

Pyridoxin-dependentní epilepsie – nové trendy v diagnostice a terapii

MUDr. Štefania Rusnáková¹, RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.², Mgr. Eva Jansová, Ph.D.², Mgr. Pavla Šultesová², MUDr. Lia Elstnerová³, doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.⁴, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.¹

¹Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsii, Brno

²Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické kliniky LF MU a FN, Brno

³Pediatrická klinika, Neonatologické oddělení, LF MU a FN, Brno

⁴Masarykův onkologický ústav, Brno

Pyridoxin-dependentní epilepsie je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které se prenatálně, neonatálně a v časném dětství do 3 let projevuje farmakorezistentními epileptickými záchvaty. Jde o dědičné poruchy metabolismu pyridoxinu asociované s mutacemi v genech ALDH7A1 nebo ALDH4A1. Podobným onemocněním je pyridoxal-fosfát dependentní epilepsie (neonatální epileptická encefalopatie) podmíněná mutacemi v PNPO genu. Pyridoxin-dependentní epilepsie jsou úspěšně léčitelné vysokými dávkami pyridoxinu. Pyridoxal-fosfát dependentní epilepsie jsou na terapii pyridoxinem refrakterní, ale reagují na léčbu pyridoxal-fosfátem. Diagnostika obou jednotek je založena na genetickém a biochemickém vyšetření.

Klíčová slova: pyridoxin, pyridoxal-fosfát, pyridoxin-dependentní epilepsie, neonatální epileptická encefalopatie.

Pyridoxine-dependent epilepsy – new trends in diagnosis and treatment

Pyridoxine dependent epilepsy is a rare autosomal recessive hereditary disorder causing a severe intractable epileptic seizures presenting typically in prenatal and neonatal period, rarely in early infancy (age up to 3 years). Pyridoxine dependent epilepsy, caused by metabolic disturbance of pyridoxine, is associated with mutations in ALDH7A1 or ALDH4A1 gene. Similar condition, pyridoxal-phosphate dependent epilepsy (also called neonatal epileptic encephalopathy), is caused by mutations in PNPO gene. Pyridoxine dependent epilepsy is successfully treatable using high doses of pyridoxine. Neonatal epileptic encephalopathy is refractory to pyridoxine administration, however responses to treatment with pyridoxal-phosphate. The diagnosis of both pyridoxine dependent epilepsy and neonatal epileptic encephalopathy is based on biochemical and genetic examinations.

Key words: pyridoxine, pyridoxal-phosphate, pyridoxine-dependent epilepsy, pyridoxal-phosphate dependent epilepsy.

Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 327–330

Seznam zkratk

α-AASA – semialdehyd kyseliny α-aminoadipové

AADC deficiencie = aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency; deficiencie dekarboxylázy aromatických aminokyselin

AEDs – antiepileptic drugs; antiepileptika

ALDH4A1 gen – aldehyde dehydrogenase 4 family, member A1

ALDH7A1 gen – aldehyde dehydrogenase 7 family, member A1

CSF – cerebrospinal fluid (likvor)

EDTA zkumavka – zkumavka s antikoagulantem

GABA – kyselina γ-aminomáselná

HVA – homovanillic acid; kyselina homovanilová

NEE – neonatal epileptic encephalopathy; novorozenecká epileptická encefalopatie

PDE – pyridoxine-dependent epilepsy; pyridoxin-dependentní epilepsie

PDS – pyridoxine-dependent seizures; pyridoxin-dependentní záchvaty

PLP – pyridoxal 5'-phosphate (pyridoxalfosfát)

PNPO – pyridox (am) ine 5'-fosfát oxidáza

PNPO gen – pyridoxamine 5-prime-phosphate oxidase

P5C – pyrrolin-5-karboxylát

P6C – piperidin-6-karboxylát

VLA – vanillactate acid; kyselina vanilactová

3-MT – 3-methoxytyrosine; 3-metoxytyrozín

5-HIAA – 5-hydroxyindoleacetic acid; kyselina 5-hydroxyindolactová

Úvod

Pyridoxin-dependentní záchvaty (PDS) jsou refrakterní epileptické záchvaty s výskytem v prenatálním a neonatálním období, nebo v časném dětství, které neodpovídají na léčbu běžnými antiepileptiky, ale mohou být úspěšně léčeny pyridoxinem (Bennett et al., 2008). Epilepsie způsobené poruchou metabolismu pyridoxinu rozdělujeme na epilepsie pyridoxin dependentní a pyridoxal-fosfát dependentní (neonatální epileptická encefalopatie). Pyridoxin dependentní epilepsie je úspěšně léčitelná vysokými dávkami pyridoxinu. Neonatální epileptická encefalopatie je

refrakterní k terapii pyridoxinem, ale odpovídá na terapii pyridoxal-fosfátem. Pro diagnostiku pyridoxin dependentních záchvatů je nutné biochemické a genetické vyšetření. Původně se předpokládala incidence 1:700 000. V posledních letech, v souvislosti se zlepšující se diagnostikou, se incidence PDS uvádí v rozmezí 1:276 000–1:100 000.

Historie

PDS byly poprvé popsány v roce 1956 (Hunt et al., 1956) jako zřídka autozomálně-recesivně dědičné onemocnění novorozenců a malých dětí. Do roku 1964 bylo celosvětově zaznamenáno 16 případů. V roce 1967 český autor MUDr. Bejšovec popsal případ 3 sourozenců postižených PDS, u kterých se objevily záchvaty již intrauterinně. Jelikož tehdy nebyla známa příčina onemocnění, dvě z těchto dětí zemřely v průběhu status epilepticus – první ve věku sedmi týdnů a druhé den po porodu. Dítě z třetí gravidity přežilo díky včasnému zahájení terapie pyridoxinem. U všech těchto dětí matka od 7. měsíce gravidity pociťovala

abnormní trhavé pohyby plodu v trvání 4–5 minut, které se objevovaly v nepravidelných intervalech několikrát denně, zřídka i v noci. Bezprostředně po porodu byla u prvních dvou dětí pozorována zvýšená iritabilita a agitovanost, výrazně akcentovaný Moorův reflex a generalizovaný tremor. Během následujících hodin docházelo k postupné progresi těchto příznaků a rozvoji záchvatů, které se projevovaly nystagmem, opsoklonem, klonickými nebo tonicko-klonickými křečemi (obvykle v počátku unilaterálními nebo stranově alternujícími se sekundární generalizací), myokloniemi v obličejí a na horních končetinách. Po záchvatech následovala atonie. V průběhu třetí gravidity byl matce podáván Pyridoxin v dávce 90 mg denně jako terapeutický test. Po dvou dnech došlo k vymizení nepříjemných trhavých pohybů plodu. Při jejich recidivě byla dávka pyridoxinu zvýšena na 110 mg denně. Následně již gravidita probíhala bez komplikací, dítě bylo porozeno v termínu a spontánně. Po porodu se u dítěte objevily příznaky zvýšené iritability kombinované s tremorem, proto byla časné zahájena terapie Pyridoxinem v dávce 25 mg denně. Příznaky postupně vymizely a od 4. dne bylo dítě zcela v pořádku. Toto sdělení je prvním popisem intrauterinních záchvatů způsobených poruchou metabolismu pyridoxinu (Bejšovec, Kulenda a Ponča, 1967).

Pyridoxin a jeho funkce v organismu

Pyridoxin (vitamin B6) a jeho 3 komponenty (pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin) se v organismu transformuje na aktivní formy (pyridoxinfosfát, pyridoxalfosfát, pyridoxaminfosfát) prostřednictvím enzymu pyridox (am) ine 5'-fosfát oxidázy (PNPO) – schéma 2 (Gospe, 2006). Pyridoxalfosfát je významným kofaktorem enzymů, které katalyzují asi 100 biochemických reakcí, jako je např. syntéza a transaminace aminokyselin. Z hlediska PDS má význam zejména jako kofaktor enzymu glutamát-dekarboxylázy, který zabezpečuje přeměnu excitačního neurotransmiteru kyseliny glutamové na kyselinu γ -aminomáselnou (GABA). Tato aminokyselina je hlavním inhibičním neurotransmiterem CNS (Parish et al., 2008).

Klinický obraz

PDS se v typickém případě projevují jako paroxysmy generalizovaných tonicko-klonických křečí, často prolongovaných, výjimkou není rozvoj status epilepticus. Vzácněji jsou popisovány paroxysmy atonické, myoklonické a infantilní spazmy. K přidruženým příznakům

patří psychomotorická retardace, retardace expresivní složky řeči, iritabilita, obstrukční gastrointestinální příznaky a respirační distress syndrom.

Z klinického hlediska lze odlišit dvě formy PDS:

- **klasickou formu PDS**
- **atypickou formu PDS**

Klasická forma PDS

V „klasickém“ případě se pyridoxin-dependentní záchvaty objevují již v prvních hodinách po narození. Anamnesticky lze v některých případech zjistit i intrauterinní výskyt záchvatů od 5. měsíce gestace (vnímání klonických trhavých pohybů plodu v trvání 5–15 minut). Intrauterinní PDS často vedou k hypoxii plodu, což v perinatálním období může vést k chybné diagnóze post-hypoxických křečí. Typickým znakem je rezistence na terapii běžnými AEDs a rychlá odpověď na parenterální podání pyridoxinu (intravenózně nebo intramuskulárně; Parish et al., 2008).

Atypická forma PDS

V „atypickém“ případě se pyridoxinová dependence projeví později, většinou kolem 18 měsíců věku (vzácněji až kolem 3 let věku). V neonatálním období diagnostiku komplikuje pozitivní efekt AEDs (nejčastěji fenobarbitalu), který se však postupně vytrácí. Pyridoxinový test provedený v tomto období bývá obvykle negativní. U dětí s refrakterními záchvaty do 18 měsíců (resp. až do 3 let věku) je proto vždy potřeba myslet na PDS a pyridoxinový test zopakovat (Parish et al., 2008).

Kritéria pyridoxinové dependence (Gospe, 2006; Parish et al., 2008; Plecko et al., 2007):

- pozitivní pyridoxinový test – přerušení záchvatu po parenterálním podání pyridoxinu
- kompletní kontrola nad záchvaty při monoterapii pyridoxinem
- recidiva záchvatu po vysazení pyridoxinu
- rezistence na AEDs
- intrauterinní nebo časné novorozenecké záchvaty
- pozitivní rodinná anamnéza

Patofyziologie

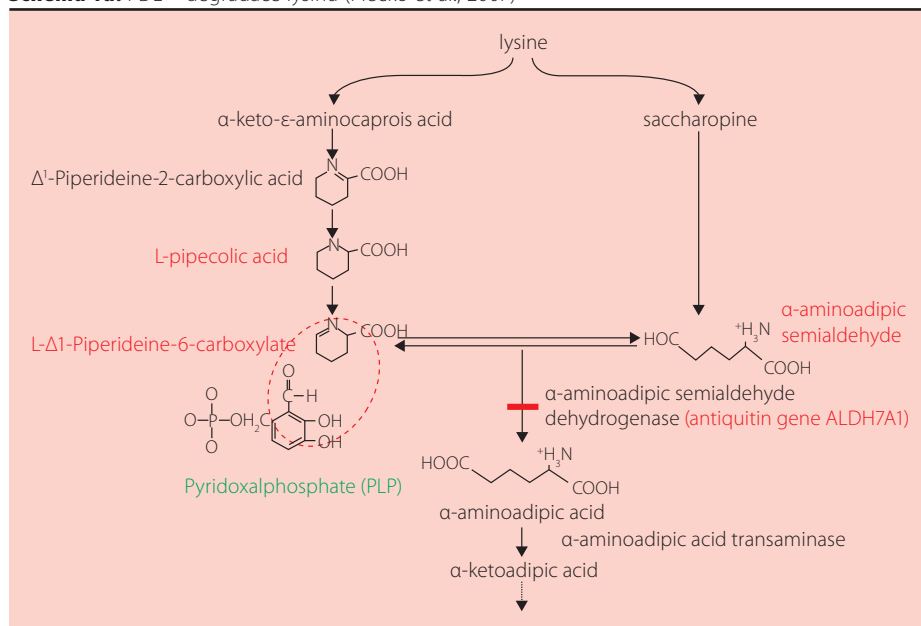
Z patofyziologického hlediska lze epilepsie způsobené poruchou metabolismu pyridoxinu rozdělit na dvě podskupiny:

- **pyridoxin dependentní epilepsie**
- **pyridoxal-fosfát dependentní epilepsie**

Pyridoxin dependentní epilepsie (PDE)

jsou podmíněné defektem enzymu α -AASA dehydrogenázy (semialdehyd kyseliny α -aminoadipové), který je způsoben mutacemi v genu ALDH7A1/antiquitin. α -AASA dehydrogenáza se zúčastňuje degradace lysinu (odbourává P6C (piperidin-6-karboxylát) na kyselinu α -aminoadipovou; schéma 1a). Podtypem PDE je hyperprolinémie typu II, podmíněná defektem v enzymu pyrrolin-5-karboxylát dehydrogenáza, který zabezpečuje konverzi P5C (pyrrolin-5-karboxylát) na glutamát (schéma 1b). Hyperprolinémie typu II je způsobena mutacemi v genu ALDH4A1. Chybná degradace lysinu/prolinu vede ke kumulaci meziproduktů metabolických drah, které následně inaktivu-

Schéma 1a. PDE – degradace lysinu (Plecko et al., 2007)



jí pyridoxal-fosfát. PDE je proto úspěšně léčitel-ná vysokými dávkami pyridoxinu.

Pyridoxal-fosfát dependentní epilepsie (neonatální epileptická encefalopatie, NEE) je podmíněná defektem enzymu pyridox (am) ine 5'-fosfát oxidázy, který konvertuje neaktivní for-mu vitamínu B6 (pyridoxin, pyridoxal, pyridoxa-min) na jeho aktivní formu (pyridoxinfosfát, pyri-doxalfosfát, pyridoxaminfosfát) (schéma 2). NEE je způsobená mutacemi v genu PNPO (Khayat et al., 2008; Mills et al., 2005; Bagci et al., 2008).

Diagnostika

V diagnostice PDS se uplatňuje anamnéza, klinické vyšetření, elektroencefalografie, zobra-zovací metody (CT, MR mozku), biochemické a genetické vyšetření.

Paraklinické vyšetřovací metody – elektrofyziologie

Elektroencefalografie (EEG) je bez specifického korelátu pro PDS. Iktálně nacházíme většinou vyso-kovoltážní bilaterálně synchronní komplexy hrot-pomalá vlna s frekvencí 1–4Hz. Interiktálně je často přítomné difúzní zpomalení základní aktivity.

Paraklinické vyšetřovací metody – CT, MR mozku

U pacientů postižených PDS byly zjištěny určité asociace: atrofie šedé a bílé hmoty, hydro-cefalus nejasné geneze, dysgeneze/ageneze corpus callosum, leukoencefalopatie.

Genetické a biochemické vyšetření

Přehled genů, jejichž mutace jsou asoci-ovány s poruchami metabolismu pyridoxinu a biochemických markerů spojených s danými poruchami uvádí tabulka 2 (Baxter, 2003; Farrant et al., 2001; Gospe, 2006; Plecko et al., 2007).

Molekulárně genetická analýza těchto 3 genů je v rámci ČR dostupná jen ve Fakultní nemocnici Brno a byla zahájena v květnu 2009. Centrum mo-lekulární biologie a genové terapie ve spolupráci s Klinikou dětské neurologie FN Brno nabízí nově možnost genetického vyšetření PDS. K vyšetření je potřeba odebrat 5 ml krve do EDTA, žádanku a informovaný souhlas najdete na našich webo-vých stránkách <http://www.fnbrno.cz/article.asp?nArticleID=2064&nLanguageID=1>.

Do budoucna plánujeme zavést i bioche-mickou diagnostiku PDS (stanovení biochemic-kých markerů v krvi, moči a likvoru).

Terapie a její rizika

Pyridoxin dependentní epilepsie je úspěšně léčitelná vysokými dávkami pyridoxinu (Parish

et al., 2008). V literatuře není jednoznačné do-poručení pro dávkování pyridoxinu – pohybuje se v širokém rozmezí 2–300 mg/den (Parish et al., 2008). Dávky pyridoxinu je proto nutno určovat individuálně. Optimální je takové dávkování, při kterém jsou už pod kontrolou epileptické záchvaty, a současně ještě nejsou vyjádřeny nežádoucí účinky pyridoxinu u konkrétního

pacienta (Parish et al., 2008). Neonatální epilep-tické encefalopatie je pyridoxin-refraktérní, ale odpovídá na terapii pyridoxal-fosfátem (Kuo and Wang, 2002).

U pacientů užívajících dlouhodobě vysoké dávky vitamínu B6 byly jako nežádoucí účinky léčby popsány polyneuropatie, poruchy citlivos-ti, ataxie a titubace (Parish et al., 2008). V přípa-

Schéma 1b. PDE – degradace prolinu (Farrant et al., 2001)

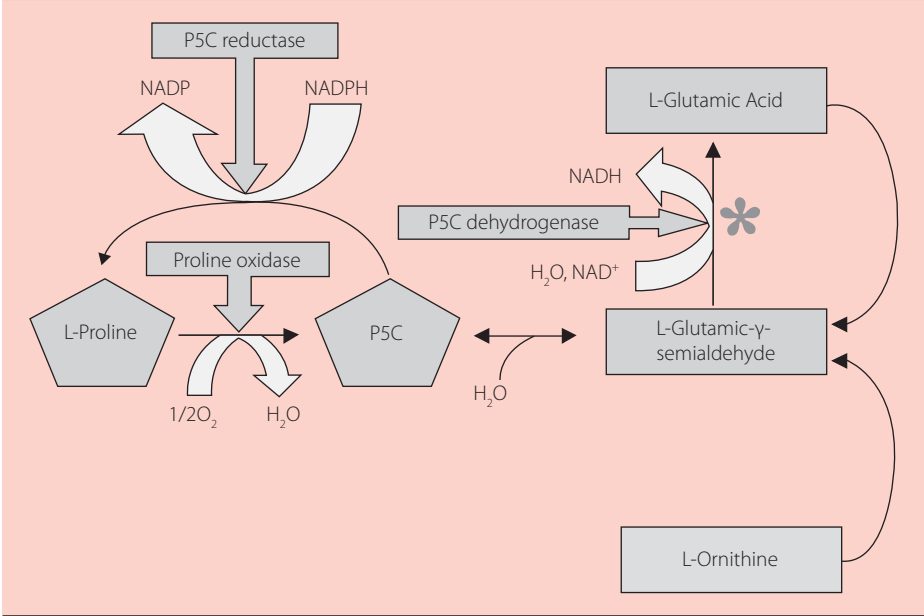
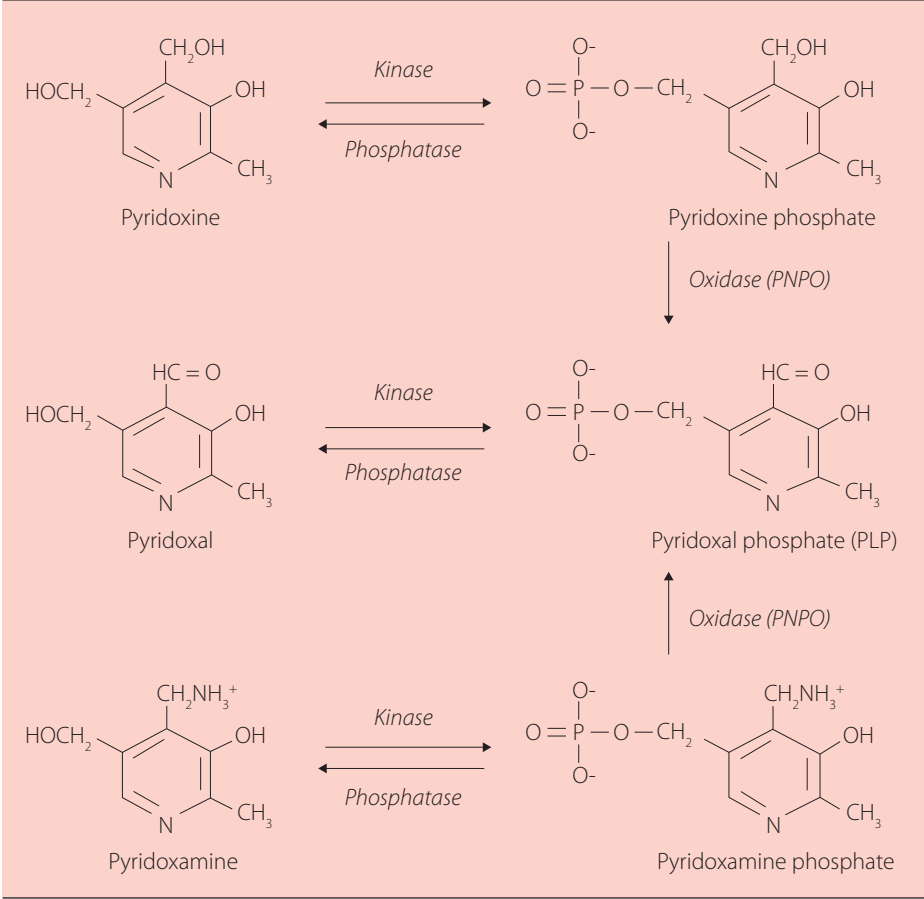


Schéma 2. Konverze neaktivní formy vitamínu B6 na jeho aktivní formu (Gospe, 2006)



Tabulka 1. Porovnání klinických a biochemických znaků PDE a NEE (Hoffmann et al., 2007)

Typ epilepsie	PDE	NEE
Gravidita	normální, event. intrauterinní záchvaty	často fetal distress syndrom
Prenatální záchvaty	Ano	Ano
Prematurita	zřídka	často
Apgar skóre	normální	nízké
Perinatální komplikace	zřídka, mírné	časté příznaky asfyxie
Laktát (krev, CSF)	normální	elevace
Aminokyseliny (krev, CSF)	normální	elevace glycinu, treoninu
Pseudo-AACD deficeience*	ne	častá
Kyselina pipekolová (krev, likvor)	elevace	normální
Semialdehyd kyseliny α-aminoadipové	elevace	normální

*AACD deficeience = aromatic L-amino acid decarboxylase deficeience

Tabulka 2. Genetické a biochemické vyšetření

Typ poruchy	Genetika – mutace v genu	Biochemie – markery (krev, moč, CSF)
PDE: defekt α-AASA dehydrogenázy	ALDH7A1/antiquitin gen	↑ AASA, ↑ kyselina pipekolová (krev, CSF)
PDE: defekt 5PC dehydrogenázy	ALDH4A1 gen	↑↑ prolin, ↑P5C (krev, moč, CSF) ↑ hydroxyprolin, glycin (moč)
NEE: defekt PNPO	PNPO gen	↑HVA ↑5-HIAA ↑3-MT ↑PLP (CSF) ↑ VLA (moč) spektrum aminokyselin (plasma)

dě bolusového parenterálního podání vysoké dávky pyridoxinu může dojít k útlumu kardiopulsačních a neurologických funkcí se závažnými následky (bradykardie, apnoe, hypotonie) (Parish et al., 2008). Doporučená bezpečná dávka pyridoxinu u dětí je 100 mg/den, kterou v případě nedostatečného efektu navyšujeme. Cílem u každého pacienta je nejnižší možná účinná dávka.

Pyridoxal-fosfát by měl být lékem volby u dětí s PDS nereagujícími na léčbu pyridoxinem (Kuo and Wang, 2002).

Závěr

Hlavním smyslem diagnostiky PDE a NEE je možnost kauzální léčby, která významně snižuje morbiditu a mortalitu pacientů posti-

žených tímto onemocněním. Předpokládáme, že v České republice se jedná o značně poddiagnostikované onemocnění a že jeho incidence bude narůstat.

Literatura

1. Bagci S, Zschocke J, Hoffmann GF, Bast T, Klepper J, Müller A, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93(2): 151–152.

2. Baxter P. Pyridoxine-dependent seizures: a clinical and biochemical conundrum. Biochim Biophys Acta 2003; 1647(1–2): 36–41.

3. Bejšovec M, Kulenda Z, Ponča E. Familial Intrauterine Convulsions in Pyridoxine Dependency. Arch Dis Child 1967; 42 (222): 201–207.

4. Bennett CL, Chen Y, Hahn S, Glass IA, Gospe SM. Prevalence of ALDH7A1 mutations in 18 North American pyridoxine-dependent seizure (PDS) patients. Epilepsia 2008; 50(5): 1167–1175.

5. Farrant RD, Walker V, Mills GA, Mellor JM, Langley GJ. Pyridoxal Phosphate De-activation by Pyrroline-5-carboxylic Acid. Increased risk of vitamin B6 deficiency and seizures in hyperprolinemia type II. J Biol Chem 2001; 276(18): 15107–15116.

6. Gospe SM. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol 2006; 19(2): 148–153.

7. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, Wagner N, Strehl H, Bagci S, Franz AR, Mills PB, Clayton PT, Baumgartner MR, Steinmann B, Bast T, Wolf NI, Zschocke J. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. J Inherit Metab Dis 2007; 30(1): 96–99.

8. Hunt AD, Stokes J, McCrory WW, Stroud HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. Paediatrics 1954; 13(2): 140–145.

9. Khayat M, Korman SH, Frankel P, Weintraub Z, Hershckowitz S, Sheffer VF, Elisha MB, Wevers RA, Falik-Zaccai TC. PNPO deficiency: An under diagnosed inborn error of pyridoxine metabolism. Mol Genet Metab 2008; 94(4): 431–434.

10. Kuo MF, Wang HS. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. Paediatr Neurol 2002; 26(2): 146–147.

11. Parish A, Nissen MD, O'Neil C, Wilcox JA. Vitamin B-6 Dependency Syndromes. eMedicine Paediatrics 2008.

12. Plecko B, Paul K, Paschke E, Stoeckler-Ipsiroglu S, Struys E, Jakobs C, Hartmann H, Luecke T, Capua M, Korenke C, Hikel C, Reutershahn E, Freilinger M, Baumeister F, Bosch F, Erwa W. Biochemical and Molecular Characterization of 18 Patients With Pyridoxine-Dependent Epilepsy and Mutations of the Antiquitin (ALDH7A1) Gene. Hum Mutat 2007; 28(1): 19–26.

13. Mills PB, Surtees RAH, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, Heales SJR, Briddon A, Scheimberg I, Hoffmann GF, Zschocke J, Clayton PT. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. Hum Mol Genet, 2005; 14(8): 1077–1086.

MUDr. Štefania Rusnáková

Klinika dětské neurologie LF MU a FN
Černopolní 9, 656 91 Brno
stefania.rusnakova@fnusa.cz

