

Bir Olgu Nedeniyle Piridoksin Bağımlı Nöbetler

Erdoğan Soyuçen¹, Nilüfer Topal¹, M. Şerif Cansever², Olcay Ünver¹, Ahmet Aydın¹

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Metabolizma Hastalıkları Laboratuvarı, İstanbul

ÖZET

Bir olgu nedeniyle piridoksin bağımlı nöbetler

Piridoksin bağımlılığı yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nadir ortaya çıkabilen konvülsiyon nedenlerindedir. Piridoksin bağımlı nöbetler antikonvülzanlara yanıt vermeyen fakat günlük yüksek doz B6 vitamini uygulandığında düzelen klinik ve EEG bulguları ile karakterizedir. Piridoksin tedavisine üç gün sonra yanıt veren Piridoksin bağımlılığı olgusunu sunuyoruz.

Normal spontan sorunsuz olarak doğan 3 günlük erkek bebek doğumdan sonraki ilk gün başlayan ve uygulanan tedavilere yanıt vermeyen miyoklonik status nedeni ile yatırıldı. Fizik muayenesinde yenidoğan refleksleri zayıf olması ve hipotonisite saptandı. Rutin biokimyasal değerleri (kan elektrolitlerinden kalsiyum ve magnezyum, kan şekeri ve tam kan sayımı), kraniyal ultrasonografik incelemesi, kantitatif kan amino asit düzeyleri, idrar organik asit analizi ve idrar sulfid oksidaz testleri normal bulundu. Nöbetlere rağmen hastanın ilk EEG bulguları normaldi. Fenobarbital ve B6 vitamini tedavisine (piridoksin 100mg/gün) başlandı. Nöbetlerinin tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle hasta yoğun bakım ünitesine transfer edilerek midazolam uygulandı. Ertesi gün nöbetleri durdu. Hastanın başlangıç EEG'sinin normal olması ve piridoksin yanıt vermemesi nedeni ile piridoksin bağımlılığı tanısından büyük ölçüde uzaklaşıldı. Nöbetleri kesilen hastanın fenobarbital ve piridoksin tedavisi durdurularak 10. gün evine gönderildi. Son nöbetinden 15 gün sonra, hasta tekrar miyoklonik status tablosunda kliniğimize getirildi. EEG'de yaygın burst-supresyon paterni görülen hastaya fenitoin ve midazolam tedavisine başlandı. Nöbetlerin, tedaviye dirençli olması nedeniyle yeniden Piridoksin (100mg) verildi. Hastanın tekrarlanan incelemeleri ile GLUT 1 defekti ve nonketotik hiperglisemiyi ekarte edildi. Piridoksin sonrası birinci günde nöbetler durdu ve EEG bulguları normale döndü.

Anahtar kelimeler: Piridoksin bağımlı nöbetler, süt çocuğu konvülsiyonları, yenidoğan konvülsiyonları, metabolik hastalıklar

ABSTRACT

Pyridoxine dependent seizure through a case

Pyridoxine dependent seizure (PDS) is an uncommon cause of intractable convulsions presenting in infancy and early childhood. Pyridoxine-dependent seizures are characterized by intractable seizures that are not controlled with anticonvulsants but that respond both clinically and electrographically to large daily supplements of pyridoxine (vitamin B6). Here we present a case with a clinical response to pyridoxine after 3 days of treatment.

A three days old male newborn, born by uncomplicated normal spontaneous birth, was admitted to hospital with intractable myoclonic seizures started till birth. Physical examination revealed weak newborn reflexes and hypotonia. Routine biochemical investigation (serum electrolytes including calcium and magnesium, serum glucose, total blood count vb), cranial ultrasonography, serum quantitative aminoacid analysis, urine organic analysis and urine sulfite test were all revealed normal. EEG was found normal despite convulsions. Phenobarbital and pyridoxine (100 mg/d) were started. As the seizures were unresponsive to treatment the patient was transferred to ICU where he was given midazolam. The seizures stopped the other day. Because the EEG was totally normal and the seizures did not respond to pyridoxine treatment, pyridoxine dependence was mostly excluded. No further seizures were seen and the patient was discharged from hospital at the 10th day after cessation of phenobarbital and pyridoxine treatment. After 15 days from the last seizure the patient was readmitted to hospital with status epilepticus. EEG was consistent with generalized burst-suppression pattern and phenytoin and midazolam treatment was commenced. As the seizures were resistant to any treatment, pyridoxine (100mg/day) was restarted. Both GLUT1 defect and nonketotic hyperglycemia were excluded with further laboratory investigations. Seizures responded to pyridoxine therapy at the first day and the EEG returned to normal.

Key words: Pyridoxine dependent seizure, infantile seizures, neonatal seizures, metabolic disorders

Bakırköy Tıp Dergisi 2010;6:170-173

GİRİŞ

Yenidoğan konvülsiyonlarının görülme sıklığı %0,2-1,8 arasındadır. Ayırıcı tanıda doğum travması, asfiksi,

sepsis, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipernatremi, metabolik hastalıklar düşünülmelidir. Piridoksin bağımlılığı (PB) yenidoğan döneminde görülen nadir konvülsiyon nedenlerindedir. Yenidoğanda insidansı yaklaşık olarak; 1/400000 ile 1/750000 arasında olduğu sanılmaktadır (1). PB tanısı piridoksin vitamini ile başlangıçta başarılı kontrol sağlanan dirençli nöbetleri olan hastalarda piridoksin monoterapisinin (tekli tedavisinin) kesilmesi, bunu takiben klinik nöbetlerin tekrar ortaya çıkması ve piridoksin monoterapisi tekrar başladığında

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Erdoğan Soyuçen
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul

Telefon / Phone: +90-505-817-1512

Elektronik posta adresi / E-mail address: soyucen2007@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 26 Ağustos 2009 / August 26, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 28 Kasım 2009 / November 28, 2009

nöbetlerin kontrol altına alınması ile konur (2).

PB sonucunda gelişen konvülsiyonlar doğumdan sonra birkaç saat ile 6 ay arasında ortaya çıkabilen konvülsiyon nedenlerindedir. Nöbetler tipik olarak miyokloniktir. EEG de "hipsaritmi" veya "burst/supresyon" görülür. Çoğu olguda anne gebelik boyunca kusmayı kontrol etmek amacıyla yüksek doz piridoksin kullanmıştır (3). PB bağlı gelişen yenidoğan konvülsiyonu olgusunu tartışarak literatür de yer alan son bilgileri gözden geçirdik.

OLGU SUNUMU

Kliniğimize konvülsiyon geçirme yakınması ile sevk edilen 3 günlük erkek hastanın fizik muayenesinde genel durumu düşkün, yenidoğan refleksleri zayıflamıştı ve hipotonik idi. Aralarında 3. dereceden akraba evliliği olan sağlıklı anne ile babanın 2. gebelik 2. canlı doğumu olarak normal spontan doğum ile miadında 8/9 APGAR ile doğmuş, doğar doğmaz ağlamıştı. İlk gün sıçrama tarzında konvülsiyonlarının olması nedeniyle dış merkezde yoğun bakım ünitesine alınmış, konvülsiyonlarının dirençli olması nedeniyle hasta tarafımıza ileri tetkik ve tedavi amacıyla yollanmıştı. Tetkiklerinde kan şekeri: 92 mg/dl, üre: 5 mg/dl, kreatinin: 0.4 mg/dl, Na: 141 mmol/L, K: 4.3 mmol/L, Mg: 0.2 mmol /l, Ca: 8.5 mg/dl, Amonyak: 82 mg/dl, B12 vitamini: 408pg/ml olarak saptandı. Kan gazında özellik yoktu. Enfeksiyon göstergeleri negatifti. Transfontanel ultrasonografik incelemesi normaldi ve kanama ile uyumlu bulgu saptanmadı. Kantitatif kan aminoasit düzeyleri yaşı ile uyumlu sınırlardaydı. İdrar organik asit analizinde laktik asit, 2-hidroksibutirik asit, fumarik asitte yükseklik dışında özellik saptanmadı. Kan laktat: 13.5 mg/dL (N), piruvat: 1.5 mg/dL(N) idi. Sülfid oksidaz eksikliği açısından bakılan idrar sülfid testi negatif saptandı. İlk çekilen elektroensefalografi (EEG) normal saptandı. Tedavi olarak fenobarbital ve B6 vitamini (piridoksin hidroklorür 100mg/gün) başlandı. Ancak tedaviye rağmen hastanın nöbetlerinin sürmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesine transfer edilerek fenotoin ve midazolam perfüzyonu uygulanan hasta ayrıca entübe edildi. Tedavinin 1. günü nöbetler durdu. İzleminde önce antiepileptik tedavisi ardından piridoksini kesilen hasta 10.gün taburcu edildi. Ancak hasta bir hafta sonra status epileptikus tablosunda tekrar acil servise başvurdu. Fenitoin, fenobarbital ve midazolam tedavisine başlanan hastanın nöbetleri tedaviye dirençli idi. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MR) hafif asfiktik etkilenme

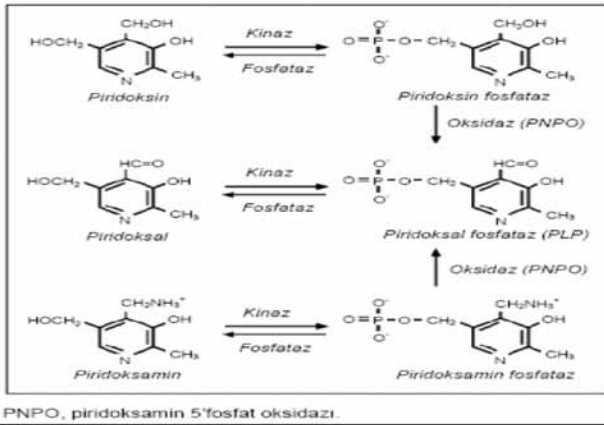
görüldü. EEG'de yaygın bifrontalden kaynaklandığı düşünülen "burst-supresyon" paterni görüldü. Beyin omurilik sıvısında (BOS) glikoz/kan glikoz: 43mg/dL/ 82mg/dL: 0,52 (GLUT1 defekti'nde <0,35), BOS glisin / serum glisin: 0,054 (nonketotik hiperglisinemi bu oran >0,08 olmalıdır). BOS glutamat: 8.2 (N<8) hafif yüksek saptandı. Tekrar B6 tedavisine başlanan hastanın B6 vitamini uygulanmasının ardından konvülsiyonları durdu. EEG bulguları normale döndü. İdame tedavisi olarak Piridoksin 5 fosfat mag 20mg/gün po başlandı.

TARTIŞMA

Konvülsiyonlar, yenidoğan ünitelerinde en sık rastlanan sorunlardandır. Üçsel ve arkadaşlarının yaptığı geniş bir çalışmada yenidoğan ünitesine yatırılan 2313 hastadan 142'sine (%6,1) yenidoğan konvülsiyonu tanısı konulmuştu. Bu çalışmada yenidoğan konvülsiyonlarının etiyo-lojisi değerlendirildiğinde, perinatal asfiksi, enfeksiyon ve metabolik bozuklukların ilk sırayı aldığını bildirmişlerdir (4). Ayrıca Cetlik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 51 yenidoğan konvülsiyonlu olgunun yedisinde serebral venöz sinüs trombozu saptamışlardır. Fokal myoklonik ve dirençli konvülsiyonları olan olguların metabolik hastalıkların yanı sıra serebral venöz sinüs trombüsü yönünden de irdelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (5).

Klasik kitaplarda piridoksin sonrası hemen düzelen EEG bozukluklarının olduğu bildirilmektedir (3). Bizim olgumuzda ilk EEG normal idi. Tedaviye ve normal EEG bulgularına rağmen nöbetleri devam eden hasta tedaviye ancak 3. gün yanıt verdi. Yenidoğan döneminde antiepileptiklere dirençli nöbet ve gelişme geriliği yapan diğer metabolik hastalıklar arasında glikoz taşıyıcı defekti tip 1, nonketotik hiperglisinemi, sülfid oksidaz eksikliği ve folinik aside yanıtı konvülsiyonlar sayılabilir (6).

PB konvülsiyonlarda patolojinin; başlangıçta, beyinde inhibitör transmitter olan GABA sentezinde görev alan, piridoksal fosfatın, glutamik asit dekarboksilaza anormal bağlanması sonucu olduğu düşünülmüştür. Fakat bu enzimi kodlayan kromozomal mutasyonlar dışlanmış ve en son yapılan çalışmalara kadar fizyopatolojisi aydınlatılmamıştır. Hastalığın kromozom 5q31 ile ilişkisi gösterilmiştir. Etkilenmiş ailelerde yapılan ileri haplotip analizi bu nadir bozuklukta genetik heterojenite olduğunu göstermiştir (2,4). Etkilenmiş hastaların plazma ve santral sinir sistemlerinde önemli ölçüde pipekolik asit yüksekliği saptanmıştır. Pipekolik asit piridoksine bağlı olarak



Şekil 1: B6 vitamininin dönüşüm mekanizmasındaki, enzimatik reaksiyonlar

gelişen lizinin, gluteril co-A ya yıkımı sırasında oluşan bir prekürsördür. Ardından yapılan çalışmalarda PB'nin yol açtığı konvülsiyonlu hastalarda amino adipik semi aldehyt (AASA) dehidrogenaz defekti saptandı. Bu enzim lizin yıkım yolağında idi. Genetik çalışmalarda ise ALDH7A1 geninde mutasyon saptandı. Bu gen kromozom 5q31 de yer alıyordu ve AASA dehidrogenaz enziminin şifre geniydi. Buna antiquitin adı verildi. Antiquitin aktivitesi azaldığında pipokolik asit, AASA ve 1-piperidin-6- karboksilat ta birikiyordu. Biriken bu karboksilat formları; beyinden bu son ürünlerin piridoksal 5 fosfat ile ayrılıyor olmasıydı (7). Piridoksin metabolizması Şekil 1'de verilmiştir.

Glukoz taşıyıcı defekti tip 1 sendromunda (Glut1-DS) baş çevresinin büyümesinde durma, mental ve motor gelişiminde gerilik, spastisite, ataksi, disartri ve opsoklonus gibi non spesifik belirtiler saptanır. Etkilenmiş yenidoğanlar, normal bir gebelik ve doğumdan sonra APGARİ ve doğum tartısında sorun olmayan bebeklerdir. Konvülsiyonlar dört ay ile bir yıl arasında görülür. Çeşitli konvülsiyon tipleri görülebilir. Bunlar jeneralize tonik veya klonik, miyoklonik, atipik absans, atonik ve sınıflandırılmayanlar şeklindedir. Kognitif etkilenme değişken olup öğrenme bozukluklarından ağır mental bozukluğa kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Tanı; etkilenmiş yenidoğanlarda, BOS'da azalmış kan glikoz konsantrasyonunun (40mg/dL den düşük olması) gösteril-

mesinin yanı sıra BOS glikoz konsantrasyonunun, kan glikoz konsantrasyonuna oranının düşük olmasıdır. Normal oran $0,65 \pm 0,01$ iken, etkilenmiş bireylerde bu oran yaklaşık $0,35 \pm 0,01$ 'dir. SLC2A1 geni şu ana kadar Glut1-DS da tanımlanan tek genetik bozukluktur. Tedavisinde erken dönemde başlanan ketojenik diyet oldukça etkili bulunmuştur. Genellikle antiepileptiklere yanıt vermez (8).

Sülfid oksidaz eksikliği vakalarının büyük bir kısmı, molibden kofaktör eksikliği ile birlikte dir. Molibden sülfid oksidaz, ksantin dehidrogenaz ve aldehyd oksidazın kofaktörüdür. Tipik olarak bu olguların prenatal sorunsuz bir gebelik ve doğum öyküsü normal olsada birçok olgunun APGAR skorunun düşük doğduğu bildirilmiştir. Klasik prezentasyon ilk günlerde veya haftalarda başlayan dirençli miyoklonik, klonik ve tonik konvülsiyonlar ve opustotonus postürüdür. Bu hastalarda aksiyal ve periferel hipotonisite görülebilir. Bu olgularda, göz anomalisi olarak lens dislokasyonu ve ışık refleksinin olmaması görülebilir (9).

Folinik asit, folik asitin aktif metabolitidir. Konvülsiyonlar doğumdan sonraki ikinci saat ile beşinci gün arasında görülür. Bazen intrauterin çıkırcık ilk semptom olabilir. Hem klonik hem miyoklonik konvülsiyonlar görülebilir. Yenidoğanlar jitterness ve komatöz olabilirler. EEG'de multi fokal diken ve keskin dalgalar tanımlanır. MR görüntülemesinde T2'de artmış beyaz madde veya beyin atrofisi beklenen bulgudur. Tedavide günde 2 kez oral veya endotrakeal tüpten verilen 2.5mg folinik asit ile yapılır. Folinik asit kesildikten beş gün sonra konvülsiyon tekrarlar (10).

Piridoksin bağımlı nöbetlerde EEG'de diken dalga, burst supresyon ve epileptik ensefalopati görülebilir. Piridoksin/piridoksal 5 fosfat bağımlılığında antiepileptiklere yanıt alınmaz. 100 mg pridoksin verilmesi konvülsiyonu genellikle durdurur. Bazen cevabın alınması birkaç haftayı bulabilir. Tedavi sonrası uykuya meyil ve hipotoni görülebilir. Piridoksin /piridoksal fosfat ihtiyacı hayat boyudur (2). Piridoksal-5-fosfat bağımlılığı ise piridoksin cevap vermez. Bizim olgumuzda da tedaviye cevap alınmasaydı; önce piridoksal 5-fosfat ve daha sonra da folinik asit başlanması planlanmıştı. İkinci gelişimde hastanın bir gün içinde nöbetleri durdu. Hasta halen poliklinik takibimizde ve 6 aydır nöbet geçirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Baxter P. Pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures. In: Baxter P(Ed). Vitamin responsive conditions in paediatric neurology. London: MacKeith Press; 2001. p. 109-165.
2. Pearl PL, Gospe SM. Pyridoxal phosphate dependency, a newly recognized treatable catastrophic epileptic encephalopathy. J Inherit Metab Dis 2008; 30: 2-4.
3. Rezvani I. Defect in metabolism of amino acids. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition) Philadelphia: Saunders 2004; p. 423-424.
4. Üçsel R, Çoban A, Metin F, ve ark. Yenidoğan konvülsiyonlu olgularımız. Türk Pediatri Arşivi 1994; 29: 155-161.

5. Cetlik C, AcunaŐ BA, Okutan Ö, Karasalihođlu TS, Vatansever Ü, Tuñçbilek U. Yenidoğan dönemi konvülsiyonları ve serebral venöz sinüs trombozu. *MN-Klinik Bilimler & Doktor* 2004; 10: 311-316.
6. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7: 3-15.
7. Gospe Sm Jr. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 148-153.
8. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703-709.
9. Arnold GL, Greene CL, Stout JP, Goodman SI. Molybdenum cofactor deficiency. *Pediatr* 1993; 123: 595-598.
10. Nicolai J, van Kranen-Mastenbroek VH, Wevers RA, Hurkx WA, Vles JS. Folinic acid-responsive seizures initially responsive to pyridoxine. *Pediatric Neurol* 2006; 34: 164-167.