

165. Pyridoxine-afhankelijke epilepsie (PDE)

Synoniemen:

Pyridoxinegevoelige epilepsie
Pyridoxine-afhankelijke insulten
Pyridoxineresponsieve convulsies
PDE
PDE-ALDH7A1

Meest gebruikte naam:

Pyridoxine-afhankelijke epilepsie (PDPE)

Inleiding

Pyridoxine-afhankelijke convulsies is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

In 1954 werden pyridoxine-afhankelijke convulsies voor het eerst beschreven door Hunt. Pyridoxine-afhankelijke convulsies moet men onderscheiden van pyridoxinedeficiëntie. In het laatste geval is er een tekort aan pyridoxine door een te geringe inname, slechte opname vanuit de voeding of door het gebruik van bepaalde medicijnen. Bij pyridoxine-afhankelijke convulsies zijn de bloedwaarden van pyridoxine normaal, maar heeft de patiënt toegenomen behoefte aan pyridoxine omdat het pyridoxaal-fosfaat in de hersenen als het ware "weggevangen" wordt door de gestoorde stofwisseling.

Het defecte of ontbrekende enzym

In 2007 is het mechanisme van pyridoxine-afhankelijke convulsies gedeeltelijk opgehelderd. De ziekte wordt veroorzaakt door een erfelijke afwijking in het DNA, waardoor er een tekort ontstaat aan het enzym alfa-amino-adipine semialdehydehydrogenase; dit enzym is nodig in de afbraak van het aminozuur lysine. Door dit enzym tekort ontstaat stapeling van alfa-amino-adipine semialdehyde (α -AASA). Via ingewikkelde reacties leidt het teveel aan α -AASA tot een tekort aan pyridoxaal-fosfaat (biologisch actieve vorm van pyridoxine).

Pyridoxine (vitamine B6)

Pyridoxine werkt in het lichaam als co-factor (hulpstof) in minstens 100 biochemische reacties. Het is vooral nodig bij de afbraak en opbouw van aminozuren (bouwstenen van eiwit) en bij de energiehuishouding in de cellen. Verder reguleert pyridoxine de werking van bepaalde hormonen in het lichaam en is een onmisbare stof bij de afweer, de groei, de bloedaanmaak en in het zenuwstelsel. Pyridoxine zit van nature o.a. in vlees, bruin brood, bananen en melk.

Zeldzaamheid

Pyridoxine afhankelijke convulsies zijn erg zeldzaam. In België worden er 1 op de 200.000 kinderen met de ziekte geboren. In de literatuur zijn meer dan 200 patiënten beschreven.

Symptomen

Typische pyridoxine afhankelijke convulsies

Enkele uren na de geboorte treden epileptische aanvallen op, soms al in de baarmoeder (20-25% van de moeders bemerken abnormale bewegingen van hun foetus). De epilepsie reageert niet goed of slechts tijdelijk op medicijnen tegen epilepsie, maar reageert vrijwel direct op pyridoxine (vitamine B6). Na het staken van pyridoxinetoediening treden binnen 2 tot 23 dagen opnieuw epileptische aanvallen op. Soms is de baby slap. Vaak zijn babies onrustig en geïrriteerd voorafgaand aan de epileptische aanval. Sommige patiënten lopen een ontwikkelingsachterstand op en hebben een vertraagde spraakontwikkeling. Ook kunnen voedingsproblemen, spugen, schrikkerigheid, trillerigheid, afwijkend (hoog) huilen en sterk wisselende spierspanning voorkomen.

Atypische pyridoxine afhankelijke convulsies

De epileptische aanvallen kunnen ook op wat oudere leeftijd (2-19 maanden) voor het eerst optreden. Bij de atypische variant kunnen de epileptische aanvallen aanvankelijk wel op anti-epileptische medicijnen reageren en later niet; of is de reactie op pyridoxine niet opvallend. Bij kinderen met een late presentatie (eerste aanval na een leeftijd van 3 maanden) van de epileptische aanvallen lijkt de prognose beter te zijn.

Met name kinderen met de typische vorm lopen een groot risico op overlijden als ze niet behandeld worden. De prognose is redelijk tot goed (soms) als de diagnose vroeg gesteld wordt en de juiste behandeling gestart wordt; gemiddeld IQ 72. Als de diagnose laat gesteld wordt, kan zich mede door de langdurige epileptische aanvallen een ernstige hersenziekte ontwikkelen met geestelijke achteruitgang. Daarnaast hebben kinderen die snel reageren op pyridoxine (binnen 5 minuten) een betere prognose. Toch blijkt 75% van de kinderen in meer of mindere mate geestelijk achter en moeite te hebben met taal.

Diagnose

Het type epileptische aanvallen en de EEG kenmerken zijn weinig specifiek. Echografie en MRI van de hersenen kunnen helpen bij het stellen van de diagnose. In het bloed en in hersenvocht is pipecolinezuur en α -AASA verhoogd. De diagnose kan met DNA onderzoek worden bevestigd.

Prenatale diagnostiek is mogelijk als de ziekte bekend is in een familie.

Behandeling

Behandeling met pyridoxine doet de epileptische aanvallen (convulsies) verdwijnen bij $\frac{3}{4}$ van de patiënten. Patiënten moeten levenslang pyridoxine gebruiken. Er is grote variatie tussen patiënten wat betreft de behoefte aan pyridoxine. Met het stijgen van de leeftijd moet meer pyridoxine worden gegeven. Bij ziekten met koorts is ook extra pyridoxine nodig en moet de dagelijkse dosis soms tijdelijk worden verhoogd. Ook is een hogere dosering nodig indien de patiënt bepaalde andere medicijnen slikt, zoals penicillamine en isoniazide. Bij kinderen zijn geen bijwerkingen bekend van

hoge doses pyridoxine. Bij volwassenen zonder pyridoxine afhankelijke epilepsie kunnen evenwichtsstoornissen, bewegings-coördinatieproblemen en beschadiging aan de zenuwen waardoor de huizensaties (warmte/koude/pijn) verminderen, optreden als bijwerking (bij doseringen hoger dan 300-500 mg/dag).

Momenteel krijgen de kinderen naast pyridoxine ook vaak een dieet met lysine restrictie. Dit dieet lijkt de prognose te verbeteren, dat wil zeggen, mogelijk stijgt het gemiddelde ontwikkelingsniveau van deze kinderen. Lysine beperkt dieet wordt momenteel volop onderzocht in hoeverre dit gunstig is voor de kinderen met pyridoxine afhankelijke epilepsie.

Aan zwangeren, die eerder een kind met pyridoxine afhankelijke convulsies kregen, wordt geadviseerd dagelijks 50-100 mg pyridoxine te gebruiken, bedoeld als behandeling voor het nog ongeboren kind.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).