI;
OBRAZAC SUPRESIJE AKTIVNOSTI (*BURST SUPPRESSION*)

Keywords

INBORN ERRORS OF METABOLISM;
METABOLIC EPILEPSY; TREATABLE DISORDERS;
BURST SUPPRESSION

SAŽETAK. Epileptički napadaji mogu biti simptom velikog broja nasljednih metaboličkih bolesti, a metaboličke epilepsije pripadaju različitim skupinama nasljednih metaboličkih bolesti. Epilepsija je čest simptom kod poremećaja energetskog metabolizma, poremećaja kofaktora, nekih aminoacidopatija, nasljednih poremećaja glikozilacije, peroksisomskih bolesti, poremećaja neurotransmitera i poremećaja sinaptičke vezikule. Većinom se radi o multisistemskim bolestima; epilepsija je rijetko izolirani simptom. Na mogućnost metaboličke bolesti upućuju rana pojava epilepsije, refraktorna epilepsija, miokloni napadaji i neki tipični obrasci elektroencefalograma (EEG), poput supresije aktivnosti (*burst suppression*) ili hipsaritnije. Metaboličku obradu treba započeti što prije i rano u dijagnostičkom algoritmu posegnuti za genskim analizama. Uvijek prvo na umu treba imati lječive poremećaje. Empirijsko liječenje piridoksinom, piridoksal-fosfatom i biotinom treba započeti rano, dovoljno dugo i u dobroj dozi prije nego što se proglasi neučinkovitim. Uvijek je cilj razjasniti etiologiju bolesti jer ona može omogućiti ciljano liječenje, skraćuje neizvjesnost roditelja i medicinskog osoblja, omogućuje prognozu i genetičko savjetovanje te eventualno prenatalnu dijagnostiku u budućim trudnoćama.

SUMMARY. Seizures can be a symptom of a large number of inherited metabolic disorders and metabolic epilepsies belong to different groups of inherited metabolic disorders. Epilepsy is a common symptom in energy metabolism disorders, cofactor disorders, some aminoacidopathies, glycosylation disorders, peroxisomal disorders, neurotransmitter disorders, and synaptic vesicle disorders. Most of them are multisystem diseases; epilepsy is rarely an isolated symptom. Early onset of epilepsy, refractory epilepsy, myoclonic seizures and some typical EEG patterns, such as burst suppression or hypsarrhythmia, indicate the possibility of metabolic disease. Metabolic workup should be started as soon as possible and genetic analyses should be done very early in the diagnostic algorithm. Treatable disorders should always be kept in mind first. Empiric treatment with pyridoxine, pyridoxal phosphate, and biotin should be started early, long enough, and at a proper dose before declared ineffective. The goal is to clarify the etiology of the disease because it sometimes enables targeted treatment, shortens the uncertainties of parents and medical staff, and enables prognosis and genetic counselling and possibly prenatal diagnostics in the case of future pregnancies.

Metaboličku epilepsiju možemo definirati kao izravnu posljedicu nasljednog metaboličkog poremećaja kod kojega su epileptički napadaji vodeći simptom. Prema preporukama Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsies*, ILAE) za etiologijom epilepsije treba tragati od prve prezentacije bolesti. Do sada je više od 1.000 gena čovjeka povezano s monogenskim epilepsijama, a njih oko 40% geni su vezani uz nasljedne metaboličke bolesti. Epileptički napadaji mogu biti simptom velikog broja nasljednih metaboličkih bolesti, a metaboličke epilepsije pripadaju različitim skupinama nasljednih metaboličkih bolesti. Epilepsija je čest simptom u poremećajima energetskog metabolizma, nekim aminoacidopatijama (fenilketonurija, poremećaji metabolizma glicina i serina), nasljednim poremećajima glikozilacije (npr. ALG6), poremećajima neurotransmitera (npr. manjak dehidrogenaze sukcininog semialdehi-

da, u daljnjem tekstu SSADH) i poremećajima sinaptičke vezikule (npr. sindrom Doors). Kod malog broja nasljednih metaboličkih bolesti epilepsija je izolirani simptom; većinom su to kompleksne bolesti i imaju multisistemska obilježja. Prateći neurološki simptomi često su razvojno zaostajanje (nekada uz neurodegenerativan tijek), centralna hipotonija, mikrocefalija, ataksija, okulogirne krize, distonija i psihijatrijski poremećaji. Sumnju na metaboličku bolest pobuđuju nepostojanje drugoga jasnog uzroka bolesti, slični slučajevi u obitelji, srodstvo roditelja, pojava epileptičkih napadaja u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi, napadaji vezani uz gladovanje ili uzimanje određene

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Tamara Žigman, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1184-8798>,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: tzigman1@kbc-zagreb.hr

hrane, epilepsija refraktorna na liječenje, epileptički status i progresivne mioklone epilepsije. Iako semilogija napadaja može biti vrlo varijabilna, sumnja na metaboličku epilepsiju pobuđuju infantilni spazmi, epilepsija *partialis continua*, refraktorni miokloni ili tonički napadaji. Pojava supresije aktivnosti „burst suppression“ u elektroencefalogramu (EEG) u novorođenačkom periodu također postavlja temeljitu sumnju na nasljednu metaboličku bolest (npr. neketotičnu hiperglicinemiju). Za peroksisomske bolesti tipična je pojava razvojne anomalije kore mozga (perisilvična polimikrogirija) koja rezultira refraktornim epileptičkim napadajima. Epileptička encefalopatija definirana je kao tvrdokorna epilepsija koja rezultira teškim kognitivnim i razvojnim zaostajanjem, a obilježje je neketotične hiperglicinemije, nekih poremećaja energetskeg metabolizma (npr. poremećaji vezani uz *POLG1*), nekih poremećaja neurotransmitera (npr. epilepsija zbog mutacija *GABRA1*), peroksisomskih poremećaja (npr. Zellwegerov sindrom) i nekih bolesti nakupljanja (npr. Sandhoffova bolest). Katkada se epilepsija javlja kao odraz akutne metaboličke dekompenzacije (npr. kod poremećaja ciklusa ureje ili organskih acidurija). Više od 100 metaboličkih epilepsija smatra se lječivim bolestima i u daljnjem tekstu bit će više riječi o odabranima iz te skupine. Također ćemo se u daljnjem tekstu detaljnije osvrnuti i na češće metaboličke epileptičke encefalopatije.¹⁻⁷

Manjak glukoznog prijenosnika tipa 1 (GLUT1)

Radi se o lječivoj metaboličkoj epilepsiji zbog urođene manjkavosti prijenosnika GLUT1 koji prenosi glukozu preko krvno-moždane barijere. Kako je glukozu najvažniji izvor energije za mozak, posljedica je manjak energije koji se između ostalog očituje epilepsijom. Bolest se u većini slučajeva nasljeđuje autosomno dominantno; u više od 90% slučajeva radi se o *de novo* heterozigotnoj mutaciji. Klinička slika i dob pojave prvih simptoma vrlo su varijabilni, a najčešće se javljaju refraktorni epileptički napadaji, razvojno zaostajanje, poremećaj pokreta (paroksizmalna diskinezija, nevoljni pokreti očima) i mikrocefalija. Na ovom je mjestu važno naglasiti kako svako dijete s nejasnim neurološkim simptomima treba lumbalno punktirati, među ostalim, kako bi se izmjerila koncentracija glukoze u likvoru i usporedila s koncentracijom u plazmi izmjenom netom prije lumbalne punkcije. Taj omjer je u bolesti najčešće manji od 0,4. Dijagnoza se potvrđuje dokazom patogene ili vjerojatno patogene mutacije gena *SLC2A1*. Bolest se uspješno liječi ketogenom dijetom jer ketoni služe kao alternativni izvor energije za mozak. Ciljane koncentracije beta-hidroksibutirata u krvi su između 3 i 5 mmol/L. Ako se liječenje započne rano prognoza je dobra.^{7,8}

Epilepsija ovisna o piridoksinu

Epilepsija ovisna o piridoksinu jest poremećaj u metabolizmu lizina i nastaje zbog manjka antikvitina koji ima funkciju dehidrogenaze alfa-aminoadipinskog semialdehida (AASA) i dehidrogenaze piperidein-6-karboksilata (P6C). Manjak antikvitina uzrokuje nagomilavanje AASA i P6C koji se vežu za aktivni oblik vitamina B₆, piridoksal-fosfat i inaktiviraju ga. Piridoksal-fosfat je važan kofaktor za brojne enzime u mozgu. Epilepsija ovisna o piridoksinu je autosomno recesivna bolest. Najčešće se očituje već u novorođenačkoj dobi refraktornim epileptičkim napadajima, ali ima izvještaja i o značajno kasnijem početku. Neuroslikovna obrada može pokazati subarahnoidalno krvarenje koje liječnika može navesti da pomisli kako je riječ o simptomatskoj epilepsiji. Može se vidjeti i hipoplazija korpusa kalozuma i ventrikulomegalija. EEG u novorođenačkoj dobi može pokazati obrazac supresije aktivnosti (engl. *burst suppression*). Dijagnostičko je snimanje EEG-a uz davanje 100 mg piridoksina intravenski gdje bi se unutar nekoliko minuta od primjene trebalo vidjeti nestajanje patoloških promjena u EEG-u. Međutim, takav odgovor ponekad izostaje i zato se kao pravilo treba uzeti da svakom novorođenčetu, dojenčetu ili malom djetetu s nejasnom epilepsijom treba kroz sedam dana dati 100 mg vitamina B₆ dnevno kako bi se procijenio klinički učinak. Dijagnoza se postavlja dokazom bialelnih mutacija gena *ALDH7A1*. Liječenje je doživotno, a uz davanje vitamina B₆ provodi se i prehrana sa smanjenim unosom lizina i davanje L-arginina koji kompetitivno smanjuje resorpciju lizina u crijevima, bubrezima i na razini krvno-moždane barijere. Liječenje je uspješno, iako u mnogo djece trajno ostaje blago razvojno zaostajanje. Što ranije započne liječenje, to je prognoza bolja.

Ako epileptički napadaji ne prestanu nakon davanja piridoksina, treba pokušati s piridoksal-fosfatom u dozi od 30 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze. Epilepsija ovisna o piridoksal-fosfatu nastaje zbog manjkavosti enzima piridoksamin-5-fosfat oksidaze (PNPO). Ovaj je enzim bitan u pretvorbi vitamera piridoksamin-fosfata i piridoksin-fosfata u aktivni oblik piridoksal-fosfat. Radi se o autosomno recesivnoj bolesti karakteriziranoj pojavom refraktorne epilepsije u novorođenačkoj dobi. Uz to je prisutna i hipotonija, a preuranjeni porođaj nastupi u više od polovice slučajeva. U likvoru se mogu vidjeti povišene koncentracije glicina i treonina, 3-metoksitirozina i snižene koncentracije 5-hidroksiindolactone i homovanilinske kiseline. Ove biokemijske promjene odraz su manjkave aktivnosti enzima koji koriste piridoksal-fosfat kao kofaktor. Iz praktičnih razloga dijagnoza se postavlja analizom gena *PNPO* i dokazom bialelnih mutacija toga gena. Liječenje piridoksal-fosfatom uspješno zaustavlja epileptičke napadaje.

Bialelne mutacije u genu *PLPBP* koji kodira protein koji veže piridoksal-fosfat također mogu biti uzrok rane epilepsije ovisne o piridoksinu. Osim epilepsije, mogu se vidjeti i intrauterini zastoj rasta, prematuritet, mikrocefalija, strukturne anomalije mozga, poremećaji giracije, periventrikularne ciste, povišena koncentracija laktata u likvoru te povišena koncentracija glicina u plazmi i likvoru. Liječenje se uspješno provodi davanjem piridoksina ili piridoksal-fosfata ili kombinacijom.

Epilepsija koja povoljno odgovara na primjenu piridoksina javlja se i kod kongenitalne hipofosfatazije, kongenitalne hiperfosfatazije (sindrom Mabry) i hiperprolinemije tipa II.^{7,9}

Sindrom cerebralnog manjka folata

Uzrokovan je manjkavim prijenosom folata preko krvno-moždane barijere. Radi se o bialelnim mutacijama gena za folatni receptor alfa (gen *FOLR1*) koji služi kao glavni prijenosnik folata u središnji živčani sustav. Posljedica je niska koncentracija 5-metilen-tetrahidrofolata u likvoru, a klinički se očituje razvojnim zaostajanjem, poremećajem pokreta, poremećajima ponašanja, hipomijelinizacijom i epileptičkim napadajima. Liječenje se provodi davanjem folinata. Sekundarni cerebralni manjak folata može se vidjeti i kod nekih poremećaja mitohondrijskog stvaranja energije, antitijela na folatni receptor te rijetkih poremećaja u metabolizmu folata.¹⁰

Manjak metilentetrahidrofolat-reduktaze

Metilentetrahidrofolat-reduktaza katalizira pretvorbu 5,10-metilentetrahidrofolata u 5-metiltetrahidrofolat (MTHF) koji služi kao donor metilnih skupina u pretvorbi homocisteina u metionin. Posljedica je povišena koncentracija homocisteina i najčešće snižena koncentracija metionina. Tipično se simptomi javljaju u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi i karakteriziraju ih refraktorni epileptički napadaji, hipotonija, letargija, problemi s hranjenjem. Dijagnoza se postavlja pronalaskom snižene koncentracije MTHF-a u likvoru i dokazom bialelnih mutacija gena *MTHFR*.⁷ Liječenje se zasniva na davanju betaina (koji je supstrat enzima betain-metiltransferaze koji pretvara homocistein u metionin) i ako se započne rano može biti uspješno. Pokušava se još s folnom kiselinom, metioninom, piridoksinom, kobalaminom, karnitinom i mefolinatom, ali njihova djelotvornost nije nedvojbeno klinički dokazana.⁷

Manjak biotinidaze i holokarboksilaza sintetaze (multipli manjak karboksilaza)

Biotin je kofaktor brojnih karboksilaza. Dva poremećaja u metabolizmu biotina uzrokuju sličnu kliničku sliku: to su multipli manjak karboksilaza (ili manjak holokarboksilaza-sintetaze) i manjak biotinida-

ze. Holokarboksilaza-sintetaza katalizira kovalentno vezanje biotina na inaktivne apo-karboksilaze, a biotinidaza omogućava endogeno recikliranje biotina. Klinička slika odraz je manjkave aktivnosti piruvatkarboksilaze, acetil-CoA-karboksilaze, 3-metil-krotonil-CoA-karboksilaze i propionil-CoA-karboksilaze. Klinička slika odgovara metaboličkoj acidozi združenoj s neurološkim simptomima i često s kožnim promjenama (gubitak kose, osip). Manjak sintetaza holokarboksilaza može se očitovati od rođenja do osme godine života, a manjak biotinidaze obično nakon sedmog tjedna života. Potonji je klinički varijabilniji i češće parcijalan. Neurološki simptomi uključuju letargiju, hipotoniju, epileptičke napadaje tipa *grand mal*, mioklonizme, ataksiju. Dijagnostički je važan nalaz kromatograma organskih kiselina iz urina, gdje se mogu vidjeti metaboliti tipični za manjak pojedinih karboksilaza. Kod manjka biotinidaze oni mogu biti slabo izraženi pa pri sumnji na tu bolest treba izmjeriti aktivnost enzima. Obje bolesti uspješno se liječe farmakološkim dozama biotina i to u tolikoj mjeri da je povoljan učinak biotina odličan dijagnostički alat.^{4,7}

Manjak molibdenskog kofaktora i manjak sulfid-oksidaze

Molibden je kofaktor enzima sulfid-oksidaze i ksantin-oksidaze. I manjak molibdenskog kofaktora i manjak sulfid-oksidaze imaju jednaku kliničku sliku. Nju karakteriziraju hipotonija, pojačani odgovor na podražaje (engl. *startle*) i epileptički napadaji koji se javljaju najčešće u novorođenačkom periodu. Naknadno se javljaju spastičnost, razvojno zaostajanje i dislokacija očne leće. EEG može pokazivati obrazac supresije aktivnosti (*burst supression*). MR mozga pokazuje cistične promjene bijele tvari i generaliziranu atrofiju. U obje bolesti može se naći povišena koncentracija S-sulfocisteina u plazmi i urinu te snižena koncentracija ukupnog homocisteina i cistina u plazmi. Kod manjka molibdenskog kofaktora snižena je koncentracija urata (zbog nedostatne aktivnosti ksantin-oksidaze). Praktično je za dijagnozu da se testnom trakicom može u još toplom urinu dokazati sulfite. Obje su bolesti autosomno recesivne, a dijagnoza se postavlja dokazom bialelnih mutacija u genima *MOCSI*, *MOCS2* ili *GPHN* kod manjka molibdenskog kofaktora odnosno gena *SUOX* kod manjka sulfid-oksidaze. Liječenje je dostupno samo za bolest uzrokovanu mutacijama u genu *MOCS1*, a radi se o davanju cikličnog piranopterin-monofosfata kao prekursora molibdenskog kofaktora. Uspješno je samo ako se započne u presimptomatskoj fazi bolesti.^{4,7}

Poremećaji ciklusa ureje

Hiperamonijemija i edem mozga koji se javljaju uz akutne metaboličke dekompenzacije kod poremećaja

ciklusa ureje u novorođenačkoj dobi rezultiraju epileptičkim napadajima u više od polovice slučajeva. Izvan metaboličke krize, epilepsija se češće javlja kod argininosukcinične acidurije. Detaljnije o dijagnostici i liječenju poremećaja ciklusa ureje bit će rečeno u tekstu Maje Đorđević u ovom broju časopisa.⁴

Organske acidurije

Organske acidurije su autosomno recesivne bolesti obilježene pojačanim izlučivanjem karakterističnih organskih kiselina u urinu. Epileptički napadaji nisu osnovno obilježje klasičnih organskih acidurija koje karakterizira sistemska acidoza, ali se mogu javiti u tijeku akutne dekompenzacije. Izvan faze metaboličke dekompenzacije, epilepsija se nešto češće javlja kod propionske acidemije.⁴ Epileptički napadaji su česti u nekih tzv. cerebralnih organskih acidurija, primjerice 4-OH-butirične acidurije i Canavanove bolesti. Treba izdvojiti karakterističnu kliničku sliku neonatalne forme leucinoze, kada se u uznapredovaloj fazi neurološke intoksikacije uz opistotonus javljaju i pokreti nalik na boksanje i pedaliranje koji se mogu zamijeniti s epileptičkim napadajima. Mogu se javljati i miokloni epileptički napadaji. EEG može pokazivati obrazac supresije aktivnosti (engl. *burst suppression*).

Poremećaji glikozilacije proteina i lipida

Nasljedni poremećaji glikozilacije su heterogena skupina bolesti koju karakterizira poremećena glikozilacija različitih proteina i lipida. Bolesti su multisistemske, a epilepsija je čest simptom. U obradi nejasne epilepsije zato uvijek treba uključiti i analizu sijalotransferina. Neke od njih karakterizirane su povišenom aktivnosti alkalne fosfataze u serumu (npr. sindrom Mabry). Epileptički napadaji u nekim slučajevima odgovaraju na davanje vitamina B₆.

U skupinu poremećaja glikozilacije ulazi i nedavno opisan autosomno recesivni poremećaj zbog bialelnih mutacija gena *CAD* koji kodira multifunkcionalni enzim čija je podjedinica citoplazmatska karbamoil-fosfat sintetaza tipa 2 koja je važna u *de novo* sintezi pirimidina. Poremećaj je karakteriziran epileptičkom encefalopatijom, razvojnim zaostajanjem te anemijom s poikilocitozom. Davanje uridina ublažava simptome bolesti.^{6,7}

Poremećaji sinteze kreatina (manjak gvanidinoacetat-metiltransferaze (GAMT), manjak arginin:glicin amidinotransferaze (AGAT) i manjak prijenosnika kreatina preko krvno-moždane barijere)

Gvanidinoacetat-metiltransferaza pretvara gvanidinoacetat u kreatin. Bolest je karakterizirana razvojnim zaostajanjem, usporenim razvojem govora i autizmom, a javljaju se i epileptički napadaji. Na MR-spek-

trokopiji može se vidjeti smanjen ili odsutan šiljak kreatina. U krvi se može u nekih bolesnika naći snižena koncentracija kreatinina. Bolest se liječi davanjem kreatin-monohidrata, uskraćivanjem arginina (iz kojeg nastaje gvanidinoacetat) i davanjem ornitina. Natrij-benzoat snižava gvanidinoacetat na način da ga konjugira s glicinom pa se također preporučuje. Rani početak liječenja poboljšava neurorazvojni ishod. Epilepsija se, uz autizam i poremećaj razvoja govora kao dominantan simptom, može javiti i kod manjka arginin:glicin amidinotransferaze i manjka prijenosnika kreatina preko krvno-moždane barijere. Potonji se liječi kombinacijom kreatina, arginina i glicina.^{4,7,11}

Poremećaji purina i pirimidina

Epileptički napadaji javljaju se u sindromu Lesch-Nyhan, manjku adenilosukcinat-liaze, manjku dihidropirimidin-dehidrogenaze i manjku dihidropirimidinaze. Manjak adenilosukcinat-liaze može se manifestirati ranom epileptičkom encefalopatijom, a na blažem kraju spektra psihomotoričkim zaostajanjem, autizmom, epilepsijom i mikrocefalijom. Dijagnoza se postavlja dokazom sukcinilpurina u urinu, a potvrđuje genskom analizom. Na manjak dihidropirimidin-dehidrogenaze i manjak dihidropirimidinaze se može posumnjati na osnovi pojačanog izlučivanja uracila urinom. Za sva tri poremećaja nije dostupno etiološko liječenje. Kod sindroma Lesch-Nyhan, koji uz epilepsiju karakterizira i težak neurobihevioralni fenotip, distonija i nevoljni pokreti, alopurinolom se uspješno snižavaju povišene koncentracije urata, ali to ne utječe na neurološki ishod bolesti.^{6,7}

Poremećaji neurotransmitera

U ovoj skupini bolesti spomenut ćemo manjak dehidrogenaze sukcininog semialdehida, manjak tirozin-hidroksilaze te manjak dekarboksilaze aromatskih aminokiselina (AADC).

Manjak dehidrogenaze sukcininog semialdehida naziva se još i 4-hidroksibutirična acidurija. Radi se o neurometaboličkom poremećaju u metabolizmu GABA-e, a karakteriziran je razvojnim zaostajanjem, hipotonijom, ataksijom, opsesivno-kompulzivnim radnjama i epilepsijom. 4-hidroksimaslačna kiselina nakuplja se u urinu, serumu i cerebrospinalnom likvoru. U nekih je pacijenata uspješno liječenje vigabatrinom (koji je ireverzibilni inhibitor GABA-transaminaze).

Manjak tirozin-hidroksilaze poznat je i pod nazivom bolest Segawa. Tirozin-hidroksilaza pretvara tirozin u L-dopu koja je direktan prekursor sinteze kateholamina. Kofaktor enzima je tetrahidrobiopterin. Teži oblik karakteriziran je kompleksnom encefalopatijom koja uključuje poremećaje pokreta koji se mogu zamijeniti s epileptičkim napadajima. Javljaju se i okulogirne krize, autonomna disfunkcija i razvojno zao-

stajanje. Liječenje je u većine bolesnika uspješno, davanjem L-dope i karbidope. U polovice bolesnika može se naći hiperprolaktinemija kao odraz poremećene sinteze dopamina.

Manjak dekarboksilaze aromatskih aminokiselina treba izdvojiti jer je posljednjih nekoliko godina dostupna genska terapija. AADC je enzim važan u sintezi katekolamina i serotonina. Karakteriziraju ga slabo sisanje, problemi s hranjenjem, letargija, pojačana reakcija na podražaje (tzv. *startle* odgovor) i hipotermija. Kasnije se javlja i rigidnost udova udružena s hipotonijom trupa, okulogirne krize, diskinezija koja se može zamijeniti s epileptičkim napadajima i razvojno zaostajanje. Prije ere genske terapije bolest se djelomično uspješno liječila piridoksal-fosfatom, visokim dozama L-dope i MAO B-inhibitorima (npr. selegilinom).

Neketotička hiperglicinemija (glicinska encefalopatija)

Uzrokovana je nedostatnom aktivnosti kompleksa koji cijepa glicin. Glicin je agonist glutamatnih receptora NMDA i inhibitorni neurotransmiter u moždanom deblu i leđnoj moždini. Posljedica prekomjerne stimulacije glicinom jest refraktorna epilepsija, a posljedice prekomjerne inhibitorne aktivnosti glicina u moždanom deblu i leđnoj moždini jesu apneja i hipotonija. Klinički se može očitovati kao teški i atenuirani oblik bolesti. Teški oblik bolesti karakteriziran je refraktornim epileptičkim napadajima i potpunim izostankom psihomotoričkog razvoja. Kod atenuiranog oblika moguća je kontrola epileptičkih napadaja, a donekle i napredak u psihomotoričkom razvoju. Simptomi se javljaju u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi. Tešku neonatalnu kliničku sliku karakteriziraju progresivna letargija i koma, hipotonija, apneja, štućanje i mioklonizmi. Najčešće pokazuje obrazac supresije aktivnosti (engl. *burst suppression*) koji naknadno može progredirati u hipsaritmiju ili multifokalna izbijanja. U klasičnom obliku neketotične hiperglicinemije, MR mozga s restrikcijom difuzije pokazuje tipičnu sliku – restrikciju difuzije u kortikospinalnom i centralnom tegmentalnom traktu moždanog debla i posteriornom kraku kapsule interne. Dijagnoza se postavlja na temelju povišene koncentracije glicina u likvoru i (ne uvijek) u plazmi te uz povišen omjer glicina u likvoru i glicina u plazmi (>0,08). Potvrda dijagnoze je dokaz bialelnih mutacija u genima *GLDC*, *AMT* ili *GCSH* koji kodiraju podjedinice kompleksa koji cijepa glicin. Liječenje se pokušava natrijevim benzoatom, antagonistima NMDA receptora, npr. destrometorfanom i folinatom. U nekim slučajevima korisnom se pokazala i ketogena dijeta.^{4,5,7,12}

Poremećaji sinteze serina

Enzimi uključeni u sintezu serina jesu 3-fosfoglicerat-dehidrogenaza, fosfoserin-aminotransferaza i fos-

foserin fosfataza. Najčešći je manjak 3-fosfoglicerat-dehidrogenaze. Serin je važan u funkciji neurona i prekursor je za sintezu fosfatidilserina i sfingomijelina.

Teški oblik uključuje letalni sindrom s multiplim malformacijama (Neu-Laxova). Blaže fome uključuju intrauterini zastoje rasta, mikrocefaliju, teško razvojno zaostajanje, hipertonus, kongenitalnu kataraktu, poteškoće hranjenja i hipogonadizam. Epileptički napadaji počinju u prvim mjesecima života; uključuju infantilne spazme, mioklonizme, toničke ili toničko-kloničke napadaje. MR mozga pokazuje hipomijelinizaciju, atrofiju mozga, hipoplaziju malog mozga i korpusa kalozuma. U likvoru se vide snižene koncentracije serina i glicina. Potvrda bolesti je dokaz bialelnih mutacija u genima *PHGDH*, *PSAT1* ili *PSPH*. Liječenje davanjem serina i glicina može biti djelomično uspješno u lakšim oblicima bolesti i ako se započne rano.⁷

Poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije i manjak kompleksa piruvat-dehidrogenaze

Mitohondriji proizvode energiju oksidativnom fosforilacijom putem respiratornog lanca. Krajnji produkt tog procesa je ATP. Brojni proteini i enzimi važni za funkciju mitohondrija kodirani su nuklearnom DNA, a manjina mitohondrijskom DNA. Stoga se mitohondrijske bolesti mogu nasljeđivati autosomno recesivno, autosomno dominantno ili maternalno. Mitohondrijske bolesti mogu zahvatiti bilo koji organ ili tkiva, a najčešće su to oni koji za svoj rad zahtijevaju veliku količinu energije. Stoga su česti simptomi epilepsija ili epileptička encefalopatija, miopatija, kardiomiopatija, retinopatija, tubulopatija, migrena, epizode nalik na moždani udar i drugi. Ponekad su simptomi udruženi u klinički prepoznatljive sindrome (npr. *MERRE*, od engl. *myoclonic epilepsy with ragged-red fibers*). Često je prisutna laktacidoza, a u analizi organskih kiselina u urinu mogu se naći metaboliti trikarboksilnih kiselina, alanin, piruvat, 3-metilgultakonična kiselina i etilmalonska kiselina. Dijagnoza se u pravilu postavlja analizom nuklearne i mitohondrijske DNA odnosno analizom cjelokupnog egzoma. Specifično liječenje ne postoji, ali se u nekim oblicima, uglavnom s djelomičnim ili nikakvim uspjehom, pokušava davanjem tzv. mitohondrijskog koktela (obično uključuje koenzim Q10, riboflavin, tiamin, lipoičnu kiselinu). U nekih oblika korisna je ketogena dijeta.

Manjak kompleksa piruvat-dehidrogenaze najčešće je uzrokovan nedostatnom aktivnosti alfa podjedinice, koja se nasljeđuje X-vezano. Najčešće se manifestira razvojnim zaostajanjem, hipotonijom, epilepsijom i ataksijom. U hemizigota moguće su tri prezentacije: neonatalna laktacidoza, Leighova encefalopatija i intermitentna ataksija. Česte su i razvojne anomalije mozga, poput ageneze korpusa kalozuma. Laktat, piruvat i alanin u plazmi mogu biti normalne koncentracije.

cije, ali rastu nakon ugljikohidratnog obroka, uz normalan omjer laktata i piruvata. Prognoza je u težim slučajevima loša, a liječenje se osniva na ketogenoj dijeti gdje ketonska tijela predstavljaju alternativan izvor energije za mozak. U nekih pacijenata za snižavanje koncentracije laktata korisno je davanje tiamina koji je kofaktor piruvat-dehidrogenaze.⁴

Peroksisomski poremećaji

Poremećaji biogeneze peroksisoma uključuju Zellwegerov sindrom i sindrome slične Zellwegerovom, a kliničke značajke se preklapaju. Novorođenčad su hipotonična, javlja se refraktorna epilepsija, encefalopatija i teško razvojno zaostajanje. Uvijek se vide i karakteristična dismorfija (visoko čelo, široko otvorena velika fontanela, uzak biparijetalni promjer, uzdignut vršak nosa), problemi s hranjenjem, nekada i hepatosplenomegalija te hondrodisplazija punktata. Pacijenti obično ne dožive prvi rođendan. Dijagnoza se postavlja mjerenjem povišene koncentracije masnih kiselina vrlo dugih lanaca u serumu i sniženom koncentracijom plazmalogena ili analizom gena. Epilepsija se, kao simptom, javlja i u X-vezanoj adrenoleukodistrofiji i manjku bifunkcionalnog proteina (fenotip ove bolesti vrlo je sličan Zellwegerovom sindromu).⁷

Menkesova bolest

Radi se o X-vezanom poremećaju u metabolizmu bakra, a tipično obolijevaju muška djeca već u ranoj dojenačkoj dobi. Javljaju se epileptički napadaji, problemi s hranjenjem, hipotonija, gubitak miljokaza razvoja. Patognomonična je lomljiva kosa (tzv. *pili torti*) i hiperelastična koža. Uočava se i slabost veziva koja se manifestira aneurizmama, divertikulima mokraćnog mjehura, umbilikalnim i ingvinalnim hernijama. Postoji i atenuirani oblik bolesti koji se naziva sindrom okcipitalnog roga, gdje se vide simptomi slabosti veziva s minimalnim neurološkim simptomima. U krvi su snižene koncentracije bakra i ceruloplazmina, a dijagnoza se potvrđuje analizom gena *ATP7A*. Liječenje bakrenim histidinatom, ako se započne prije pojave epileptičkih napadaja, često je uspješno u njihovu suzbijanju, ali u klasičnim oblicima ne utječe na psihomotorički razvoj i ostale simptome bolesti.

Lizosomske bolesti nakupljanja

Epilepsija se može javiti u okviru neuropatskih oblika Gaucherove bolesti (tip 2 i 3), Niemann-Pickove bolesti tipa A ili A/B i C, metakromatske leukodistrofije, Krabbeove bolesti, Tay-Sachsove i Sandhoffove bolesti, GM1 gangliozidoze i drugih. Kada su prisutni neurološki simptomi, većinom su progresivne sa skromnim mogućnostima liječenja, s izuzetkom metakromatske leukodistrofije i Krabbeove bolesti gdje

pravovremena transplantacija krvotvornih matičnih stanica zaustavlja ili usporava progresiju bolesti. Za metakromatsku leukodistrofiju odnedavno je dostupna i genska terapija. Treba napomenuti kako enzimska nadomjesna terapija ne utječe na neurološke manifestacije kod neuropatskih oblika Gaucherove bolesti i Niemann-Pickove bolesti tipa A ili A/B. Davanje miglustata odgađa napredovanje neuroloških simptoma kod Niemann-Pickove bolesti tipa C.

Neuronalnu ceroidnu lipofuscinozu (Battenova bolest) izdvojiti ćemo jer je odnedavno dostupno enzimsko nadomjesno liječenje za tip 2 koje usporava progresiju bolesti. Lijek se primjenjuje intratekalno.⁴

Više o lizosomskim bolestima nakupljanja pročitajte u tekstu Danijele Petković Ramadže u ovom broju časopisa.

Pristup bolesniku kod kojega se sumnja na metaboličku epilepsiju

Obrada djeteta sa sumnjom na metaboličku epilepsiju uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni status, laboratorijsku obradu, višekratno snimanje EEG-a i neuroslikovnu obradu (MR mozga sa spektroskopijom). Treba ispitati prednji segment oka i očno dno te provjeriti sluh. Ako epilepsija nije jedini simptom, treba jasno definirati sve prateće simptome poput razvojnog zaostajanja, poremećaja pokreta, pojave encefalopatije ili recidivnog povraćanja. Treba pitati za konsangvinitet roditelja ili neobjašnjene slučajeve iznenadne smrti u obitelji. Neke osobitosti fizikalnog statusa mogu biti značajne poput sljedećih: mikrocefalija se vidi kod poremećaja sinteze serina, makrocefalija može uputiti na Sandhoffovu ili Tay-Sachsovu bolest, hipotonija i dismorfija na peroksisomske poremećaje, miris na javorov sirup na leucinozu, dislokacija očne leće na manjak sulfit-oksidaze ili manjak molibdenskog kofaktora, mrlja boje višnje na GM1 i GM2-gangliozidozu, hepatosplenomegalija na Gaucherovu bolest tipa 2 ili 3, GM-gangliozidozu, manjak sfingomijelinaze, dermatitis na manjak biotinidaze, lomljiva kosa na Menkesovu bolest, poremećaji pokreta na manjak prijenosnika GLUT1 ili manjak GAMT-a.

Mjerenje amonijaka i laktata trebalo bi biti dio rutinske laboratorijske evaluacije u djeteta s etiološki nejasnom epilepsijom (uz KKS, GUK, elektrolite, CK, acidobazni status). Ako je laktat uzorkovan na ledenoj perklornoj kiselini povišen, treba izmjeriti i piruvat. Uvid u dodatne rezultate novorođenačkog probira može biti vrlo koristan. Treba izmjeriti aminokiseline u plazmi, analizirati profil acilkarnitina u plazmi i organske kiseline iz urina. Slijede bakar, ceruloplazmin, urat, alkalna fosfataza (povišena aktivnost kod nekih poremećaja glikofosfatidil-inozitolnog sidra), analiza izoformi transferina, mjerenje aktivnosti biotinidaze,

ukupni homocistein i analiza oligosaharida u porciji mokraćne (kod sijalidoze tipa 1, mioklona epilepsija može biti jedini simptom). Iako je manjak vitamina B₁₂ najčešće stečeni poremećaj, uputno ga je izmjeriti kod svakog djeteta s neurološkim simptomima. Lumbalnu punkciju ne treba odgađati, a u likvoru informativna može biti koncentracija glukoze, laktata, proteina i aminokiselina (visok alanin i treonin upućuju na mitohondrijske poremećaje, visok glicin na neketotičnu hiperglicinemiju, a nizak serin na poremećaje sinteze serina). Treba pohraniti uzorak likvora na -80°C za eventualnu analizu neurotransmitera, mjerenje koncentracije pipekolične kiseline, AASA i MTHF-a.

Ako ova obrada ne dovede do dijagnoze, treba analizirati panel gena za epilepsije ili cjelokupni egzom.

Čekanje na rezultate obrade ne treba utjecati na empirijsku primjenu piridoksina i piridoksal-fosfata. Ako se sumnja na manjak biotidaze, treba empirijski kroz nekoliko dana dati biotin 20 mg dnevno.¹⁻⁷

Zaključak

Nasljedne metaboličke bolesti treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi epilepsije, osobito ako se epilepsija javlja u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi, ako se radi o refraktornoj epilepsiji, mioklonim napadajima ili tipičnim EEG obrascima poput supresije aktivnosti (engl. *burst suppression*). Metaboličku obradu treba započeti što prije, a u diferencijalnoj dijag-

TABLICA 1. LJEČIVE NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI KOJE TREBA RAZMOTRITI U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI EPILEPSIJE
TABLE 1. TREATABLE INBORN ERRORS OF METABOLISM IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EPILEPSY

Epilepsija ovisna o piridoksinu / Pyridoxine dependent epilepsy
Epilepsija ovisna o piridoksal-fosfatu / Pyridoxal-phosphate dependent epilepsy
Manjak prijenosnika GLUT1 / GLUT1 transporter deficiency
Manjak folatnog receptora / Folate receptor deficiency
Manjak biotidaze i multipli manjak karboksilaza / Biotinidase deficiency and multiple carboxylase deficiency
Organske acidurije / Organic acidurias
Poremećaji ciklusa ureje / Urea cycle defects
Poremećaji sinteze kreatina / Creatine synthesis defects
Manjak molibdenskog kofaktora / MoCo deficiency
Manjak AADC-a / AADC deficiency
Manjak CAD-a / CAD deficiency
Neketotična hiperglicinemija – atenuirani oblik (djelomično lječiva) / Nonketotic hyperglycinemia – attenuated form (partially treatable)
Poremećaji biosinteze serina (djelomično lječivi) / Serine biosynthesis defects (partially treatable)
Menkesova bolest (djelomično lječiva) / Menkes disease (partially treatable)

nozi prvo razmotriti potencijalno lječive poremećaje (tablica 1). Uvijek u slučaju refraktornih napadaja treba empirijski pokušati davanje piridoksina ili piridoksal-fosfata, a ukoliko klinička slika upućuje na mogućnost poremećaja u metabolizmu biotina, i biotin. Brzo i točno postavljanje dijagnoze važno je kako bi se, u slučaju lječivih poremećaja, započelo etiološko liječenje, kako bi se doznala prognoza bolesti, skratila dijagnostička odiseja, utemeljeno genetičko savjetovanje i, prema potrebi, prenatalna dijagnostika. U tom smislu u eri sekvenciranja nove generacije preporučuje se vrlo rano u dijagnostičkom algoritmu posegnuti za analizom specifičnoga genskog panela ili analizom cjelokupnog egzoma.

ZAHVALA

Danijela Petković Ramadža, Ivo Barić i Tamara Žigman članovi su Europske mreže referentnih centara za rijetke nasljedne metaboličke bolesti (European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders – MetabERN – Project ID #739543).

LITERATURA

1. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 127–92.
2. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, ur. Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach. 2. izd. Berlin: Springer; 2017.
3. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase Dostupno na: <http://www.iembase.org/> [Pristupljeno 20. siječnja 2024.].
4. Saudubray JM, Baumgartner M, García-Cazorla A, Walter J, ur. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
5. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. 5. izd. Stuttgart: Nutricia&Thieme; 2020.
6. Tumiene B, Ferreira CR, van Karnebeek CDM. 2022 Overview of Metabolic Epilepsies. Genes. 2022;13:508.
7. Almannai M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic Seizures. Front Neurol. 2021;12:640371.
8. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. 2002 Jul 30 [Updated 2018 Mar 1]. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM i sur, ur. GeneReviews®
9. Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA i sur. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2021;44(1):178–92.
10. Ramaekers VT, Quadros EV. Cerebral folate deficiency syndrome: early diagnosis, intervention and treatment strategies. Nutrients. 2022;15:14.
11. Mulik C, Mercimek-Andrews S. Creatine deficiency disorders: phenotypes, genotypes, diagnosis, and treatment outcomes. Turk Arch Pediatr. 2023;58(2):129–35.
12. Shelkowitz E, Saneto RP, Al-Hertani W, Lubout CMA, Stence NV, Brown MS i sur. Ketogenic diet as a glycine lowering therapy in nonketotic hyperglycinemia and impact on brain glycine levels. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):423.