

Palijativna skrb za bolesnike s epilepsijom

S. Hajnšek, Ž. Petelin, S. Nanković, J. Dumančić

SAŽETAK - Palijativnu skrb se definira kao pristup kojim se bolesnicima suočenima sa smrtonosnom bolešću i njihovim obiteljima unaprjeđuje kvaliteta života. Palijativna skrb u zdravstvenoj ustanovi za osnovni princip i svrhu ima zbrinjavanje takvih bolesnika pružanjem zdravstvenih usluga visoke razine kvalitete na specijalno uređenim odjelima ili dijelovima odjela. Pružanje tih usluga čini se sprječavanjem i olakšavanjem simptoma sredstvima ranog otkrivanja, procjenom i liječenjem boli, te olakšavanjem ostalih psihičkih i psihosocijalnih problema. Uključuje uporabu primjerenih palijativnih intervencija, koje mogu uključiti liječenja što mijenjaju bolest, kao što su: kirurški zahvati, radioterapija, kemoterapija, hormonalni postupci. Rehabilitacija je općenito priznata kao važan oblik aktivne palijativne skrbi. U ovom se razdoblju bolesnik i obitelj suočavaju s brojnim i kompleksnim pitanjima koja nadilaze profesionalne mogućnosti bilo koje pojedinačne struke, pa je suvremena palijativna skrb nezamisliva bez interdisciplinarnog tima, čiji članovi imaju kao svoj zajednički cilj smanjenje patnje i podizanje kvalitete života bolesnika i njegove obitelji. Sastav interdisciplinarnog hospicijskog tima ovisi o stupnju razvoja programa, ciljevima programa te potrebama pojedinog bolesnika, s time da većina programa obvezno uključuje: liječnika, sestru, socijalnog radnika, duhovnika i volontere. Bolesnik i njegova obitelj također su članovi tima, a važno je da osjećaju prihvaćanje i empatiju od ostalih članova tima, s mogućnošću slobodnog izražavanja osjećaja te uz poštovanje informiranog pristanka. U današnje vrijeme, zahvaljujući velikom napretku kako dijagnostičkih tako i terapijskih mogućnosti u bolesnika s epilepsijom, palijativna skrb u potonjih ima sve manju i manju ulogu. Međutim, poseban klinički entitet u epileptologiji koji zahtijeva palijativnu skrb su progresivne mioklone epilepsije. U radu su prikazani najznačajniji klinički entiteti progresivne mioklone epilepsije kod kojih je palijativno liječenje jedan od najvažnijih pristupa u terapijskom algoritmu.

Ključne riječi: palijativna skrb, progresivne mioklone epilepsije

UVOD

Tijekom proteklih nekoliko desetljeća došlo je do značajnog konceptualnog razvoja palijativne skrbi koju se definira kao pristup kojim se bolesnicima suočenima sa smrtonosnom bolešću i njihovim obiteljima unaprjeđuje kvaliteta života (1). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) još od 1990. god. zagovara stav kako palijativnu skrb ne treba smatrati bitno različitom od drugih oblika ili područja zdravstvene skrbi, bez obzira odvija li se kod kuće, u domu za starije i nemoćne osobe, u bolnici ili u hospiciju. Sustavna organizacija palijativne skrbi u Hrvatskoj počela je 1994. god. s raznovrsnim obrazovnim aktivnostima, čiji su organizatori bili Hrvatsko društvo za hospicij/palijativnu skrb Hrvatskog liječničkog zbora.

Palijativna skrb u zdravstvenoj ustanovi za osnovni princip i svrhu ima zbrinjavanje takvih bolesnika pružanjem zdravstvenih usluga visoke razine kvalitete na specijalno uređenim odjelima ili dijelovima odjela. Pružanje tih usluga čini se sprječavanjem i olakšavanjem simptoma sredstvima ranog otkrivanja, procjenom i liječenjem boli, te olakšavanjem ostalih psihičkih i psihosocijalnih problema (2,3). Uključuje uporabu primjerenih palijativnih intervencija, koje mogu uključiti liječenja što mijenjaju bolest, kao što su: kirurški zahvati, radioterapija, kemoterapija, hormonalni postupci. Rehabilitacija je općenito priznata kao važan oblik aktivne palijativne skrbi (4).

U ovom se razdoblju bolesnik i obitelj suočavaju s brojnim i kompleksnim pitanjima koja nadilaze profesionalne mogućnosti bilo koje pojedinačne struke, pa je suvremena palijativna skrb nezamisliva bez interdisciplinarnog tima, čiji članovi imaju kao svoj zajednički cilj smanjenje patnje i podizanje kvalitete života bolesnika i njegove obitelji. Kod interdisciplinarnog hospicijskog tima važan je upravo identitet samog tima, čiji članovi međusobno i zajednički razvijaju programe i ciljeve liječenja bez stroge hijerarhije, a vodstvo je podijeljeno ovisno o trenutnom zadatku. Budući da je tim glavno sredstvo djelovanja, za uspjeh su od vitalne važnosti upravo interakcijski procesi među članovima.

Suvremeni interdisciplinarni timovi u palijativnoj skrbi mogu se definirati na brojnim razinama, pa tako, na primjer, na razini zajednice djeluju regionalni timovi koji koordiniraju skrb između primarne i bolničke zdravstvene zaštite te hospicija, dok svaka od tih razina razvija svoje timove, s time da danas sve više suportivnih timova djeluje i u jedinicama akutnog liječenja.

Sastav interdisciplinarnog hospicijskog tima ovisi o stupnju razvoja programa, ciljevima programa te potrebama pojedinog bolesnika, s time da većina programa obvezno uključuje: liječnika, sestru, socijalnog radnika, duhovnika i volontere. Bolesnik i njegova obitelj također su članovi tima, a važno je da osjećaju prihvaćanje i empatiju od ostalih članova tima, s mogućnošću slobodnog izražavanja osjećaja te uz poštovanje informiranog pristanka.

U današnje vrijeme, zahvaljujući velikom napretku kako dijagnostičkih tako i terapijskih mogućnosti u bolesnika s epilepsijom, palijativna skrb u potonjih ima sve manju i manju ulogu. Međutim, poseban klinički entitet u epileptologiji koji zahtijeva palijativnu skrb su progresivne mioklone epilepsije.

PALIJATIVNA SKRB U BOLESNIKA S PROGRESIVNOM MIOKLONOM EPILEPSIJOM

Progresivne mioklone epilepsije rijetke su nasljedne bolesti sa velikom kliničkom i genetskom raznovršnošću. Predstavljaju 1% svih epilepsija. Kliničku sliku karakteriziraju mioklonizmi, generalizirani toničko-klonički epileptički napadaji i drugi neurološki simptomi (demencija i predominantno cerebelarna simptomatologija) koji se razlikuju ovisno o obliku bolesti. Progresija i prognoza bolesti ovisi o etiologiji.

Najčešće bolesti koje se klasificiraju u progresivne mioklone epilepsije su Unverricht-Lundborgova bolest, Bolest Laforininih tjelešaca, neuronalne cereoidne lipofuscinoze, mioklona epilepsija s "iskidanim mišićnim vlaknima", dentato-rubro-palido-Luysiana atrofija te sijalidoze.

Bitne stavke za postavljanje dijagnoze su obiteljska anamneza, klinički pregled, životna dob početka bolesti, neurofiziološke metode, laboratorijski nalazi, patohistološki nalazi i neuroradiološke slikovne metode. Budući da su neke bolesti učestalije u određenim zemljama, pri postavljanju dijagnoze i od pomoći može biti i uzimanje u obzir etniciteta oboljelog. Napredak molekularne genetike omogućio je racionalni pristup dijagnozi. Za većinu oblika progresivnih mioklonih epilepsija mapirani su geni čija je mutacija odgovorna za nastanak bolesti, pa se većina dijagnoza bolesti može dodatno potvrditi i genetskom analizom. Točna dijagnoza omogućuje određivanje prognoze, planiranje terapije te obiteljsko genetsko savjetovanje i moguću prenatalnu dijagnozu.

Terapija je danas uglavnom simptomatska, a budući da je tijek bolesti težak i prognoza kod većine kliničkih oblika loša, pacijentima bi se trebalo omogućiti potpunu simptomatsku terapiju koja će im pružiti kvalitetniji život. Cilj terapije je smanjiti manifestacije bolesti koje ograničavaju svakodnevni život pacijenata odnosno kontrolirati epileptičke napadaje, spriječiti kontrakture i kontrolirati psihičke smetnje, a to se sve u većini slučajeva može postići upotrebom primjerene antiepileptičke terapije, fizikalnom terapijom i psihijatrijskim liječenjem.

Sve su veće spoznaje o genetskim i molekularnim mehanizmima nastanka određenih oblika progresivnih mioklonih epilepsija te se zbog toga sve veći naponi ulažu u gensku terapiju i terapiju nadomjesnim enzimima, od kojih se u budućnosti očekuje da će promijeniti tijek i ishod u osoba oboljelih od progresivne mioklone epilepsije.

Unverricht-Lundborgova bolest

Unverricht-Lundborgova bolest ili progresivna mioklona epilepsija tip 1 (EPM1) je nasljedna bolest koju je prvi put opisao njemački liječnik Heinrich Unverricht 1891. godine u Estoniji, a 12 godina kasnije liječnik Herman Lundborg u Švedskoj. U početku se bolest zvala Baltički mioklonus, međutim kasnije je otkriven identični genetski poremećaj na području mediteranskih zemalja, tzv. Mediteranski mioklonus, stoga se ta dva imena više ne koriste. Najčešći je tip progresivnih mioklonih epilepsija, a najviša incidencija, 1:20.000, zabilježena je u Finskoj (6). Unverricht-Lundborgova bolest je autosomno recesivno nasljedna bolest. Najčešća mutacija nalazi se na genu CSTB (prije nazivan EPM1 gen), koji se nalazi na kromosomu 21 te kodira cistatin B, protein koji inhibira cistein proteaze, proteine iz obitelji papain, bitnih u inicijaciji apoptoze, te se pretpostavlja da zbog mutacije CSTB gena i gubitka inhibicije cistein proteaza dolazi do nekontrolirane apoptoze. Međutim, točna patofiziologija bolesti je i dalje nepoznata.

U oboljelih od Unverricht-Lundborgove bolesti u čitavom središnjem živčanom sustavu nalaze se degenerativne promjene bez inkluzijskih tjelešaca. Nalazi se gubitak Purkinjeovih stanica i granularnih stanica u malom mozgu, cerebelarna atrofija, gliozna i degeneracija neurona korteksa velikog mozga, strijatuma, retikularnih, anteriornih, medijalnih i lateralnih jezgara talamusa, ponsa, mamilarnih tjelešaca i motoneurona u kralježničkoj moždini (7).

Simptomi se u većine pacijenata počinju javljati između 6. di 16. godine života. Bolest obično započinje mioklonizmima i/ili generaliziranim toničko-kloničkim napadajima. U više od polovice pacijenata bolest počinje nevoljnim, fragmentiranim i multifokalnim mioklonizmima (8). Mioklonizmi mogu biti izazvani fizičkom aktivnošću, svjetlom, bukom i stresom te se obično javljaju u proksimalnim mišićima udova. Karakteristični su ponavljajući jutarnji mioklonizmi koji često mogu progredirati u generalizirane toničko-kloničke napadaje. Neurološki znakovi su u početku odsutni ili minimalni, ali se polako tijekom vremena razvijaju ataksija, smetnje koordinacije, intencijski tremor i disartrija. U dijelu pacijenata mogu se javiti emocionalna nestabilnost, depresija i pad intelektualnih sposobnosti. Neurološki simptomi (mioklonizmi i ataksija) postupno se pogoršavaju u prvih 5-10 godina od početka bolesti, a tijekom tog vremena jedna trećina pacijenata će ostati vezana za invalidska kolica te će trebati pomoć drugih pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti (9). Većina pacijenata nauči s vremenom tolerirati napadaje te ako imaju adekvatnu psihosocijalnu pomoć može se očuvati mentalna stabilnost i spriječiti depresija.

Na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga u početku bolesti nema promjena, dok se u kasnijem tijeku bolesti mogu vidjeti atrofija ponsa, produljene moždine, hemisfera malog mozga te rjeđe atrofija velikog mozga. Na elektroencefalogramu (EEG) mogu se zabilježiti generalizirani šiljak-val kompleksi i paroksizmi polišiljak-val kompleksa u rasponu od sporijih frekvencija (2-3 Hz) do brzih frekvencija (4-6 Hz). Karakteristična je osjetljivost na fotostimulaciju. Osnovna cerebralna aktivnost može biti normalno do umjereno usporena i ostaje stabilna tijekom vremena.

Kako bi se utvrdio opseg razvijenosti bolesti potrebno je učiniti klinički pregled uključujući procjenu hoda, koordinacije, grafomotorike, emocionalnih značajki te uspjeha u školi. Mioklonizme bi trebalo procijeniti pri mirovanju, pri fizičkoj aktivnosti i kao odgovor na vanjske podražaje. EEG se mora učiniti prije početka medikamentne terapije jer je tada najkarakterističniji. Na kraju, dijagnoza se može dodatno potvrditi genetskim testiranjem na mutaciju CSTB gena.

Ne postoji specifično liječenje za Unverricht-Lundborgovu bolest, međutim rani početak liječenja s valproatima i benzodiazepinima, izbjegavanje korištenja fenitoina, kao i palijativna i rehabilitacijska njega doveli su do značajnog poboljšanja prognoze

bolesnika (10). Valproati su lijekovi izbora zbog dobre kontrole napadaja i mioklonizama, osobito ako se liječenjem započelo u ranom stadiju bolesti. Klonazepam, topiramata i visoke doze piracetama se također mogu koristiti kao dodatna terapija. Zonisamid i levitiracetam mogu također biti učinkoviti. Recentni literaturni podaci ukazuju i na povoljan terapijski učinak ropinirola (10). Fenitoin može značajno pogoršati mioklonizme i cerebelarne znakove te ubrzati atrofiju malog mozga, pa se stoga mora izbjegavati njegova primjena (11). Zbog mogućnosti pogoršanja mioklonizama također bi trebalo izbjegavati karbamazepin i okskarbazepin (10). Fizikalna terapija također može pomoći pacijentima, naročito ako se usmjeri na pronalaženje pokreta koji neće isprovocirati mioklonizme u pojedinog bolesnika.

Unverricht-Lundborgova bolest razlikuje se od drugih progresivno mioklonih epilepsija po tome što je bolest progresivna u adolescentnoj dobi, dok se u ranoj odrasloj dobi stabilizira. U prošlosti, životni vijek pacijenata bio je skraćen te je većina pacijenata umirala prije 30-ih godina, međutim s boljim lijekovima, rehabilitacijom i psihosocijalnom potporom, očekivani životni vijek u većine se pacijenata produžio te se u nekim slučajevima približio normalnom očekivanom životnom vijeku. U nekolicine pacijenata tijekom bolesti može biti fulminantan i pacijent može umrijeti nekoliko godina nakon postavljene dijagnoze, međutim takvi slučajevi su danas rijetki te se smatra da je do takvog razvoja bolesti dolazilo zbog neprepoznatih štetnih učinaka fenitoina (12).

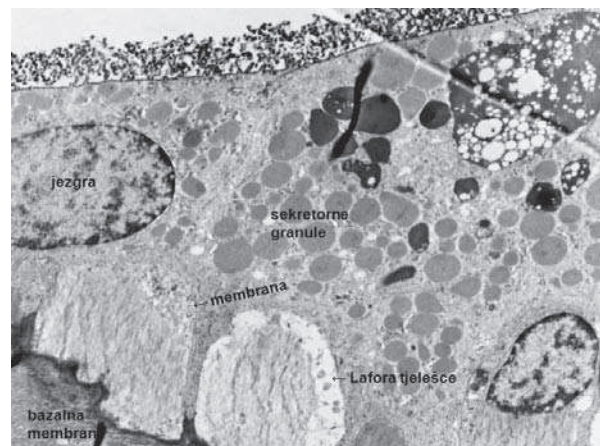
Bolest Laforininih tjelešaca

Bolest Laforininih tjelešaca je autosomno recesivno nasljedna bolest koju su prvi put 1911. godine opisali Lafora i Gluelkin. Bolest je sporadično zabilježena na svim kontinentima, ali najveći broj slučajeva zabilježen je u južnoj Europi, sjevernoj Africi te u južnoj Indiji (13).

Za razvoj bolesti odgovornima se smatraju mutacije EPM2A i EPM2B gena na 6. kromosomu. Međutim, smatra se da postoji još barem jedan neidentificirani gen čija mutacija uzrokuje bolest Laforininih tjelešaca (EPM2C) (14). Oko 80% pacijenata ima mutaciju EPM2A gena. EPM2A gen kodira protein laforin, dok EPM2B kodira protein malin. Ti proteini su bitni u regulaciji izgradnje strukture glikogena. Smatra se da nedostatak funkcije tih proteina, to jest poremećena regulacija izgradnje glikogena, dovodi do stvaranja nepravilno razgranate strukture glikogena, odnosno poliglu-

kozana, koji se nakuplja u stanicama u obliku Laforininih tjelešaca (15). Laforina tjelešca su „*periodic acid-Schiff* (PAS)“ pozitivne dijastaza rezistentne poliglukozeanske inkluzije koje se mogu vidjeti u neuronima, uglavnom u dendritima. Osim u neuronima, Laforina tjelešca se mogu naći i u stanicama srca, skeletnih mišića, jetri i duktusima znojnih žlijezdi.

U 80% oboljelih Lafora tjelešca se mogu naći u stanicama duktusa apokrininih (sl. 1) i ekrininih znojnih žlijezda te u mioepitelnim stanicama acinusa apokrininih znojnih žlijezda. Zbog toga je biopsija kože aksilarne regije važan dijagnostički test. PAS pozitivne inkluzije prisutne su u jetri u oko 40% bolesnika te u ranoj dijagnostici bolesti presimptomatskih rođaka oboljelih osoba može biti značajna biopsija jetre (16).



Sl. 1. Lafora tjelešca u epitelnim stanicama apokrininih žlijezda prikazana elektronskim mikroskopom (Klinički zavod za patologiju i citologiju) u pacijentice (F.M.) Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb

U većine pacijenata prvi se simptomi počinju javljati između 8. i 18. godine, nakon razdoblja normalnog fizičkog i mentalnog razvoja. Mnogi su bolesnici imali izolirane febrilne konvulzije u ranijem djetinjstvu. U početku se bolest očituje disleksijom i razvojem kognitivnog deficita. Kasnije se javljaju mioklonizmi, generalizirani toničko-klonički epileptički napadaji i u mnogim slučajevima okcipitalna epilepsija s iktalnom amaurozom i vidnim halucinacijama. Mioklonizmi mogu biti opsežni, simetrični i generalizirani ili brzi, izolirani, asimetrični, asinhroni i najviše vidljivi perioralno i na rukama.

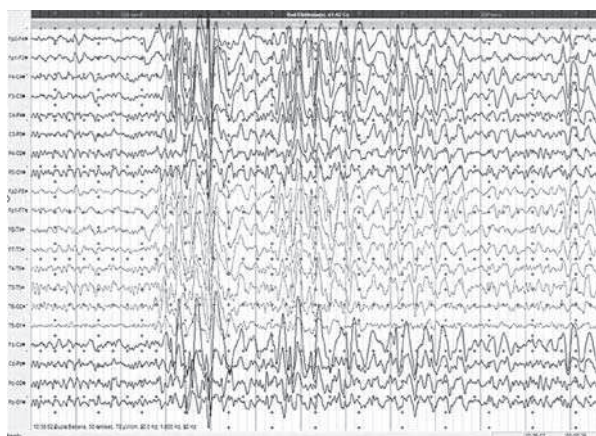
S godinama simptomi se pogoršavaju, napadaji su sve češći i sve se teže kontroliraju te se nerijetko javlja epileptički status. Kognitivne smetnje, disartrija, ataksija i emocionalne smetnje započinju

nekoliko mjeseci nakon početka bolesti. Postupno se javlja i demencija te desetak godina od početka bolesti pacijenti imaju gotovo kontinuirane mioklonizme s *absence*-om, česte generalizirane toničko-kloničke napadaje, spastičnu tetraparezu, tešku demenciju, a zatim i sliku vegetativnog stanja. Prognoza bolesti je loša i većina pacijenata umre unutar deset godina od nastupa bolesti. Opisani su rijetki slučajevi s duljim preživljenjem kod kojih je bolest započela u kasnoj adolescenciji ili u ranoj odrasloj dobi (13, 15).

Obiteljska anamneza, dob javljanja simptoma, progresivna demencija, mioklonizmi i okcipitalna epilepsija su klinički znakovi koji mogu upućivati na dijagnozu Laforine bolesti. Dijagnostički test izbora je biopsija kože aksile i perifernih živaca (n. suralisa) kako bi se dokazala Laforina tjelešca. Dijagnoza se može dodatno potvrditi genetskim testiranjem na mutacije EPM2A i EPM2B gena. Recentne studije ukazuju na mutacije EPM2C gena.

Ako se ne dokaže mutacija jednog od navedenih gena to ne isključuje bolest, jer postoji još barem jedan neidentificirani gen čija se mutacija povezuje s pojavom bolesti Laforinih tjelešaca.

Na EEG-u, u početku bolesti, osnovna cerebralna aktivnost može biti normalna s multiplim šiljak-val i polišiljak-val kompleksima koji mogu biti inducirani naizmjeničnom svjetlosnom stimulacijom (sl. 2). S progresijom bolesti javljaju se multifokalne epileptiformne aktivnosti, osobito u okcipitalnoj regiji. Frekvencija šiljak-val i polišiljak-val kompleksa mijenja se sa 3 Hz, u ranijem stadiju bo-



Sl. 2. EEG nalaz pacijentice (F.M.) s bolesti Laforinih tjelešaca; vidljiva su paroksizmalna izbijanja polišiljak-val kompleksa (Referentni centar za epilepsiju Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Klinika za neurologiju, KBC-a Zagreb)

lesti, na brže frekvencije od 6-12 Hz, u kasnijem stadiju bolesti (17). Također s progresijom bolesti dolazi do gubitka fizioloških aktivnosti spavanja na EEG-u i progresivnog difuznog usporenja u početku u rasponu theta valova, a kasnije u rasponu delta valova. Zbog svih tih promjena, u terminalnoj fazi bolesti EEG izgleda prilično dezorganizirano.

U nalazu MR spektroskopije mozga tipičan je porast N-acetil-aspartata u frontalnom i okcipitalnom korteksu (nešto manje izraženo i u bazalnim ganglijima te cerebelumu).

Bolest Laforinih tjelešaca je danas neizlječiva bolest, a liječenje je isključivo simptomatsko. Valproati su lijekovi izbora za kontrolu generaliziranih napadaja i mioklonizama. Kao dodatan lijek za kontrolu mioklonizama koristi se klonazepam. Drugi lijekovi koji se mogu koristiti su zonisamid, piracetam i levetiracetam. Kao i u drugim oblicima progresivne mioklone epilepsije i u bolesti Laforinih tjelešaca treba izbjegavati primjenu fenitoina, karbamazepina i okskarbazepina. S progresijom bolesti sve veću važnost ima palijativno liječenje te pomoć interdisciplinarnog tima.

Neuronalne ceroidne lipofuscinoze

Neuronalne ceroidne lipofuscinoze (NCL) su skupina klinički i genetički heterogenih neurodegenerativnih bolesti koje su karakterizirane unutarstaničnim nakupljanjem različitih autofluorescentnih lipopigmenata. Prema dobi početka bolesti razlikuje se četiri podtipa: infantilni oblik (Santavuori-Haltia), klasični kasni infantilni oblik (Jansky-Bielschowsky), juvenilni oblik (Batten, Spielmeier-Vogt-Sjogren) i adultni oblik (Kufs bolest i Perry bolest). Osim tih glavnih podtipova razlikuju se i četiri varijante kasnog infantilnog oblika (Finska varijanta, „Gypsy-Indian“ varijanta, „Northern“ epilepsija i Turska varijanta), od kojih sve osim Northern epilepsije razvijaju sliku progresivne mioklone epilepsije.

Lipofuscinoze su najčešće nasljedne progresivne neurodegenerativne bolesti. Incidencija neuronalnih ceroidnih lipofuscinoza je u rasponu od 0,1-7/100 000 živorođene djece (18). U nekim populacijama incidencija određenih podtipova može biti i veća. Primjerice u Finskoj incidencija infantilnog oblika je 1:20.000, a juvenilnog oblika 1:21.000.

Neuronalne ceroidne lipofuscinoze nasljeđuju se autosomno recesivno. Različiti oblici NCL uzrokovani su mutacijama najmanje 10 gena (CLN1-10) (tablica 1), od kojih je do sada identificirano osam

Tablica 1. Geni kod neuronalnih ceroidnih lipofuscinoza

Gen	Genski produkt	Lokus	Oblik bolesti, finska, turska varijanta
CLN1	palmitoil-protein tioesteraza	1p32	infantilni oblik NCL
CLN2	tripeptidil-peptidaza	11p15	kasni infantilni oblik NCL
CLN3	batenin	16p12	juvenilni oblik NCL
CLN4	?	?	adultni oblik NCL
CLN5	lizosomski glikoprotein protein	13q22	Finska varijanta kasnog infantilnog oblika NCL
CLN6	transmembranski protein u endoplazmatskom retikulumu	15q23	„Gypsy-Indian“ varijanta kasnog infantilnog oblika
CLN7/MFSD8	lizosomski protein	4q28	Turska varijanta kasnog infantilnog oblika NCL
CLN8	transmembranski protein u endoplazmatskom retikulumu	8p22	Turska varijanta kasnog infantilnog oblika NCL „Northern“ epilepsija
CLN9	?	?	juvenilni oblik NCL
CLN10/CTSD	katepsin D	11p15	kasni infantilni oblikom NCL

(CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN7/MFSD8, CLN8 i CLN10/CTSD). CLN4 i CLN9 uzeti su privremeno kao radni nazivi za lokuse i gene koji se tek trebaju otkriti. Proteini koji su kodirani u navedenim genima uglavnom se nalaze u lizosomima, endosomima ili endoplazmatskom retikulumu.

Do sada je pronađeno osam gena čije mutacije uzrokuju NCL, neki od njih se mogu naći u čitavom svijetu, dok su neke povezane s obiteljima koje potječu iz određenih geografskih područja (tablica 1).

Neuronalne ceroidne lipofuscinoze karakterizirane su nakupljanjem autofluorescentnog materijala - lipopigmenata. Nakupljaju se u neuronima, stanicama jetre, slezene, miokarda i bubrega. Osnovni materijal koji se nakuplja sadrži dva tipa hidrofobnih proteina, podjedinicu c-kompleksa ATP sintaze i aktivator sfingolipida A i D (19, 20). Ultrastrukturalna morfologija lipopigmenta na elektronskom mikroskopu ovisi o obliku neuronalne ceroidne lipofuscinoze. Mogu biti:

- granularne osmiofilne inkluzije kod infantilnog oblika NCL
- kurvilinearne tjelešca u kasnom infantilnom obliku NCL
- tjelešca u obliku otisaka prstiju u juvenilnom obliku NCL
- miješani tip inkluzije u adultnom i u nekim varijantama kasnog infantilnog oblika

Infantilni oblik NCL (Santavuori-Haltia) – INCL. Psihomotorni razvoj djeteta je uredan u ranom novorođenačkom razdoblju. Prvi simptomi počinju se javljati najčešće nakon desetog mjeseca života, premda se i ranije može primijetiti smanjen opseg glave. U većine djece usporenje psihomotornog razvoja primjećuje se tijekom druge godine života, a pažljivijim kliničkim pregledom mogu se i ranije otkriti mišićna hipotonija, nespretnost pri izvođenju *vještina fine motorike i smanjeni opseg glave.*

S obzirom na početak određenih neuroloških simptoma i znakova te stupanj invaliditeta bolest se može podijeliti u nekoliko stadija. Simptomi u stadiju 1 (od 5. do 13. mjeseca života) uključuju mikrocefaliju, hipotoniju mišića i slabljenje vida. U stadiju 2 (od 7. do 20. mjeseca života), primjećuje se dodatno usporavanje u razvoju. U stadiju 3 (od 14. do 36. mjeseca života) pojavljuju se dodatni znakovi poput hiperkinezije ruku, distonije, koreoatetozе, trunkalna ataksija i epilepsija s miokloničkim, atoničkim i toničko-kloničkim napadajima. Gubitak motornih, socijalnih i vizualnih kontakata započinje u stadiju 4 (od druge godine života na dalje). Nakon pete godine razvijaju se spastične kontrakture. Tijekom zadnjih godina života oboljela djeca imaju jake bolove udružene s distoničkim napadajima. Većina djece umire između 9. i 11. godine života.

Kasni infantilni oblik NCL (Jansky-Bielschowsky) – LINCL (engl. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis). U prvoj godini života djeca imaju ure-

dan razvoj. Bolest obično nastupa između 2. i 4. godine života. Obično bolest započinje s toničko-kloničkim, atoničkim, astatičkim i mioklonim epileptičkim napadima te atipičnim *absence*-om i intencijskim mioklonusom. Bolest progredira već nekoliko mjeseci nakon početka te se javljaju ataksija, psihomotorna regresija, a pigmentozni retinitis se javlja kasnije. Razvija se spasticitet udova koji se vremenom pogoršava. Neka djeca postanu razdražljiva i uznemirena. Epileptički napadaji postaju sve češći i često se ne mogu u potpunosti kontrolirati lijekovima. Katkad bolest brzo napreduje i nakon 6-8 mjeseci od prvih simptoma može doći do nepokretnosti i gubitka govora. Bolest završava smrću unutar pet godina od njenog početka.

Juvenilni oblik NCL (Batten, Spielmeyer-Vogt-Sjogren) – JNCL. Bolest počinje između 4. i 10. godine života s gubitkom vida. Postupno dolazi do razvoja demencije i ekstrapiramidnih poremećaja te epileptičkih napadaja koji nisu osobito istaknuti. Najčešća vrsta epileptičkih napadaja je generalizirani toničko-klonički napadaj, dok su mioklonizmi suptilni. Rigiditet je u početku neznan, međutim s vremenom postaje sve naglašeniji te ubrzo pacijenti postanu vezani za invalidska kolica. Česte su promjene u ponašanju i psihijatrijski poremećaji (uključujući psihoze i halucinacije). Manji dio pacijenata prezentira se u početku s mioklonizmima i toničko-kloničkim napadajima, dok se poremećaji vida, kognitivni i motorni simptomi javljaju kasnije. Taj oblik naziva se ranom juvenilnom varijantom. Smrt nastupa otprilike osam godina nakon početka bolesti.

Adultni oblik NCL – ANCL. Adultni oblik NCL-a se javlja u dva glavna klinička oblika. Simptomi se u oba tipa mogu javiti od 17. do 50. godine života. U tipu A (Kufsova bolest), glavni su znakovi i simptomi mioklonizmi, kognitivno propadanje, ataksija, a kasnije i piramidni i ekstrapiramidni simptomi. Kod tipa B (Parryeva bolest) naglašenije su promjene u ponašanju, demencija te facijalna diskinezija. Retinalni vid nije oštećen ni u jednom tipu te je to važna klinička (i elektrofiziološka) značajka za razlikovanje adultnog oblika NCL-a od juvenilnog NCL-a, pogotovo u pacijenata kojima se simptomi jave u djetinjstvu (21). U odraslih u kojih se simptomi jave nakon 50. godine najčešći prezentirajući simptomi su demencija, motorna disfunkcija i suprabulbarni znakovi. Pacijenti obično umiru 12 godina nakon nastupa bolesti (22).

Varijante kasnog infantilnog oblika NCL-a. *Turska varijanta* kasnog infantilnog oblika obično započinje u dobi između druge i sedme godine. Prezentirajući simptomi su epileptički napadaji, mo-

toričke smetnje, poremećaj vida i govora, psihomotorna regresija s ataksijom. S vremenom dolazi do kognitivne i motorne deterioracije, mioklonizma, promjene osobnosti, gubitka vida i prerane smrti (23).

„Gypsy-Indian“ varijanta kasnog infantilnog oblika započinje nakon četvrte godine, a očituje se gubitkom vida, epilepsijom, ataksijom i mioklonizmima (24).

Finska varijanta kasnog infantilnog oblika prezentira se u dobi između četvrte i šeste godine simptomima poput nespretnosti, hipotonije mišića, smanjene koncentracije i problema u učenju. Psihomotorna regresija i slabljenje vida javljaju se između pete i sedme godine. Ataksija, mioklonizmi i generalizirani kloničko-tonički epileptički napadaji započinju oko osme godine života. Uskoro pacijenti postanu vezani za invalidska kolica te se razvijaju kontrakture, piramidni i ekstrapiramidni znakovi. Oboljeli obično umiru u drugom ili trećem desetljeću (25).

Dijagnoza i liječenje NCL

Dijagnoza se temelji na kliničkim nalazima neurološkog i oftalmološkog pregleda, analizi biopata kože elektronskim mikroskopom (EM) i određivanjem enzimatske aktivnosti palmitoil-protein tioesteraze (PPT) i TPP1 u leukocitima ili kulturi fibroblasta (INCL i LINCL). Također je bitna molekularno-genetska analiza. Prenatalna dijagnostika moguća je na bazi enzimatske analize ili molekularno-genetičkim testiranjem ako je mutacija u obitelji već od ranije poznata.

Kod INCL pregledom fundusa oka nalazi se atrofija optičkog živca, retinalna degeneracija i smeđa diskoloracija makule, ali bez agregacije pigmenta. Kod JNCL na fundusu oka nalazi se atrofija optičkog živca i makularna degeneracija. Na MR-u mozga nalaze se cerebralna atrofija, hipointenziteti na T2-mjerenim snimkama u talamusu i korpusu kalozumu te hiperintenzivni signali u području periventrikularne bijele tvari uz difuznu atrofiju (26).

Osim epilepsije „Northern“, u svim oblicima neuronalne ceroidne lipofuscinoze nalazi se retinalna degeneracija do abnormalnosti elektroretinograma i vidnih evociranih potencijala (27). U EEG-u, u svim oblicima neuronalne ceroidne lipofuscinoze nalazi se progresivno usporenje osnovne moždane aktivnosti. Za vrijeme epileptičkih napadaja javljaju se generalizirane i fokalne paroksizmalne aktivnosti. Kod nekih oblika NCL postoje i speci-

fičnosti. Kod INCL prva abnormalnost je izostanak blokade otvaranjem očiju i nestanak vretena spavanja u dobi od prve do druge godine. Kod LINCL se mogu uočiti okcipitalno smješteni tipični šiljci male frekvencije tijekom fotostimulacije, a u Finskoj varijanti u dobi između sedme i 11. godine.

Kao i kod drugih progresivno mioklonih epilepsija ne postoji specifično liječenje već je ono simptomatsko i palijativno. Kod svih NCL oblika tijekom prvih godina preporučuje se monoterapija lamotriginom ili valproatima. U kasnijoj fazi može se koristiti kombinacija lamotrigina, valproata i klobazama ili klonazepama. Baklofen i tizanidin koriste se kao mišićni relaksansi, ali korisni su i za kontrolu mioklonizama i distonije (27).

Tijekom zadnjih stadija bolovi mogu biti jaki zbog čega se koriste opijatni analgetici. Za sprječavanje i ublažavanje spasticiteta potrebna je fizikalna terapija. Postoji veliki interes za istraživanja moguće genske terapije, enzimske nadomjesne terapije i transplantacije matičnih stanica.

MERRF – Mioklona epilepsija s „iskidanim mišićnim vlaknima“

Sindrom MERRF (engl. *Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibres*) je mitohondrijska bolest koju je prvi put opisao Fukuhara 1980. godine. Bolest je zabilježena u cijelom svijetu, ali točna prevalencija nije poznata. Pronađeno je da je prevalencija glavne mutacije (8344A→G) u finskoj pokrajini, Sjevernoj Ostrobotniji, 0-1,5/100000 odraslih iznad 20 godina (28).

Gotovo svi slučajevi sindroma MERRF prenose se preko majčine linije i primjeri su mitohondrijskog nasljeđivanja. U 90% slučajeva nalazi se supstitucija adenozina u gvanin na nukleotidu 8344 (8344A→G) u genu mitohondrijske DNA za tRNA^{lys} (gen MTTK) (29). Drugi rijetki genetski uzrok sindroma MERRF je supstitucija tirozina u citozin (8356T→C) u istom genu te supstitucija gvanina u adenzin (8363G→A) (30). Zbog heteroplazmije se može dogoditi da se u oboljelih ne dokaže nijedna mutacija. U tkivu mišića pacijenata pronađeni su različiti poremećaji funkcije enzima u respiratornom lancu, međutim najčešće je zahvaćena citokrom C oksidaza (31).

U bioptatu mišića oboljelih nalazimo klasične promjene - „iskidana crvena vlakna“ („*ragged red fibres*“). „Iskidana crvena vlakna“ su abnormalni, pleomorfni mitohondriji koji se nakupljaju blizu površine sarkoplazmatskog retikuluma. Specijalno bojenje Gomori trikromom dodatno naglašava te promjene u mišićnim vlaknima. Broj promijenje-

nih mitohondrija i različita tkivna distribucija promijenjenih mitohondrija vjerojatno doprinosi pleomorfizmu mitohondrijskih bolesti. Osim promjena u mišićima može se naći i selektivna neuronalna degeneracija, astrocitoza te degeneracija mijeliniziranih putova ponajviše malog mozga, moždanog debla i kralježničke moždine. U malom mozgu nalaze se degenerativne promjene nukleusa dentatusa, a u moždanom deblu najviše su zahvaćene donje olivarne jezgre te manje nukleusa ruber i supstancija nigra. U kralježničnoj moždini nalazi se smanjen broj neurona u Clarkovoj jezgri te manji gubitak stanica u prednjim i stražnjim rogovima (32).

Bolest može započeti u bilo kojoj životnoj dobi. Zabilježene su varijacije u kronološkoj dobi započinjanja bolesti i u težini kliničke slike unutar obitelji (33). Glavni simptomi su mioklonizmi, generalizirani toničko-klonički napadaji, ataksija i demencija. Mioklonizmi mogu biti spontani, izazvani pokretom ili refleksni. Progresivna ataksija i ostali cerebelarni simptomi mogu biti blagi ili mogu izazvati invalidnost. Progresijom bolesti javlja se kognitivno pogoršanje. Fizička aktivnost, čak i jednostavne dnevne aktivnosti, dovode do brzog zamaranja.

Druge česte manifestacije bolesti su perceptivna gluhoća, periferna neuropatija, nizak rast, laktična acidoza i optička atrofija. Nešto rjeđe nalaze se kardiomiopatija sa sindromom Wolff-Parkinson-White, pigmentirana retinopatija, dijabetes melitus, pancitopenija, paralitički ileus, piramidni znakovi, oftalmoplegija, pes kavus i multipli aksijalni lipomi. Sporadično, pacijenti sa sindromom MERRF mogu imati fokalne neurološke ispade te dolazi do preklapanja s MELAS (engl. *Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke*). Bolest se postupno pogoršava međutim prognoza ovisi od slučaja do slučaja. Neki pacijenti mogu imati normalan životni vijek dok neki umiru u djetinjstvu.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje se bioptatom mišića i pronalaskom točkaste mutacije mitohondrijske DNA, najčešće gena za tRNA^{lys}. Tragovi koji mogu navesti na dijagnozu sindroma MERRF su gluhoća, optička atrofija, miopatija, lipomi i pojava bolesti u obitelji. Biopsija mišića najbolji je dijagnostički test za potvrdu dijagnoze sindroma MERRF. Serumski laktat i piruvat mogu biti povišeni pri mirovanju te se mogu dosta povišiti nakon umjerenog vježbanja. U cerebrospinalnom likvoru može se naći povećana koncentracija proteina. Biokemijska analiza enzi-

ma respiratornog lanca u mišićima obično pokazuje smanjenu aktivnost proteinskih kompleksa respiratornog lanca. Na MR-u mozga često se mogu vidjeti atrofija mozga i kalcifikacije bazalnih ganglija. Magnetno-rezonantna spektroskopija mišića može pokazati povišene razine anorganskog fosfata i snižen omjer fosfokreatin-anorganskog fosfata (34). Na EEG-u se mogu zabilježiti generalizirani šiljak-val i polišiljak-val kompleksi frekvencija 2-5 Hz, a kako bolest napreduje, osnovna cerebralna aktivnost se progresivno usporava.

Ne postoji specifično liječenje za sindrom MERRF, već je ono samo simptomatsko. Kao i kod mnogih drugih mitohondrijskih bolesti empirijski se koriste koenzim Q10, L-karnitin i antioksidansi vitamini (vitamin C, vitamin E). Simptomatska terapija obuhvaća antidijabetičku terapiju u pacijenata s dijabetesom, lijekove za aritmije srca, transfuziju u slučaju pancitopenije. Epileptički napadaji mogu se kontrolirati s valproatima, međutim navedena terapija mora se koristiti s oprezom zbog njegovog negativnog učinka na djelovanje i reapsorpciju karnitina te se zbog toga uvijek moraju koristiti suplementi L-karnitina. Za razliku od valproata, levetiracetam ne utječe na respiratorni lanac te se može koristiti za kontrolu mioklonizama (35).

Dentato-rubro-palido-Luysiana atrofija

Dentato-rubro-palido-Luysiana atrofija (DRPLA – od engl. *DentatoRubral-PallidoLuysian Atrophy*) rijetka je nasljedna neurodegenerativna bolest. Prve opise ove bolesti dali su Titica i Van Bogaert 1942. godine. Većina slučajeva zabilježena je u Japanu (0,2-0,7/100.000 stanovnika), dok se u ostatku svijeta iznimno rijetko opisuje.

DRPLA je autosomno dominantno nasljedna bolest uzrokovana nestabilnim proširenjem CAG tripleta, više od 49 puta u genu ATN1 na kromosomu 12. Broj ponavljanja u obrnutoj je korelaciji s dobi početka bolesti. Osobe koje su homozigoti imaju ozbiljniji tijek bolesti od osoba koje su heterozigoti s jednakim brojem ponavljanja (36). ATN1 gen kodira protein zvan atrofin-1 ili drplap čija funkcija nije poznata. Penetrantnost gena je oko 90%.

Broj CAG ponavljanja u zdravih osoba iznosi 7-34, dok u osoba oboljelih od DRPLA broj ponavljanja iznosi više od 49. Zbog fenomena anticipacije, odnosno zbog povećanja broja ponavljanja tripleta iz generacije u generaciju, u istoj obitelji životna dob početka bolesti je ranija kod potomaka. Broj ponavljanja nije jedini uzrok različite kliničke slike, jer pacijenti s istim brojem tripleta mogu imati

različitu kliničku prezentaciju te se stoga pretpostavlja da postoje još neki za sada nepoznati čimbenici koji utječu na različiti razvoj bolesti.

Glavne promjene na mozgu oboljelih od DRPLA jesu degeneracija palidoluizijanog i dentatorubralnog sustava. Osnovna patohistološka značajka jest gubitak neurona i astrocitoza. Različiti stupanj gubitka neurona može se naći i u globusu palidusu, nukleusu ruberu i subtalamičkoj jezgri. Mogu se vidjeti i mikrokalcifikacije globusa palidusa, degeneracija bijele tvari, osobito hilusa nukleusa dentatusa, neuroaksonalna distrofija nukleusa gracilusa, fokalna spongioza bijele tvari korone radijate, degeneracija Purkinjeovih stanica te manji gubitak neurona u supstanciji nigri (37). Neurodegenerativne promjene raširenije su u osoba s ranijim početkom bolesti.

Postoji značajna heterogenost u kliničkoj slici bolesti, čak i u članova iste obitelji. Bolest može započeti od prve do 62. godine. Dob započinjanja bolesti povezana je s oblikom bolesti koji će oboljela osoba imati. Razlikuju se tri klinička oblika: ataksička koreoatetozna, pseudo-Huntingtonov oblik i oblik PME (progresivna mioklona epilepsija).

Oblik PME se javlja kod većine osoba kod kojih je bolest započela u adolescenciji (<20 godina) te je najteži oblik bolesti. Karakteriziran je ataksijom, mioklonizmima, drugim epileptičkim napadajima, progresivnim intelektualnim propadanjem i promjenama u ponašanju. Pacijenti u kojih bolest započne nakon 20. godine većinom imaju cerebralnu ataksiju, koreoatetozu te kognitivne i psihičke smetnje. Bolest kasnijeg početka relativno je blaža te su epileptički napadaji u osoba, u kojih bolest počne u ranoj odrasloj dobi (20-40 godina), rijetki, a u osoba u kojih bolest započne nakon 40-te godine iznimno rijetki.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i obiteljske anamneze, a potvrđuje se pronalaskom povećanog broja ponavljanja CAG tripleta. Na MR-u može se vidjeti atrofija velikog, malog mozga i moždanog debla s proširenjem akvedukta te četvrtog i lateralnih ventrikula (32). Postoji jaka povezanost između stupnja atrofije te dobi početka bolesti i broja ponavljanja CAG tripleta. Interiktalni EEG ovisi o obliku, težini i stadiju bolesti. Na EEG-u osoba s juvenilnim oblikom DRPLA obično se mogu vidjeti generalizirani atipični šiljak-val kompleksi, a trećina pacijenata ima fotoparoksizmalne odgovore (38).

Liječenje je samo suportivno i palijativno. Sastoji se od kontrole epileptičkih napadaja antiepilep-

tičkom terapijom i liječenjem psihijatrijskih promjena prikladnim psihotropnim lijekovima.

Sijalidoze

Sijalidoze su rijetke lizosomske bolesti nakupljanja karakterizirane nakupljanjem i/ili ekskrecijom sijalinske kiseline kovalentno povezanom oligosaharidima i/ili glikoproteinima. Razlikuju se sijalidoza tipa I (engl. „*cherry red spot myoclonus syndrome*“) - normomorfni oblik, i sijalidoza tipa II - dismorfni oblik. Oboljeli od sijalidoze tipa I su često talijanskog podrijetla, a oboljeli od sijalidoze tipa II Japanci (39). Prevalencija sijalidoze je 1/4 200.000.

Oba tipa sijalidoze su autosomno recesivne nasljedne bolesti te nastaju zbog mutacije gena NEU1 za lizosomni enzim α -neuraminidazu na kromosomu 6p21.3. Enzim α -neuraminidaza bitan je za katabolizam sijaliziranih glikokonjugata, a nedostatak njegove funkcije dovodi do nakupljanja tih makromolekula u stanicama. Opisano je više od 39 mutacija NEU1 gena uključujući *splice-site* mutacije, insercijske, delecijске, *nonsense* i *missense* mutacije (40). Neke mutacije značajno smanjuju ili u potpunosti isključuju aktivnost neuraminidaze. Najčešća od svih je „*missense* mutacija“ kod koje dolazi do gotovo potpunog gubitka aktivnosti enzima. Klinički fenotip i težina bolesti ovisi o specifičnosti mutacija gena.

U hepatocitima, Kupferovim stanicama i endotelnim stanicama malih krvnih žila jetre mogu se vidjeti vakuole koje sadrže glikokonjugate i lipide. Iste takve vakuole mogu se vidjeti u Schwanovim stanicama i u bubrezima, u glomerularnim i endotelnim stanicama te u stanicama tubula. Promjene u središnjem živčanom sustavu obuhvaćaju određeni stupanj gubitka neurona te difuzno nakupljanje opisanih makromolekula u neuronima, oligodendroglialnim stanicama i endotelnim stanicama.

Sijalidoza tipa I naziva se još i „*cherry red spot myoclonus syndrome*“ zbog promjena na fundusu oka. Bolest se počinje manifestirati u adolescenciji, premda su opisani slučajevi i u odraslih osoba (41). Prvi simptom najčešće je postupan gubitak vida. Kasnije se javljaju nistagmus, cerebrealna ataksija, mioklonizmi i generalizirani epileptički napadaji. Promjene na očima obuhvaćaju opacitete u leći te pjege boje višnje („*cherry red spot*“) na fundusu oka (zbog degeneracije makularnih stanica prosijavaju krvne žile žilnice okružene s bjelkastim prstenom retinalnih stanica s nakupljenim gangliozidima). Za razliku od sijalidoze tipa II, pa-

cijenti nemaju dismorfiju lica, displaziju kosti i psihomotornu retardaciju. Prateći simptomi mogu biti goreći bolovi ruku i nogu, koji se pogoršavaju izlaganjem toplini (periferna neuropatija). Mioklonizmi su spontani i potaknuti pokretom i kontaktom. Bilateralni trzajevi mogu biti inducirani senzornim stimulusom. Jedan od karakterističnih simptoma su facijalni mioklonizmi, koji su spontani, predominantno se javljaju oko usta te za razliku od mioklonizama udova perzistiraju i tijekom spavanja. Većina oboljelih ima gotovo normalan očekivani životni vijek.

Sijalidoza tipa II ima istu kliničku sliku kao i sijalidoza tipa I uz neke dodatne kliničke značajke. Početak bolesti je varijabilan te se prema početku bolesti sijalidoza tipa II može podijeliti u tri podtipa: kongenitalni oblik (početak bolesti in utero), infantilni (početak bolesti od rođenja do prve godine) te juvenilni oblik (početak bolesti od druge do 20. godine) (42).

Kod kongenitalnog oblika oboljeli imaju dismorfne promjene koje uključuju edem lica, ingvinalnu herniju, hepatosplenomegaliju, točkaste epifize i zadebljanje kostiju. Te promjene dovode do mrtvorodenosti zbog pojave hidropsa ili neonatalnog ascitesa i brze smrti novorođenčeta.

Oboljeli od infantilnog i juvenilnog oblika imaju dulji životni vijek. Klinička slika uključuje mioklonizme, toničko-kloničke napadaje, zamućenje rožnice, gubitak sluha i demenciju. Mogu razviti fenotip poput oboljelih od mukopolisaharidoza: grube crte lica, organomegalija, nizak rast, multiple disostoze i deformacije kralježnice.

Opisani su slučajevi simptomatske proteinurije te se za takav oblik bolesti koristi naziv nefrosijalidoza. Prognoza bolesti je loša te što ranije počne, kraći je očekivani životni vijek (43).

Klinička slika i nalaz fundusa oka osnova su kliničke dijagnoze sijalidoze. Dijagnoza se potvrđuje visokom razinom sijalooligosaharida u urinu i detekcijom deficijencije α -neuraminidaze u leukocitima ili u kulturi fibroblasta. Patohistološkom analizom mogu se vidjeti PAS pozitivne inkluzije u limfocitima, stanicama koštane srži, neuronima i Kupferovim stanicama. MR mozga je normalan u ranijim stadijima bolesti, ali progresijom bolesti nalaz može ukazivati na atrofiju velikog mozga, malog mozga i ponsa. Osnovna aktivnost mozga na EEG-u u početku pokazuje niskovoltažnu brzu aktivnost, ali napretkom bolesti postupno prevladaju spori theta valovi. Kod oboljelih od sijalidoze tipa I mogu se zabilježiti pozitivni šiljci frekvencije

10-20 Hz koji su vremenski, ali ne i topografski, vezani uz mioklonizme.

Roditeljima koji već imaju jedno oboljelo dijete može se predložiti prenatalna dijagnostika kod koje se može učiniti molekularna analiza mutacije ili izmjeriti aktivnost enzima u kulturi stanica amnionske tekućine.

Liječenje mora biti multidisciplinarno kako bi se omogućila prilagođena simptomatska terapija koja je bitna za bolju kvalitetu života oboljelih od sijalidoze. Mioklonizmi često ne reagiraju dobro na terapiju. Pokušaji liječenja transplantacijom koštane srži nisu doveli do poboljšanja bolesti. U budućnosti se kao novi pristup može očekivati nadomjesna enzimska terapija (43).

Ostali rijetki uzroci progresivne mioklone epilepsije

U rjeđe uzroke progresivnih mioklonih epilepsija ubrajaju se akcijski mioklonus-renalna insuficijencija sindrom, neinfantilna neuropatska Gaucherova bolest (tip IIIA), neuroserpinoza, juvenilni oblik GM₂ gangliozidoze, Huntigtonova bolest s ranim početkom, celijakija, Hallervorden-Spatz-Alpersova bolest, neuroaksonalna distrofija i galaktosijalidoza.

Sindrom akcijski mioklonus-renalna insuficijencija (AMRF – od engl. *Action Myoclonus-Renal Failure*) je autosomno recesivno nasljedna bolest te predstavlja poseban oblik progresivne mioklone epilepsije koji je povezan s disfunkcijom bubrega. Prvi je put opisana u četiri francusko-kanadska stanovnika 1986. godine, a kasnije su opisani slučajevi u SAD-u, Australiji, Njemačkoj i Kubi (44).

Klinički, sindrom je karakteriziran pojavom simptoma od 9. do 25. godine. Tremor, multifokalni akcijski mioklonizmi i generalizirani epileptički napadaji glavni su simptomi. Za razliku od ostalih progresivnih mioklonih epilepsija AMRF se ne očituje mentalnom deterioracijom. Proteinurija koja se javlja u svih pacijenata, progredira i dovodi do zatajenja bubrega koje zahtijeva dijalizu odnosno transplantaciju bubrega. Smatra se da velik broj slučajeva prolazi nedijagnosticirano zbog predominantne slike bubrežne bolesti, a neurološka bolest se krivo dijagnosticira kao uremična encefalopatija (44).

Patohistološki može se naći nakupljanje autofluorescentnog materijala u astrocitima i ekstracelular-

no. Mutacija gena SCARB2/LIMP2 smatra se odgovornom za AMRF i do sada je poznato 12 mutacija tog gena. Gen SCARB2/LIMP2 kodira bitan protein lizosomalne membrane čija je specifična funkcija očuvati endosomalni transport.

Aksijski mioklonus može ometati svakodnevne aktivnosti bolesnika te je zbog toga bitno medikamentno kontrolirati napadaje. Najčešće se u tu svrhu koriste klonazepam i valproati, a mogu se koristiti i piracetam i levetiracetam. Zatajenje bubrega liječi se dijalizom ili transplantacijom bubrega.

Neinfantilna neuropatska Gaucherova bolest (tip IIIA). Neinfantilna neuropatska Gaucherova bolest (tip IIIA) je autosomno recesivno nasljedna bolest kod koje postoji deficijencija enzima glukocerebrozidaze. Gen za glukocerebrozidazu nalazi se na kromosomu 1, a nedostatak enzima u Gaucherovoj bolesti tip IIIA dovodi do nakupljanja glukocerebrozida u makrofagima jetre, slezene, koštane srži i mozgu. Sistemske simptome i znakovi poput hepatosplenomegalije, anemije, trombocitopenije i bolova u kostima relativno su manje izraženi u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa IIIA, međutim imaju simptome i znakove progresivnih mioklonih epilepsija. Enzimska nadomjesna terapija preporučuje se u svih tipova Gaucherove bolesti, međutim rekombinantna humana glukocerebrozidaza ne prolazi krvno-moždanu barijeru i zbog toga nije učinkovita kod neuroloških manifestacija bolesti.

Obiteljska encefalopatija s „neuroserpin-body“ inkluzijama. Obiteljska encefalopatija s „neuroserpin-body“ inkluzijama je autosomno dominantno nasljedna bolest uzrokovana točkastom mutacijom gena SERPIN1, lociranom na kromosomu 3q26, koji kodira neuroserpin, inhibitor serinske proteinaze. Mutacija gena za neuroserpin odgovorna je za polimerizaciju i nakupljanje neuroserpina u neuronima kore velikog mozga i subkortikalnih jezgara. Histološkom analizom mozga nalaze se PAS pozitivna, na dijastazu rezistentna eozinofilna inkluzijska tjelešca - Collinsova tjelešca, koja se sastoje od neuroserpina.

Ovisno o mutaciji razlikuju se različiti stupnjevi instabilnosti neuroserpina. Tako pacijenti s mutacijom koja je zaslužna za visoki stupanj instabilnosti neuroserpina, imaju raniji početak bolesti, težu kliničku sliku i kraći očekivani životni vijek od onih pacijenata sa stabilnim oblicima neuroserpina (45). Dob u kojoj bolest započne je varijabilna (od prvog do petog desetljeća života), a u kliničkoj slici nalaze se progresivna frontalna demencija i mioklonizmi, a u pojedinih pacijenata generalizirani

rani epileptički napadaji, disartrijska, nistagmus i tremor (46).

ZAKLJUČAK

U današnje vrijeme, zahvaljujući velikom napretku neurofizioloških i neuroradioloških dijagnostičkih postupaka, terapijskih mogućnosti i mikrokirurških tehnika, epilepsija je postala bolest s velikom mogućnošću izlječenja i pozitivnim ozračjem. Međutim, još uvijek postoje pojedini epileptički sindromi, poglavito sindromi progresivne mioklone epilepije, kod kojih je glavni princip liječenja simptomatski i kod kojih palijativna skrb ima neizostavnu ulogu, poglavito u kasnijem tijeku bolesti.

Palijativna/hospicijska skrb nije ni karitativna niti profitabilna djelatnost, nego *osnovno ljudsko pravo*. Istu onu pozornost koju se obraća malom ljudskom biću koje ulazi u život, zajednica mora pružiti i onima koji život napuštaju.

LITERATURA

- World Health Organization. Palliative Care. The Solid Facts. Geneva: WHO, 2004.
- Jušić A, ur. Palijativna skrb u Hrvatskoj i svijetu. Sažeci i članci s Prvog kongresa palijativne skrbi Hrvatske 2006. i Petog simpozija hospicija i palijativne skrbi 2004. Zagreb: Tisak, 2004, 32-5.
- World Health Organization. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Geneva: WHO, 1990.
- Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford, England: Oxford University Press, 1998.
- Hajnšek S. Epilepsije - klasifikacija i klinička slika. Neurol Croat 2010; 59: 5-21.
- Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. Clin Genet 1979; 15: 382-98.
- Zupanc ML, Legros B. Progressive myoclonic epilepsy. Cerebellum 2004; 3: 156-71.
- Lehesjoki AE. Clinical features and genetics of Unverricht-Lundborg disease. Adv Neurol 2002; 89: 193-7.
- Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, Eriksson K, Vanninen R, Mervaala E. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. Epilepsia 2008; 49: 549-56.
- Eldridge R, Iivanainen M, Stern R, Koerber T, Wilder BJ. "Baltic" myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. Lancet 1983; 2: 838-42.
- Magauda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: longterm follow-up of 20 patients. Epilepsia 2006; 47: 860-6.
- Hajnšek S, Kovačević I, Petelin Ž. Epilepsija - terapijske smjernice. Neurol Croat 2010; 59: 35-62.
- Striano P, Zara F, Turnbull J *et al.* Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type: a case report. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4: 106-11.
- Chan EM, Omer S, Ahmed M *et al.* Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosans (Lafora disease). Evidence for a third locus. Neurology 2004; 63: 565-7.
- Minassian BA, Andrade DM, Ianzano L *et al.* Laforin is a cell and endoplasmic reticulum-associated protein tyrosine phosphatase. Ann Neurol 2001; 49: 271-5.
- Acharya JN, Satishchandra P, Asha T, Shankar SK. Lafora's disease in south India: a clinical electrophysiologic, and pathologic study. Epilepsia 1993; 34: 476-87.
- Yen C, Beydoun A, Drury I. Longitudinal EEG studies in a kindred with Lafora disease. Epilepsia 1991; 32: 895-9.
- Uvebrant P, Hagberg B. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses in Scandinavia: Epidemiology and Clinical Pictures Neuropediatrics 1997; 28: 6-8.
- Fearnley IM, Walker JE, Martinus RD *et al.* The sequence of the major protein stored in ovine ceroid lipofuscinosis is identical with that of the cyclohexylcarbodiimide-reactive proteolipid of mitochondrial ATP synthase. Biochem J 1990; 268: 751-8.
- Tynnelä J, Palmer DN, Baumann M, Haltia M. Storage of saposins A and D in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. FEBS Lett 1993; 330: 8-12.
- Sadzot B, Reznik M, Arrese-Estrada JE, Franck G. Familial Kufs' disease presenting as a progressive myoclonic epilepsy. J Neurol 2000; 247: 447-54.
- Berkovic SF, Carpenter S, Evans A *et al.* Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectroscopic and positron emission tomographic study. Brain 1989; 112: 1231-60.
- Topcu M, Tan H, Yalnizoglu D *et al.* Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid

- lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopathologic studies. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 1-10.
24. Sharp JD, Wheeler RB, Parker KA, Gardiner RM, Williams RE, Mole SE. Spectrum of CLN6 mutations in variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mutat* 2003; 22: 35-42.
 25. Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological features in human NCL. *Brain Pathol* 2004; 14: 61-9.
 26. Autti T, Raininko R, Santavuori P. Magnetic resonance techniques in neuronal ceroid lipofuscinoses and some other lysosomal diseases affecting the brain. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 519-24.
 27. Santavuori P, Lauronen L, Kirveskari E, Aberg L, Sainio K, Autti T. Neuronal ceroid lipofuscinoses in childhood. *Neurol Sci* 2000; 21: 835-41.
 28. Remes AM, Majamaa-Voltti K, Kärppä M *et al.* Prevalence of large-scale mitochondrial DNA deletions in an adult Finnish population. *Neurology* 2005; 64: 976-81.
 29. Shoffner JM, Lott MT, Lezza A, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation. *Cell* 1990; 61: 931-7.
 30. Santorelli FM, Mak SC, El-Schahawi M *et al.* Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial DNA tRNA^{Lys} gene (G8363A). *Am J Hum Genet* 1996; 58: 933-9.
 31. Bindoff LA, Desnuelle C, Birch-Machin MA *et al.* Multiple defects of the mitochondrial respiratory chain in a mitochondrial encephalopathy (MERRF): a clinical, biochemical and molecular study. *J Neurol Sci* 1991; 102: 17-24.
 32. Zupanc ML, Legros B. Progressive myoclonic epilepsy. *Cerebellum* 2004; 3: 156-71.
 33. Berkovic SF, Carpenter S, Evans A *et al.* Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). 1. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectroscopic and positron emission tomographic study. *Brain* 1989; 112: 1231-60.
 34. Matthews PM, Berkovic SF, Shoubbridge EA *et al.* In vivo magnetic resonance spectroscopy of brain and muscle in a type of mitochondrial encephalomyopathy (MERRF). *Ann Neurol* 1991; 29: 435-8.
 35. Mancuso M, Petrozzi L, Filosto M *et al.* MERRF syndrome without ragged-red fibers: the need for molecular diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 1058-60.
 36. Sato K, Kashihara K, Okada S *et al.* Does homozygosity advance the onset of dentatorubral-pallidoluysian atrophy? *Neurology* 1995; 45: 1934-6.
 37. Tsuchiya K, Oyanagi S, Arima K *et al.* Dentatorubropallidoluysian atrophy: clinicopathological study of dementia and involvement of the nucleus basalis of Meynert in seven autopsy cases. *Acta Neuropathol* 1998; 96: 502-8.
 38. Egawa K, Takahashi Y, Kubota Y *et al.* Electro-clinical features of epilepsy in patients with juvenile type dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Epilepsia* 2008; 49: 2041-9.
 39. Lowden JA, O'Brien JS. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1979; 31: 1-18.
 40. Seyrantepi V, Poupetova H, Froissart R, Zobot MT, Maire I, Pshezhetsky AV. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat* 2003; 22: 343-52.
 41. Sakazume Y, Tanaka M, Isobe I *et al.* A case of middle-aged onset sialidosis type I. *Clinical neurology* 2004; 44: 541-4.
 42. Kashtan CE, Nevins TE, Posalaky Z, Vernier RL, Fish AJ. Proteinuria in a child with sialidosis: Case report and histological studies. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 166-74.
 43. Oheda Y, Kotani M, Murata M *et al.* Elimination of abnormal sialylglycoproteins in fibroblasts with sialidosis and galactosialidosis by normal gene transfer and enzyme replacement. *Glycobiology* 2006; 16: 271-80.
 44. Badhwar A, Berkovic S, Dowling JP *et al.* Action myoclonus-renal failure syndrome: characterisation of a unique cerebro-renal disorder. *Brain* 2004; 127: 2173-82.
 45. Galliciotti G, Glatzel M, Kinter J *et al.* Accumulation of mutant neuroserpin precedes development of clinical symptoms in familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies. *Am J Pathol* 2007; 170: 1305-13.
 46. Takao M, Benson MD, Murrell JR *et al.* Neuroserpin mutation S52R causes neuroserpin accumulation in neurons and is associated with progressive myoclonus epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 1070-86.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sanja Hajnšek, dr. med. Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Kišpatićeva ul. 12, 10000 Zagreb, Hrvatska