

Pregledni članek / Review article

AVTOIMUNSKI ENCEFALITISI IN EPILEPSIJE

AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS AND EPILEPSY

N. Krajnc, M. Perković Benedik

*Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Vzroki encefalitisa so številni, vendar so izvidi obširnih preiskav ob iskanju morebitnih infekcijskih vzrokov pogosto negativni. Odkritje, da so vzroki encefalitisa neredko imunski, je spremenilo pristop k diagnostičiranju in zdravljenju teh bolezni. Izkazalo se je celo, da pestra klinična slika z raznolikimi simptomi, ki vključujejo tudi psihozo, katatonijo, motnje vedenja in spomina, epileptične napade, nenormalne gibe in motnje avtonomne regulacije, običajno zahteva multidisciplinarni pristop k zdravljenju. V prispevku podajamo pregled tistih oblik bolezni, ki se pogosteje pojavljajo v otroštvu in pri katerih je avtoimunska etiologija dokazana (npr. anti-N-metil-D-aspartat receptorski encefalitis, anti-NMDA-R) ali močno sumljiva (npr. Rasmussenov in limbični encefalitis ter sindrom opsoklonus-mioklonus). Predstavljamo tudi nekatere motnje, ki so verjetno imunsko posredovane, npr. nenadna debelost ob disfunkciji hipotalamusa, hipoventilaciji in avtonomni disregulaciji ter encefalopatija z vročino in epileptičnim statusom. Prepoznanje novih, imunsko posredovanih oblik encefalitisa je izjemno pomembno, saj se nekatere oblike bolezni zelo dobro odzivajo na imunsko zdravljenje.

Ključne besede: encefalitis, avtoimunski, otroci.

ABSTRACT

The causes of encephalitis are numerous, and extensive investigations for infectious agents and other aetiologies are often negative. The discovery that the causes are often immune-mediated has changed the approach to the diagnosis and treatment of these disorders.

Moreover, the broad spectrum of symptoms, including psychosis, catatonia, alterations in behaviour and memory, seizures, abnormal movements and autonomic dysregulation, usually requires a multidisciplinary treatment approach. This review focuses on several forms of encephalitis that occur in children, and for which an autoimmune aetiology has been demonstrated (e.g. anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, anti-NMDA-R) or is strongly suspected (e.g. Rasmussen encephalitis, limbic encephalitis, opsoclonus-myoclonus syndrome). The authors also review several disorders that may be immune-mediated, such as rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation and some encephalopathies with fever and status epilepticus. Recognition of new forms of immune-mediated encephalitis is important because some of these disorders are highly responsive to immunotherapy.

Key words: encephalitis, autoimmune, children.

UVOD

Encefalitis je vnetje možganskega tkiva, ki povzroči kvantitativno in/ali kvalitativno spremembo zavesti, epileptične napade ali žariščne nevrološke motnje, navadno pa ga spremljajo tudi znaki vnetja v likvorju in (ne vedno) nevroradiološke spremembe na magnetnoresonančnem (MRI) posnetku možganov.

Izsledki številnih epidemioloških kliničnih raziskav kažejo, da navadno ostane etiološko nepojasnjena več kot polovica primerov encefalitisa (1). V zadnjih letih so retrogradno pojasnili vzroke nekaterih do tedaj etiološko nepojasnjenih oblik encefalitisa, ki jih povzročajo avtoprotelesa proti nekaterim receptorjem in površinskim antigenom možganov. Tako so ugotovili, da se anti-NMDA-R encefalitis pojavlja relativno pogosto in je za akutnim diseminiranim encefalomyelitisom (ADEM) druga najpogostejša oblika imunskega encefalitisa (2).

AKUTNI DISEMINIRANI ENCEFALOMYELITIS

Akutni diseminirani encefalomyelitis (ADEM) predstavlja 10 % vseh primerov encefalitisa. Pojavlja se večinoma pri otrocih. Ima značilen dvofazni potek. Največkrat se pojavi po predhodni blagi virusni okužbi ali cepljenju. Z MRI ugotavljamo prizadeto belino, saj gre v osnovi za demielinizacijo, tako v možganih kot v hrbtenjači.

Po začetnih simptomih – vročini, glavobolu, bruhanju in anoreksiji – se hitro pojavijo motnje zavesti. Ugotavljamo tudi motnje vida, pareze in včasih tudi epileptične napade. Potek bolezni je praviloma enofazen, ponovni zagoni pa so redki. Do 10 % bolnikov kasneje v življenju zbolijo za multiplo sklerozo. Izvidi preiskav likvorja pokažejo blago povišane celice in beljakovine. V likvorju so pogosto prisotni oligoklonalni trakovi. Izvid elektroencefalografije (EEG) je encefalopatski z upočasnjeno osnovno aktivnostjo.

Končne diagnoze zaradi številnih diferencialno diagnostičnih možnosti ne moremo postaviti hitro, kar pomembno vpliva na odločitev o pričetku zdravljenja z visokimi odmerki kortikosteroidov. Izboljšanje

je največkrat popolno, lahko pa klinična slika vztraja dlje, predvsem pri bolnikih s hudimi motnjami zavesti.

ANTI-NMDA-R ENCEFALITIS

Anti-NMDA-R encefalitis je danes vodilni vzrok avtoimunskih encefalitisov pri otrocih in mladostnikih. Skoraj polovica bolnikov je mlajših od 18 let. Začetna faza pogosto poteka neopazno, lahko le z vročino, glavobolom in s simptomi blage virusne okužbe. Nekaj dni ali tednov kasneje se pojavijo psihiatrične in vedenjske spremembe, npr. strahovi, neobičajno (bizarno) vedenje ter paranoidne, grandiozne ali religiozne iluzije, pogosto z nespečnostjo, ki se stopnjujejo v motnje zavesti, epileptične napade, ekstrapiramidne motnje gibanja ter motnje dihanja in avtonomnih funkcij (3). Pri mlajših od 12 let najpogostejše opisujejo prav vedenjsko spremenjenost, epileptične napade in motnje gibanja (4). Avtonomne motnje so pri otrocih manj pogoste in se kažejo z inkontinenco, hipoventilacijo, tahikardijo, hipertenzijo in hipotermijo. Pri večini bolnikov se pojavijo tudi motnje spanja, največkrat nespečnost, lahko pa tudi hipersomnija.

Z MRI ugotovljene spremembe so prisotne pri največ tretjini otrok in navadno niso specifične ali povezane s simptomi. Nenormalnosti likvorja so prisotne v več kot 90 %, zlasti kot limfocitna pleocitoza, redkeje ugotavljamo povečane vrednosti beljakovin in prisotnost oligoklonalnih trakov. Pri bolnikih s sprva normalnimi izvidi likvorja lahko ob ponovni lumbalni punkciji dokažemo pleocitozo.

Posnetek EEG je nenormalen pri večini bolnikov in največkrat pokaže upočasnjeno osnovno aktivnost. Pri odraslih bolnikih opisujejo tudi pojav t. i. ekstremnih delta-krtack (kompleksi beta-delta), ki spominjajo na fiziološke delta-krtacke pri nedonošenčkih. Pri dveh tretjinah bolnikov so prisotni le elektrografski (klinično neopazni) napadi v času dolgotrajnega video-EEG snemanja (5).

Diagnozo potrdimo z dokazom protiteles NMDA-R v serumu in v likvorju. Raven protiteles v likvorju je ustrežnejši kazalnik kot raven protiteles v serumu (3, 6). Aktivacija komplementa je minimalna ali je

ni, kar pojasnjuje reverzibilnost hudih simptomov celo pri najtežje prizadetih bolnikih ali pri bolnikih s hudimi motnjami zavesti, ki vztrajajo več mesecev.

Pri več kot polovici mladih odraslih žensk ugotovljamo enostranski ali obojestranski teratom jajčnika. Pri otrocih se tumor pojavlja bistveno bolj redko, vendar presejalno vedno opravimo tudi MRI trebuha in medenice (7). Z odstranitvijo morebitnega tumorja in hitro uvedbo imunomodulatornega zdravljenja bistveno izboljšamo napoved izida bolezni.

Zdravljenje prve izbire obsega dajanje kortikosteroidov, intravenskih imunoglobulinov (IVIG) in plazmaferezo. Pri približno 30–40 % bolnikov omenjeni načini zdravljenja niso učinkoviti, zato pri teh bolnikih priporočajo tudi dajanje rituksimaba (monoklonsko protitelo) ali ciklofosfamida (citostatik) (8–10). Večina bolnikov z epilepsijo se odzove na zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili (PEZ), pogosto pa moramo začetno zdravljenje trdovratnega epileptičnega statusa, pridruženih motenj zavesti ali ekstrapiramidnega statusa izvajati v enoti za intenzivno terapijo.

Do 80 % bolnikov popolnoma okreva, čeprav lahko okrevanje traja tudi dve leti ali dlje (8). Pri 20 % bolnikov lahko nastopijo ponovni zagoni bolezni. Jasnih priporočil za kronično zdravljenje v teh primerih še nimamo. Prav psihiatrične in vedenjske težave, ki navadno trajajo najdlje, so pogost razlog ponovnih sprejemov v bolnišnico ali težav pri rehabilitaciji v ustanovah, ki imajo s takimi bolniki malo izkušenj. Zlasti pri teh bolnikih je pomembno dobro timsko sodelovanje strokovnjakov, ki podpirajo proces rehabilitacije in vključevanja v primarno okolje.

LIMBIČNI ENCEFALITIS

Limbični encefalitis je najpogostejši imunski encefalitis pri odraslih. Vnetni proces zajame limbični sistem, vključno z medialnimi deli senčnih režnjev, amigdalo in cingulatnim girusom (11). Sprva so ga opisovali kot paraneoplastični sindrom ob drobno-celičnem karcinomu pljuč. Najpogostejše je povezan s prisotnostjo protiteles proti levčinsko bogatem inaktivatorju glioma1 (LGI 1) in ni vedno v povezavi s paraneoplastičnim sindromom.

Za limbični encefalitis so značilni izguba kratkoročnega spomina, pojav epileptičnih napadov in pojav faciobrahialnih diskinezij. Faciobrahialne diskinezije so zlasti pogoste ob prisotnosti protiteles proti napetostnoodvisnim kalijevim kanalčkom (VGKC) (12). Z MRI pogosto ugotovimo edem in vnetje hipokampusov ter je v veliko pomoč pri postavitvi diagnoze.

Manj pogosti so limbični encefalitis v sklopu paraneoplastičnega sindroma s protitelesi proti znotrajceličnim antigenom (Hu, CRMP5, Ma2) ali površinskim antigenom (AMPA, GABA-B, mGluR5) (13–15). Poročil o otrocih in mladostnikih z limbičnim encefalitisom je malo (16). Zdravljenje je podobno kot pri anti-NMDA-R encefalitisu.

HASHIMOTOVA ENCEFALOPATIJA

Hashimotova encefalopatija je še vedno razmeroma kontroverzna entiteta. Slabo je namreč opredeljena kot sindrom in tudi imunološke ugotovitve so še vedno razmeroma nejasne. V angleški literaturi je opisanih približno 30 primerov bolezni pri otrocih. Pri skoraj polovici bolnikov ugotavljajo hipotireozo, pri ostalih pa normalno delovanje ščitnice. Redki so bolniki s hipertireozo (17–21).

Klinične spremembe niso specifične in se najpogostejše kažejo kot tremor, mioklonus, prehodna afazija, motnje vedenja in spanja, halucinacije, epileptični napadi in ataksija. Z MRI možganov lahko ugotavljamo difuzne nenormalnosti beline in obarvanje možganskih ovojnic, ki se večinoma izboljšajo po zdravljenju s kortikosteroidi.

Ugotavljamo tudi prisotnost protiteles proti antigenom ščitnice, ki pa so prisotna tudi pri 10 % zdravih oseb, tudi pri otrocih, pogosto v sklopu drugih imunskih encefalitisov (GABA-B, LGI 1 in NMDA-R). Zato prisotnost teh protiteles večkrat tolmačimo samo kot kazalnik splošnega avtoimunskega procesa in ne nevrološko specifičnega procesa.

RASMUSSENOV ENCEFALITIS

Za bolezen so značilni trdovratni žariščni epileptični napadi, kognitivni upad in žariščni nevrološki primanjkljaji, ki spremljajo postopno atrofijo možganske poloble (22). Najpogosteje se začne pri starosti 6–8 let, lahko tudi kasneje.

Etiologija ni pojasnjena; bolezen povezujemo s pojavom avtoprotiteles proti različnim receptorjem v možganih, vendar ugotovitve o tem niso enotne. Prisotna je infiltracija možganskega tkiva z limfociti T. MRI pokaže napredujočo atrofijo prizadete možganske poloble. Biopsije večinoma ne izvajamo, ker ne pomaga bistveno pri postavitvi diagnoze.

Zdravljenje z visokimi odmerki metilprednizolona in IVIG v začetni fazi lahko olajša simptome, kar podpira teorijo o avtoimunskem vzroku. Uporaba rituksimaba, takrolimusa in interferona alfa se ni izkazala za učinkovito.

Edina oblika učinkovitega zdravljenja je kirurška dekonekcija prizadete možganske poloble (funkcionalna hemisferotomija), saj prekine kontinuirane epileptične napade (23). Po posegu ostane večinoma že ob napredovanju bolezni izražena hemiplegija, ki pa se pri mlajšem otroku postopno popravi. Večinoma se popravi hoja, prizadete pa ostanejo finomotorične funkcije roke. Pridružena je hemianopsija, ob prizadetosti govorno dominantne možganske poloble pa tudi afazija. Pri mlajšem otroku ostaja možnost prenosa govornih funkcij v predhodno govorno nedominantno možgansko poloblo, zato je priporočljivo poseg opraviti čim prej.

DRUGI ENCEFALITISI S PRIDRUŽENO TRDOVRATNO EPILEPSIJO IN Z EPILEPTIČNIM STATUSOM

Z odkritjem na zdravljenje odzivnih avtoimunskih encefalitisov se je razmahnilo iskanje možnih avtoimunskih vzrokov tudi pri nekaterih trdovratnih oblikah epilepsije, kot je FIRES (angl. *fever-induced refractory epileptic encephalopathy syndrome*) ali DESC (angl. *devastating epilepsy of school-aged children*) (24, 25). Dvofazni klinični potek bolezni

daje vtis, da gre za povezanost s predhodnim sprožilcem avtoimunskega procesa, ki je največkrat blaga okužba. V likvorju pogosto najdemo oligoklonalne trakove ali serumska avtoprotitelesa, vendar ne vedno.

SINDROM OPSOKLONUS-MIOKLONUS

Sindrom opsoklonus-mioklonus se pojavlja pri otrocih in odraslih; pri otrocih navadno v prvih dveh letih starosti. Kaže se z razdražljivostjo, ataksijo, mioklonusom in tremorjem. Otroci prične padati, odklanja hojo, pojavljajo se težave z govorom in hitri kaotični gibi zrkel v različne smeri (opsoklonus), ki pa se lahko izrazijo šele kasneje v poteku bolezni in zato ob njihovem pojavu pogosto pomislimo na cerebelitis ali labirintitis (26). V polovici primerov je povezan z nevroblastomom (27, 28).

Odziv na zdravljenje je navadno hiter, a ne vedno popoln. Kljub izboljšanju opsoklonusa in mioklonusa vedenjske in kognitivne težave ter motnje pri govoru-jezikovnem izražanju in nespečnost pogosto vztrajajo. Ponovni zagoni se pojavljajo pri polovici bolnikov, navadno ob okužbah ali poskusu zniževanja odmerkov zdravil.

POZNA CENTRALNA HIPOVENTILACIJA Z DISFUNKCIJO HIPOTALAMUSA

Pozna centralna hipoventilacija z disfunkcijo hipotalamusa (angl. *rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation*, ROHHAD) se pojavlja se pri otrocih po 2.–4. letu starosti. Nastopi nenadno s pojavom hiperfagije in debelosti ter spremenjenega vedenja (dezinhibicija, impulzivnost, letargija, izbruh evforije in smeja, motnje koncentracije), ki jim sledita avtonomna disfunkcija (spremenjene zenične reakcije, motnje v uravnavanju telesne temperature, motnje peristaltike) in centralna hipoventilacija (29).

Drugi znaki disfunkcije hipotalamusa so: hiperprolaktinemija, hipernatremija zaradi adipsije, hipotireoza, hipersomnija ter pomanjkanje glukokortikoidov.

koidnega hormona, ravnega hormona in spolnih hormonov. Pogosto se pojavi ob spremljajočem tumorju nevralnega grebena (nevroblastom, gangli-
onevrom, ganglionevroblastom) (30).

Zaradi podobnosti s sindromom centralne hipoven-
tilacije (Ondinin sindrom), ki je povezan z mutacijo
gena *PHOX2B*, in zaradi pojava iste motnje pri so-
rojencih iščejo predvsem v smeri možnih genetskih
vzrokov bolezni, ki pa jih doslej še niso potrdili.
Hipotezo o avtoimunskem ali paraneoplastičnem
dogajanju podpira močna povezanost s tumorji.

Zdravljenje z IVIG ugodno vpliva na vedenjske
spremembe in adipsijo, ne pa tudi na endokrinolo-
ško disfunkcijo. Četrtna bolnikov umre zaradi cen-
tralne hipoven-tilacije.

ZAKLJUČEK

Iskanje etiologije encefalitisa je diagnostično iz-
jemno zahtevno, zato se praviloma najprej usme-
rimo v iskanje infekcijskih vzrokov. Na možnost
avtoimunske etiologije navadno pomislimo šele
po izključitvi infekcijskih vzrokov. Pestra klinična
slika z raznolikim naborom možnih simptomov je
dodaten dejavnik, da bolezen navadno prepoznamo
razmeroma pozno. Diagnosticiranje otežuje tudi od-
sotnost specifičnega biološkega označevalca. Kljub
naštetemu je zgodnje prepoznanje imunsko posre-
dovanih encefalitisov izjemno pomembno, saj se
nekateri odlično odzivajo na imunsko zdravljenje.

LITERATURA

1. Gable MS, Gavalí S, Radner A et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1421–9.
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835–44.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 1091–8.
4. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Clinical Features, Treatment and outcome of 500 patients with anti-NMDA receptor encephalitis [abstract]. *Neurology* 2012; 78: PL01.001.
5. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. “Extreme delta brush”: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79(11): 1094–100.
6. Pruss H, Dalmau J, Harms L et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010; 75: 1735–9.
7. Florance NR, Davis RL, Lam C et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009; 66: 11–8.
8. Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology* 2008; 71: 1921–3.
9. Wong-Kissel LC, Ji T, Renaud DL et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2010; 74: 1550–1.
10. Kashyape P, Taylor E, Ng J, Krishnakumar D, Kirkham F, Whitney A. Successful treatment of two paediatric cases of anti-NMDA receptor encephalitis with cyclophosphamide: the need for early aggressive immunotherapy in tumour negative paediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 74–8.
11. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123(7): 1481–94.
12. Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261–71.
13. Lai M, Hughes EG, Peng X et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424–34.
14. Lancaster E, Lai M, Peng X et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67–76.

15. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1698–701.
16. Haberlandt E, Bast T, Ebner A et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2011; 96: 186–91.
17. Alink J, de Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr* 2008; 97: 451–3.
18. Berger I, Castiel Y, Dor T. Paediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment-unusual case report and review of the literature. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1903–5.
19. Bektas O, Yilmaz A, Kendirli T, Siklar Z, Deda G. Hashimoto encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 132–5.
20. Castro-Gago M, Gomez-Lado C, Maneiro-Freire M, Eiris-Punal J, Bravo-Mata M. Hashimoto encephalopathy in a preschool girl. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 143–6.
21. Hoffmann F, Reiter K, Kluger G et al. Seizures, psychosis and coma: severe course of hashimoto encephalopathy in a six-year-old girl. *Neuropediatrics* 2007; 38: 197–9.
22. Bien CG, Granata T, Antozzi C et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005; 128(3): 454–71.
23. Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res* 2009; 86: 101–12.
24. van Baalen A, Stephani U, Kluger G, Hausler M, Dulac O. FIRES: febrile infection responsive epileptic (FIRE) encephalopathies of school age. *Brain Dev* 2009; 31: 91–3.
25. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006; 69: 67–79.
26. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs* 2005; 22: 8–19.
27. Antunes NL, Khakoo Y, Matthay KK et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 315–20.
28. Blaes F, Fuhlhuber V, Korfei M et al. Surface-binding autoanti-bodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58: 313–7.
29. Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics* 2007; 120: 179–88.
30. Bougneres P, Pantalone L, Linglart A, Rothenbuhler A, Le SC. Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypo-ventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3971–80.

Kontakna oseba / Contact person:

Asist. Natalija Krajnc, dr. med., vodja Centra za epilepsije otrok in mladostnikov
 Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva 20
 1525 Ljubljana
 telefon: 01 522 9249
 e-pošta: natalija.krajnc@mf.uni-lj.si