Drgawki pirydoksynozależne – aktualna diagnostyka i leczenie

Current diagnosis and treatment of pyridoxine dependent epilepsy due to antiquitin deficiency

Dorota Wesół-Kucharska, Dariusz Rokicki

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

DOI: 10.20966/chn.2016.51.385

STRESZCZENIE

Drgawki pirydoksynozależne (*pyridoxine-dependent epilepsy* – PDE) to rzadko występująca encefalopatia padaczkowa uwarunkowana autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się uporczywymi, nawracającymi drgawkami u noworodków i niemowląt, nieodpowiadającymi na standardowe leczenie przeciwpadaczkowe, a ustępującymi przy podaży terapeutycznych dawek witaminy B₆ (pirydoksyny). Najczęstszą przyczyną PDE jest deficyt ALDH7A1 (antykwininy) – enzymu biorącego udział w przemianie lizyny, który prowadzi do nagromadzenia w płynach ustrojowych (w tym także w płynie mózgowo-rdzeniowym) szkodliwych metabolitów, które inaktywują aktywną postać witaminy B₆. Podaż leczniczych dawek pirydoksyny w większości przypadków pozwala opanować drgawki, a dodatkowo wprowadzenie diety ubogolizynowej i/lub suplementacja argininy prawdopodobnie poprawia rokowanie co do rozwoju intelektualnego pacjentów.

Słowa kluczowe: drgawki pirydoksynozależne, ALDH7A1, witamina B₆, dieta ubogolizynowa, arginina

ABSTRACT

Pyridoxine-dependent epilepsy (PDE) is a rare autosomal recessive epileptic encephalopathy. It is characterized by persistent, recurrent seizures in newborns and infants resistant to conventional antiepileptic drugs but responsive to pharmacological dosages of vitamin B₆ (pyridoxine). The most common cause of PDE is the deficit of ALDH7A1 (antiquitin) – an enzyme involved in the lysine degradation pathway which leads to the accumulation of harmful metabolites in body fluids (including the cerebrospinal fluid CSF) which inactivate the pyridoxal phosphate. Vitamin B₆ supplementation enables control seizures, in addition the introduction of lysine-restricted diet and / or arginine fortification is likely to improve the prognosis for the intellectual development.

Key words: Pyridoxine-dependent epilepsy, ALDH7A1, vitamin B₆, lysine-restricted diet arginine

WSTĘP

Drgawki pirydoksynozależne (*pyridoxine-dependent epilepsy* – PDE) (MIM #266100) to rodzaj encefalopatii padaczkowej uwarunkowany genetycznie (autosomalnie recesywnie). Najważniejszą cechą kliniczną PDE są uporczywe drgawki, często również nawracające stany padaczkowe, które nie ustępują po włączeniu klasycznych leków przeciwpadaczkowych, a wyraźną redukcję napadów, często wręcz całkowite ich ustąpienie, obserwuje się po podaży leczniczych dawek witaminy B₆ – pirydoksyny [1, 2].

Najczęstszą przyczyną PDE jest mutacja w genie *ALDH7A1* kodującym dehydrogenazę semialdehydu α -aminoadypinowego – ALDH7A1. Enzym ten bierze udział w przemianie lizyny, a jego deficyt prowadzi do kumulacji w organizmie szkodliwych metabolitów: semialdehydu kwasu α -aminoadypinowego (α -AASA), piperydyno-6-karboksylanu (P6C) i kwasu pipekolowego (PA), które unieczynnają fosforan pirydoksalu (PLP) – aktywną formę witaminy B₆ (patrz ryc. 1) [3].

Jest to zauważalne szczególnie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [stężenie fosforanu pirydoksalu w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) jest zdecydowanie mniejsze u osób z PDE]. Podobną chemiczną inaktywację

pirydoksyny obserwuje się w hiperprolinemii typu 2 oraz podczas leczenia izonizaydem [4].

Fosforan pirydoksalu (PLP) jest kofaktorem wielu reakcji enzymatycznych – przypisuje mu się udział w co najmniej 140 reakcjach biochemicznych zachodzących w organizmie człowieka. Uczestniczy m.in. w szlakach metabolicznych transaminacji i dekarboksylacji neurotransmiterów (kwasu γ -aminomasłowego (GABA), dopaminy, serotoniny), odgrywa rolę w fosforylacji glikogenu w wątrobie, nerkach, OUN, moduluje aktywację hormonów steroidowych, bierze udział w ekspresji wielu genów [3].

PDE jest rzadką chorobą, ale częstość jej występowania nie jest dokładnie poznana. W Danii szacuje się, że występuje u 1:400 000 urodzeń, zaś w Wielkiej Brytanii – 1:600 000. W Niemczech, gdzie wszystkie noworodki i niemowlęta z trudnymi do opanowania drgawkami otrzymują leczenie witaminą B₆, ocenia się, iż drgawki pirydoksynozależne występują z częstością 1:20 000 [3]. W badaniach klinicznych wykazano, iż 7,4 % dzieci < 3. roku życia z opornymi (trudnymi do opanowania) drgawkami odpowiedziało na pirydoksynę [5]. Pierwszy przypadek PDE został opisany w 1954 roku, a do tej pory przedstawiono

Rycina 1. Schemat przemiany lizyny. Metabolizm lizyny przebiega dwutorowo: poprzez sacharopinę w wątrobie i fibroblastach (dominująca droga) oraz przez kwas pipekolowy (głównie w OUN). Brak aktywności ALDH7A1 prowadzi do kumulacji α-AASA, PA oraz P6C. P6C unieczynnia fosforan pirydoksalu [6]

Figure 1. Diagram of lysine metabolism. Pathway of lysine occurs in two ways: through sacharopin in the liver and fibroblasts (predominant pathway) and the pipecolic acid (mainly in the CNS). No ALDH7A1 activity leads to the accumulation of α-AASA, PA and P6C. P6C inactivates pyridoxal-phosphate [6]

ponad 260 pacjentów [6–8]. W Polsce opisano jeden przypadek pacjentki z potwierdzonym molekularnie PDE [9].

Gen *ALDH7A1* (odkryty w 2006 roku) zlokalizowany jest na chromosomie 5q31, składa się z 18 egzonów. Opublikowano już ponad 80 różnych mutacji w genie *ALDH7A1*, najczęściej (w 30 %) występuje mutacja p.E399 w egzonie 14 [3, 6–8, 10].

OBJAWY KLINICZNE I BADANIA DODATKOWE

Drgawki występujące w PDE mogą rozpoczynać się już wewnątrzłono (rozpoznawane przez ciężarną jako czkawka albo gwałtowne rytmiczne ruchy płodu, obserwowane szczególnie w trzecim trymestrze). Noworodek może urodzić się zdrowy, chociaż często po porodzie stwierdza się niską punktację w skali Apgar oraz nieprawidłową gazometrię krwi pępowinowej. W klasycznej postaci PDE trudne do opanowania drgawki występują w pierwszych dniach/tygodniach życia dziecka. Dodatkowo noworodki/niemowlęta często prezentują rozdrażnienie, zaburzenia snu, przeczulicę, zmienne napięcie mięśniowe. Mogą również występować zaburzenia oddychania, zez, dystonie, czy objawy gastryczne (wymioty, trudności w karmieniu) [6, 8, 11].

Rodzaj napadów może być bardzo różny nawet u tego samego pacjenta: wieloogniskowe i uogólnione mioklonie, klonie, napady toniczno-kloniczne. Mogą również występować nieprawidłowe ruchy gałek ocznych. Leczenie pirydoksyną pozwala na pełną kontrolę drgawek u ok. 70–80% pacjentów, u kolejnych 10–15% chorych taką kon-

trołę uzyskuje się poprzez dołączenie klasycznych leków przeciwpadaczkowych. Po podaniu witaminy B₆ dożylnie napad powinien ustąpić w ciągu kilku minut. Niektórzy pacjenci wymagają powtórzenia dawki, inni odpowiadają już na małą ilość witaminy B₆. Po odstawieniu leczenia pirydoksyną nawrót drgawek występuje w ciągu 1–51 dni [2–4, 12]. Potwierdzenie zależności drgawek od suplementacji witaminy B₆ stanowiło kryterium diagnostyczne PDE [2]. Obecnie zaleca się, aby do czasu wykluczenia PDE w badaniach biochemicznych i/lub molekularnych nie odstawiać leczenia [1, 3, 6].

Opisuje się również nietypowe postaci PDE, w których pierwsze napady mogą wystąpić poza okresem noworodkowym (nawet w 2. roku życia) lub takie drgawki, które początkowo są możliwe do opanowania klasycznymi lekami przeciwpadaczkowymi. Szacuje się, że około 1/3 pacjentów z PDE ma przebieg nietypowy [11, 13].

Nawet mimo całkowitej kontroli napadów ponad 75% pacjentów ma zaburzenia neurorozwojowe we wczesnym dzieciństwie i niepełnosprawność intelektualną (IQ < 70) w wieku późniejszym. Sugeruje się, iż wczesny początek wystąpienia drgawek oraz opóźnione rozpoznanie, a tym samym leczenie, wpływa na dalszy rozwój i funkcje poznawcze [2, 8, 11]. U pacjentów, którzy mieli późno rozpoznaną PDE, we wczesnym dzieciństwie obserwuje się zaburzenia zachowania głównie pod postacią zaburzeń ze spektrum autyzmu, zaburzenia nastroju, lękliwość, ADHD (nadreaktywność psychoruchowa z deficytem uwagi), zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne [1, 6, 8, 11].

Na podstawie badań laboratoryjnych nie można potwierdzić PDE, chociaż są one niezbędne do wykluczenia innych przyczyn uporczywych drgawek. U pacjentów z PDE może występować kwasica mleczanowa, hipoglikemia, zaburzenia elektrolitowe, hipotyreoza. Stwierdza się również zaburzenia w rozkładzie neurotransmiterów w OUN oraz nieprawidłowe stężenia aminokwasów (surowicy i PMR). PDE sugeruje podwyższone stężenie glutaminy oraz obniżone stężenie GABA i 5-metyltetrahydrofolianu (5-MTHF) w PMR. Nie obserwuje się natomiast akumulacji lizyny ani w surowicy ani w PMR. Zaburzony stosunek amin pobudzających (glutaminian) do hamujących (GABA) jest odpowiedzialny za występowanie uporczywych drgawek i występowanie encefalopatii. W niedoborze fosforanu pirydoksalu obserwuje się też podwyższone stężenie treoniny, glicyny, tauryny i histydyny. Większość z tych zaburzeń poprawia się po włączeniu do leczenia witaminy B₆ [2, 3, 6, 12, 14].

Zapis elektroencefalograficzny (EEG) jest zróżnicowany i niespecyficzny. Może być zupełnie prawidłowy, mogą wystąpić fale delta wysokonapięciowe, cisza – wyładowanie (SBA), rzadko stwierdza się hipsarytmię. Zapis EEG zazwyczaj normalizuje się po włączeniu leczenia pirydoksyną [4, 6]. Możliwe jest uzyskanie natychmiastowej poprawy w zapisie EEG podczas dożylniej podaży pirydoksyny. Jednak nie może to stanowić kryterium diagnostycznego, gdyż opisane są przypadki pacjentów z PDE, u których zapis EEG był prawidłowy oraz takich pacjentów, u których pomimo istnienia zmian w EEG pod postacią SBA w przebiegu padaczki pirydoksynozależnej i podania pirydoksyny dożylnie nie uzyskiwano poprawy zapisu i ustąpienia napadów [6, 15].

Badania neuroobrazowe mogą nie uwidocznić żadnych odchyśleń od stanu prawidłowego. Jednak u większości pacjentów występują bardzo różne zmiany, np.: hipoplazja ciała modzelowatego, powiększenie komór bocznych, rozlane zmiany w istocie szarej półkul mózgu oraz krwawienie okołokomorowe. Stosunkowo często opisywana jest hipoplazja mózdzku. Zaburzona mielinizacja u noworodków i okołonaczyniowe zmiany demielinizacyjne u starszych dzieci poprawiają się po włączeniu leczenia. W pojedynczych przypadkach opisano również występowanie dysplazji korowej. Analiza spektroskopii rezonansu magnetycznego pacjentów z PDE w wieku 9–18 lat sugeruje uszkodzenie neuronów [zmniejszony stosunek n-acetyloasparaginianu (NNA)/cholino], pomimo prowadzonego leczenia witaminą B₆ [6, 16, 17].

MARKERY BIOCHEMICZNE PDE

Za marker choroby uznaje się zarówno α -AASA, jak też P6C, których stężenie można oznaczać w moczu, surowicy i PMR. Wyższe wartości tych metabolitów utrzymują się w płynach ustrojowych nawet po wprowadzeniu leczenia witaminą B₆ [10]. Stężenie α -AASA zależy od wieku pacjenta, rodzaju występującej mutacji w genie *ALDH7A1* oraz od ilości spożywanej z pożywieniem lizyny. Substancje te są niestabilne termicznie, ulegają rozkładowi w temperaturze pokojowej w ciągu kilku/kilkunastu godzin, dlatego pobrany materiał wymaga przechowywania w lo-

dówce, a najlepiej, kiedy jest zamrożony natychmiast po pobraniu. Okazało się jednak, że w suchej kropli krwi podwyższone stężenia α -AASA i P6C u osób z PDE można wykryć nawet do 3 dni od pobrania (przy przechowywaniu bibuły w temperaturze pokojowej), co potencjalnie stwarza możliwość wykonywania badań przesiewowych, chociaż stężenie tych metabolitów obniża się o ok. 40–50% od wartości wyjściowej [18].

Podwyższone stężenie α -AASA występuje również w deficycie kofaktora molibdenowego (gen *MOC*) i deficycie oksydazy siarczyny (*SOX*) – rzadko występujących zaburzeń przemiany aminokwasów siarkowych, w których metabolity inaktywują enzym ALDH7A1 [19, 20].

Obecnie α -AASA i P6C uznawane są za wiarygodne biomarkery PDE, które powinny być oznaczane w każdym przypadku uporczywych drgawek u niemowląt i małych dzieci. Niestety, oznaczenia takie wykonują nieliczne ośrodki na świecie. Należy jednak pamiętać, że diagnostyka nie powinna opóźniać włączenia leczenia witaminą B₆ [1–3, 6].

Kwas pipekolowy (PA) jest niespecyficznym markerem niedoboru ALDH7A1, gdyż wzrost jego stężenia występuje także w innych chorobach metabolicznych: zaburzeniach funkcji peroksysomów, hiperlizynemii, hiperprolinemii oraz w zaburzeniu funkcji wątroby. W wyniku leczenia stężenie PA w surowicy ulega zmniejszeniu, chociaż w PDE i tak pozostaje nieznacznie podwyższone, natomiast w moczu wydalanie PA może ulec normalizacji [3, 10, 21]. Opisano przypadki chorych z PDE, potwierdzone badaniem molekularnym i podwyższonym stężeniem α -AASA, z prawidłowym stężeniem PA w surowicy [22].

Zaleca się, aby każdy pacjent z podejrzeniem PDE (na podstawie obrazu klinicznego oraz badań biochemicznych) miał wykonane badanie molekularne, w celu identyfikacji mutacji w genie *ALDH7A1*. Dzięki badaniom molekularnym istnieje możliwość diagnostyki prenatalnej [6, 8].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej uporczywych drgawek u noworodków/niemowląt należy brać pod uwagę uszkodzenie OUN (np. z powodu niedotlenienia okołoporodowego, krwawienia dokomorowego, wady rozwojowej), neuroinfekcje, zaburzenia metaboliczne. Natomiast drgawki witaminy-B₆-zależne mogą występować również w innych jednostkach chorobowych:

- niedobór oksydazy fosforanu pirydoksy(am)ny (PNPO) – drgawki zależne od fosforanu pirydoksalu;
- hipofosfatazji (niedobór niespecyficznej tkankowo fosfatazy zasadowej (TNSALP));
- rodzinnej hiperfosfatazji (niedobór PVIG);
- hiperprolinemii typu 2.

Podstawowe dane na temat wymienionych chorób przedstawiono w tabeli I [1, 3, 23].

W przypadku drgawek, które odpowiadają na leczenie witaminą B₆, a nie stwierdza się biochemicznych ani molekularnych markerów PDE, należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku powyższych schorzeń [1, 6].

Istnieje również grupa drgawek występujących u noworodków i niemowląt, które ustępują po podaży pirydoksy-

Tabela I. Przyczyny drgawek pirydoksynozależnych/odpowiadających na witaminę B₆ uwarunkowanych genetycznie [3]
Table I. Monogenic defects causing vitamin B₆ responsive/dependent epilepsies [3]

Nazwa choroby (defekt enzymu) <i>Gen defect</i> (enzyme)	PDE (antykwityna) <i>PDE (antiquitin)</i>	Drgawki zależne od fosforanu pirydoksyny (PNPO) <i>Pyridoxal phosphate responsive epileptic encephalopathy (PNPO)</i>	Hipofosfataza (TNSALP) <i>Hypophosphatasia</i> (TNSALP)	Rodzinna hiperfosfataza (PIGV) <i>Familial hyperphosphatasia</i> (PIGV)	Hiperprolinemia typu 2 (P5CDH) <i>Hyperprolinemia type II(P5CDH)</i>
Gen (lokalizacja genu na chromosomie) <i>Gene</i> (location on chromosome)	<i>ALDH7A1</i> (5q23.2)	<i>PNPO</i> (17q.21.32)	<i>ALPL</i> (1p36.1-34)	<i>PVIG</i> (1p.36.11), <i>PIGO</i> (9p13.3), <i>PGAP2</i> (11p15.4)	<i>P5CDH</i> (1p36.13)
Funkcja genu <i>Gene function</i>	Przemiana lizyny	Zewnątrzkomórkowe tworzenie fosforanu pirydoksalu	Mineralizacja kości, absorpcja komórkowa pirydoksyny	Biosynteza fosfatydyloinosytolu	Rozkład prolina
Objawy kliniczne <i>Clinical presentaion</i>	Encefalopatia padaczkowa noworodków/ niemowląt	Encefalopatia padaczkowa u noworodków	Osteomalacja, hiperkalcemia, hipofosfatemia, możliwa encefalopatia padaczkowa	Opóźnienie rozwoju, drgawki, dysmorfia twarzy	Opóźnienie rozwoju, drgawki, łagodna ataksja
Biomarkery choroby <i>Biomarkers</i>	Surowica, PMR, mocz: α-AASA, P6C	PMR: HVA, HIAA, treonina, glicyna,	Surowica: niskie stężenia ALP, wysokie stężenie fosforanu pirydoksalu	Surowica: wysokie stężenie ALP	Surowica: prolina, mocz: P5C
Leczenie <i>Treatment</i>	Pirydoksyna, dieta ubogolizynowa, arginina	Fosforan pirydoksalu	Pirydoksyna	Pirydoksyna	Pirydoksyna
Wyniki leczenia <i>Outcome on treatment</i>	Prawie całkowita kontrola drgawek, opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność intelektualna	Poprawa kontroli drgawek, ciężkie opóźnienie rozwoju	Kontrola drgawek, ciężka (letalna) choroba kości	Kontrola drgawek	Niepostępujące opóźnienie rozwoju, okresowo drgawki

α-AASA – semialdehyd kwasu α-aminoadypinowego; P6C – piperydino-6-karboksylan; PNPO – oksydaza fosforanu pirydoksy(am)ny; HVA – kwas homowanilowy; HIAA – kwas hydroksyindolowy; TNSALP – tkankowo niespecyficzna fosfataza zasadowa; ALP – fosfataza zasadowa; P5C – prolino-5-karboksylan.

ny, ale nie stwierdza się wśród nich pirydoksynozależności – tzn. po odstawieniu leczenia witaminą B₆ nie obserwuje się nawrotu drgawek, rzadziej w tej grupie pacjentów występuje stan padaczkowy i zazwyczaj rozwój psychoruchowy, a później intelektualny pacjentów jest w granicach normy [12, 24].

LECZENIE I ROKOWANIE

Witamina B₆

Aby przerwać drgawki w PDE konieczna jest podaż pirydoksyny. Iniekcja dożylna (100 mg w jednorazowej dawce) zarezerwowana jest dla pacjentów z ciężkimi do

opanowania drgawkami lub w stanie padaczkowym. Należy pamiętać, aby dożylna podaż leku odbywała się w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii (OIT), gdyż u osób z deficytem ALDH7A1 taka interwencja może spowodować bezdech. Bezpieczniejsze jest podawanie witaminy B₆ doustnie: 15–30 mg/kg m.c./ dobę w 3 dawkach podzielonych. Przedstawiane opisy przypadków pacjentów z PDE pokazują, iż dawka witaminy, która jest skuteczna w opanowaniu drgawek jest bardzo zróżnicowana: 4–30 mg/kg m.c./ dobę [5, 25]. Ustąpienie drgawek może wystąpić już po pierwszej dawce, ale są również opisane przypadki (14% chorych z PDE), u których opanowanie drgawek uzyskano po 5 dniach od włączenia leczenia. Podaż wita-

miny B₆ należy kontynuować do czasu wykluczenia biochemicznego i/lub molekularnego PDE. Przy potwierdzeniu PDE lecznicze dawki należy podawać do końca życia (maks. 200 mg/dobę u niemowląt i maks. 500 mg/dobę u dorosłych – wyższe dawki witaminy B₆ mogą prowadzić do neuropatii) [1, 2].

Przy podejrzeniu PDE u płodu (na podstawie wywiadu rodzinnego, wykonanych badań prenatalnych) podawanie matce pirydoksyny prawdopodobnie zapobiega drgawkom wewnątrzłonowym i poprawia rokowanie u płodu/a później u dziecka (dawka: 100 mg/dobę od wczesnej ciąży) [1].

Fosforan pirydoksalu

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie pirydoksyną lub tylko częściowe opanowanie napadów należy podjąć próbę leczenia fosforanem pirydoksalu (doustnie w dawce 30 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych) i przeprowadzić diagnostykę w kierunku deficytu oksydazy fosforanu pirydoksaminy (gen *PNPO*). Znaczny odsetek pacjentów z deficytem PNPO początkowo może odpowiedzieć na leczenie samą witaminą B₆ [12, 23].

Kwas folinowy

Zaobserwowano, iż u osób z potwierdzoną mutacją w genie *ALDH7A1*, z biochemicznymi i klinicznymi cechami PDE, u których nie uzyskano całkowitej kontroli napadów, poprawa nastąpiła po włączeniu do leczenia kwasu folinowego. To inny rodzaj drgawek – zależnych od kwasu folinowego, który współwystępuje z PDE. W elektroforezie PMR tych osób znaleziono pik X – niezidentyfikowanej dotychczas substancji. Dlatego też zleca się, aby w przypadku PDE, szczególnie u pacjentów z niezadowalającą kontrolą napadów, włączyć do leczenia kwas folinowy w dawce 3–5 mg/kg m.c./dobę, maks. 10–30 mg/dobę w dawkach podzielonych [1, 3, 12].

Dieta ubogolizynowa

Aby poprawić rokowanie dotyczące rozwoju intelektualnego pacjentów z PDE, zaczęto dążyć do zmniejszenia stężenia neurotoksycznych metabolitów (α -AASA, P6C, PA) w płynach ustrojowych, poprzez wprowadzenie diety ubogolizynowej. Dieta taka oparta jest na powszechnie dostępnych produktach niskobiałkowych oraz specjalistycznych preparatach pozbawionych lizyny, którymi uzupełnia się ilość należnego białka, eliminując równocześnie podaż lizyny. Obecne na rynku preparaty ubogolizynowej są równocześnie pozbawione tryptofanu, gdyż pierwotnie dedykowane były dla pacjentów z acydurią glutarową typu 1 – chorobą uwarunkowaną genetycznie, autosomalnie recesywnie, gdzie na skutek bloku enzymatycznego nie jest przekształcana lizyna i tryptofan. Wytyczne dotyczące prowadzenia i monitorowania takiej diety są opracowane i z powodzeniem stosowane u pacjentów z kwasicą glutarową typu 1 od 10 lat. Analogiczne zalecenia obowiązują również u pacjentów z PDE [26, 27].

Pokarm kobiecy zawiera niewielkie ilości lizyny i niemowlęta karmione wyłącznie mlekiem matki nie mu-

szą stosować preparatów ubogolizynowych, natomiast w chwili rozszerzania diety o produkty uzupełniające, u pacjentów z PDE konieczne jest wprowadzenie diety ubogolizynowej [1, 28].

Dotychczas opisano serię kilkunastu pacjentów z potwierdzoną PDE, u których zastosowano powyższe leczenie, uzyskując znaczące obniżenie stężenia α -AASA, P6C, PA w płynach ustrojowych. Dodatkowo odnotowano postęp w rozwoju psychomotorycznym tych pacjentów, a w przypadku chorych, u których występowały drgawki przy podaży witaminy B₆, uzyskano poprawę w zakresie kontroli napadów. Wstępne dane wskazują, iż takie postępowanie jest bezpieczne i dobrze tolerowane, nie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych [1, 16, 29, 30]. Dotychczas opisano jeden przypadek pacjenta z PDE pozostającego na diecie ubogolizynowej, u którego w trakcie rocznej obserwacji odnotowano obniżenie stężenia serotoniny w PMR [27].

Prowadzenie takiej diety może być uciążliwe dla rodziców/pacjentów, wymaga dokładnej analizy posiłków, stosowania specjalistycznych preparatów, konieczność nadzoru wykwalifikowanego dietetyka oraz monitorowania biochemicznego terapii – co może stanowić ograniczenie takiego postępowania, a w konsekwencji prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych [1, 13, 29, 30].

Suplementacja argininy

Stężenie lizyny i jej oksydacja w OUN może być również modyfikowana poprzez argininę, która konkuruje z lizyną przy transporcie przez barierę krew-mózg (lizyna i arginina mają wspólny kationowy kotransporter). Stąd też możliwe jest zmniejszenie stężenia lizyny i jej szkodliwych metabolitów w OUN, które gromadzą się w PDE poprzez suplementację argininy. Udowodniono, że taka interwencja zmniejsza stężenie α -AASA w PMR, nawet bez stosowania diety ubogolizynowej [1, 13, 30].

Zestawienie aktualnych zaleceń dotyczących leczenia PDE przedstawiono w tabeli II.

PODSUMOWANIE

W przypadku występowania drgawek u noworodków/niemowląt opornych na standardowe leczenie należy podać leczniczą dawkę witaminy B₆ i przeprowadzić diagnostykę PDE. Potwierdzenie PDE jest wskazaniem do włączenia (poza witaminą B₆) diety ubogolizynowej i/lub suplementacji argininy. Potrójne leczenie (witamina B₆ + dieta + arginina) to stosunkowo nowe wytyczne i bark jest długoterminowych badań dotyczących wpływu powyższego postępowania na rozwój dzieci z PDE, chociaż bezpieczeństwo i tolerancję takiego leczenia potwierdzono na przykładzie ponad 10-letnich obserwacji pacjentów z acydurią glutarową typu 1. Leczenie witaminą B₆ oraz równocześnie włączenie diety ubogolizynowej i/lub suplementacji argininy stwarzają możliwość prawidłowego rozwoju pacjentów z PDE.

Tabela II. Aktualne zalecenia dotyczące leczenia PDE na podstawie [1]**Table II.** Overview of currently practiced treatments for PDE [1]

Lek <i>Medication</i>	Dawka <i>Dosage</i>	Wskazania <i>Indication</i>	Uwagi <i>Comments</i>
Pirydoksyna Dożylnie <i>Pyridoxine enteral</i>	100 mg (jednorazowo)	Przerwanie stanu padaczkowego	Z powodu ryzyka wystąpienia bezdechu lek należy podawać tylko przy możliwości dostępu do respiratora
Pirydoksyna doustnie <i>Pyridoxine oral</i>	15–30 mg/kg m.c./dobę (w 3 dawkach podzielonych) – dawka maks. 200 mg/dobę u niemowląt, 500 mg/dobę u pozostałych	Przewlekłe leczenie PDE	Większe dawki witaminy B ₆ można zastosować tylko wtedy, gdy udowodniono ich skuteczne działanie w kontroli napadów
Pirydoksyna doustnie prenatalnie (podaż matce) <i>Pyridoxine oral prenatal (maternal)</i>	100 mg/dobę	Prewencja drgawek wewnątrzłonowych oraz uszkodzenia OUN	Należy zacząć podawać od wczesnej ciąży
Fosforan pirydoksalu doustnie <i>Pyridoxal-phosphate oral</i>	30 mg/kg m.c./dobę (w 3 dawkach podzielonych)	Alternatywa dla pirydoksyny, do leczenia przewlekłego i przerwania stanu padaczkowego, gdy nie uzyskano efektu terapeutycznego przy podaży pirydoksyny	Przy potwierdzeniu deficytu ALDH7A1 można kontynuować leczenie witaminą B ₆
Kwas folinowy doustnie <i>Folinic acid oral</i>	3–5 mg/kg m.c./dobę (w 3 dawkach podzielonych)	Dołączyć do pirydoksyny lub fosforanu pirydoksalu, jeżeli nie uzyskano kontroli napadów	
Dieta ubogo lizynowa <i>Lysine restricted diet</i>	Podaż lizyny zależna od wieku wg wytycznych [16, 27]	Dołączyć do leczenia pirydoksyną zawsze przy rozpoznaniu PDE, z wyjątkiem pacjentów z całkowitą kontrolą drgawek i prawidłowym rozwojem intelektualnym	- Poprawia kontrolę drgawek i stwarza możliwość na prawidłowy rozwój - Wymaga ścisłego monitorowania biochemicznego (aminokwasy, morfologia krwi, albuminy, mikroelementy) oraz nadzoru wykwalifikowanego dietetyka
Arginina <i>Arginine</i>	150 mg/kg m.c./dobę + dieta ubogolizynowa lub 400 mg/kg m.c./dobę – bez konieczności stosowania diety	Dołączyć do leczenia pirydoksyną zawsze przy rozpoznaniu PDE, z wyjątkiem pacjentów z całkowitą kontrolą drgawek i prawidłowym rozwojem intelektualnym	Poprawia kontrolę drgawek i stwarza możliwość na prawidłowy rozwój

PIŚMIENNICTWO

- [1] van Karnebeek C.D., Jaggumantri S., Tech B., et al.: Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17: 7 (DOI 10.1007/s11940-014-0335-0).
- [2] Baxter P.: Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 416–420.
- [3] Stockler S., Pleco B., Gospe S.M., et al.: Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency. Clinical and molecular characteristic and recommendations for diagnosis and treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 48–60.
- [4] Bok L., Halbertsma F.J., Houterman S., et al.: Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 849–854.
- [5] Ramachandran Nair R., Parameswaran M.: Prevalence of pyridoxine dependent seizures in south Indian children with early onset intractable epilepsy: a hospital based prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9 (6): 409–413.
- [6] Karnebeek C.D., Tiebout S.A., Niermeijer J., et al.: Pyridoxine-dependent epilepsy i spectrum, an expanding clinical. *Pediatr Neurol* 2016; 59: 6–12.
- [7] Mills P., Struys E., Jakobs C., et al.: Mutations in the antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006; 12: 307–309.
- [8] Mills P., Footitt E.J., Mills K.A., et al.: Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 2010; 133: 2148–2159.
- [9] Kaczorowska M., Kmiec T., Jakobs C., et al.: Pyridoxine-dependent seizures caused by alpha amino adipic semialdehyde dehydrogenase

- deficiency: the first polish case with confirmed biochemical and molecular pathology. *J Child Neurol*. 2008; 23(12): 1455–1459.
- [10] Plecko B., Paul K., Paschke E., et al.: Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epilepsy and mutation of antiquitin (ALDH7A1) gen. *Hum Mutat* 2007; 28(1): 19–26.
 - [11] Basura G.J., Hanglanad S.P., Wiltse A.M., Gospe A.M.: Clinical features and management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 697–704.
 - [12] Gospe S.M.: Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J* 2010; 33: 1–12.
 - [13] Mercimek-Mahmutoglu S., Cordeiro D., Cruz V., et al.: Novel therapy for pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 genetic defect: L-arginine supplementation alternative to lysine-restricted diet. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18(6): 741–746.
 - [14] Mercimek-Mahmutoglu S., Horvath G.A., Coulter-Mackie M., et al.: Profound neonatal hypoglycemia and lactic acidosis caused by pyridoxine-dependent epilepsy. *Pediatrics* 2012; 129: 1368–1372.
 - [15] Bok L.A., Maurits N.M., Willemsen M.A., et al.: The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51(12): 2406–2411.
 - [16] van Karnebeek C.D., Stockler-Ipsiroglu S., Jaggumantri S., et al.: Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Rep* 2014; 15: 1–11.
 - [17] Dogan D.G., Kahraman A.S., Ozcan O., et al.: A 9-year follow-up of a girl with pyridoxine (vitamin B₆)-dependent seizures: magnetic resonance spectroscopy findings. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 695–698.
 - [18] Jung S., Tran N.T., Gosper S.M., Hahn S.H.: Preliminary investigation of the use of newborn dried blood spots for screening pyridoxine-dependent epilepsy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 237–240.
 - [19] Mills P.B., Footitt E.J., Ceyhan S., et al.: Urinary AASA excretion is elevated in patients with molybdenum cofactor deficiency and isolated sulphite oxidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(6): 1031–6 (doi: 10.1007/s10545-012-9466-1).
 - [20] Struys E.A., Nota B., Bakkali A., et al.: Pyridoxine-dependent epilepsy with elevated urinary α -amino adipic semialdehyde in molybdenum cofactor deficiency. *Pediatrics* 2012; 130(6):e1716–9 (doi: 10.1542/peds.2012-1094).
 - [21] Stockler S., Plecko B., Gospe S.M., et al.: Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency. Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis and treatment and follow-up. *Mol Genet and Metab* 2011; 104: 48–60.
 - [22] Mercimek-Mahmutoglu S., Donner E.J., Siriwardena K.: Normal plasma pipercolic acid level in pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 mutations. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 197.
 - [23] Mills P.B., Camuzeaux S.S., Footitt E.J., et al.: Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain*. 2014; 137(5): 1350–1360.
 - [24] Riikonen R., Mankinen K., Gaily E.: Long-term outcome in pyridoxine-responsive infantile epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 647–651.
 - [25] Plecko B., Paul K., Paschke E., et al.: Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine – dependent epilepsy and mutation of antiquitin (ALDH7A1) gen. *Hum Mutat* 2007; 28(1): 19–26.
 - [26] Kölker S., Christensen E., Leonard J.V., et al.: Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:677–694.
 - [27] Kölker S., Boy S.P., Heringer J., et al.: Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I – a decade of experience. *Mol Genet Metab*. 2012; 107:72–80.
 - [28] Mercimek-Mahmutoglu S., Corderio D., Nagy L., et al.: Lysine-restricted diet and mild cerebral serotonin deficiency in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy caused by ALDH7A1 genetic defect. *Mol Genet Metab* 2014; 1:124–128.
 - [29] van Karnebeek C.D., Hartmann H., Jaggumantri S., et al.: Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: first evidence and future trials. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 335–344.
 - [30] Coughlin C.R., van Karnebeek C.D., Al-Hertani W., et al.: Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome. *Mol Genet Metab* 2015; 116(1-2): 35–43.

Adres do korespondencji:

Dorota Wesół-Kucharska, Klinika Pediatrii, Żywnienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: d.wesol-kucharska@ipczd.pl