

Pyridoxineafhankelijke epilepsie

Editorial bij de bijdrage van L.A. Bok, E. Struys, C. Jakobs, J.V. Been en M.A.A.P. Willemsen

J. Nicolai

(*Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:49-50*)

In dit nummer van TNN geven Bok et al. een overzicht van de huidige kennis van pyridoxineafhankelijke (vitamine B6-afhankelijke) epilepsie en de recente ontwikkelingen betreffende de diagnostiek en behandeling van dit zeldzame ziektebeeld.¹

Het klassieke beloop van pyridoxineafhankelijke epilepsie kenmerkt zich door het optreden van epileptische aanvallen binnen 24-48 uur na de geboorte. Deze aanvallen zijn therapieresistent voor behandeling met alle reguliere anti-epileptica, maar verdwijnen volledig na behandeling met pyridoxine. Atypische presentaties, waarbij de eerste aanvallen pas later -tot en met het derde levensjaar- optreden, worden beschreven, evenals een initieel gunstige reactie op anti-epileptica, waarbij de aanvallen na enkele maanden recidiveren en dan wel therapieresistent blijken te zijn.

Tot voor kort kon de diagnose alleen met zekerheid worden gesteld door een 'trial of withdrawal'. Als na het gepland staken van de pyridoxine opnieuw aanvallen optreden met een snelle en volledige reactie na herstart van de pyridoxine, kan hiermee de diagnose pyridoxineafhankelijke epilepsie worden gesteld.²

In de Aanwijzingen voor de praktijk wordt door Bok et al. geadviseerd om bij therapieresistente epilepsie op de jonge leeftijd een proefbehandeling met pyridoxine te geven. Naar mijn mening is het jammer dat hierbij gekozen is voor pyridoxine en niet voor pyridoxaalfosfaat.

Pyridoxaalfosfaat is de biologisch actieve metabooliet van pyridoxine. Voor de vorming van pyridoxaalfosfaat zijn 2 stappen nodig: fosforylering door het enzym pyridoxaalkinase en oxidatie door pyridox(am)ine 5'-fosfaatoxidase ('pyridox(am)ine 5-phosphate oxidase'; PNPO). Pyridoxaalkinase komt in alle weefsels voor, pyridox(am)ine 5'-fosfaatoxidase met name in de lever.

Bij kinderen met pyridoxineafhankelijke epilepsie is het effect van pyridoxine identiek aan het effect van pyridoxaalfosfaat. Bij kinderen bij wie de vorming van pyridoxaalfosfaat uit pyridoxine gestoord is door een enzymdeficiëntie zal echter geen positief effect van pyridoxine optreden.

Een deficiëntie van het enzym pyridox(am)ine 5'-fosfaatoxidase als gevolg van mutaties in het *PNPO*-gen is door Mills et al. beschreven.³ Deze kinderen kunnen geen pyridoxaalfosfaat uit pyridoxine vormen met als gevolg een metabole acidose en een epileptische encefalopathie met behandelbare insulten. Indien niet met pyridoxaalfosfaat wordt behandeld, overlijden deze kinderen binnen enkele weken.⁴

In een recente studie door Wang et al. werd de meerwaarde van behandeling met pyridoxaalfosfaat ten opzichte van pyridoxine onderzocht.⁵ Kinderen in de leeftijd van 8 maanden tot 15 jaar met frequente aanvallen zonder bekende onderliggende oorzaak van de epilepsie, werden behandeld met pyridoxaalfosfaat intraveneus. Bij 11 van de 94 kinderen had pyridoxaalfosfaat een positief effect: deze kinderen werden aanvalsvrij. Vervolgens werd de medicatie gewijzigd in pyridoxine per os: 5/11 kinderen bleven aanvalsvrij, maar bij 6/11 kinderen recidiveerden de aanvallen. Bij al deze 6 kinderen verdwenen de aanvallen weer na herstart van pyridoxaalfosfaat. De groep van kinderen die alleen reageren op pyridoxaalfosfaat lijkt dus mogelijk even groot als de groep van kinderen met een pyridoxineafhankelijke epilepsie.

Bij kinderen met therapieresistente epilepsie die niet reageren op pyridoxine, dient dus altijd pyridoxaalfosfaat als volgende stap gegeven te worden. Het is echter eenvoudiger om de pyridoxine over te slaan en standaard pyridoxaalfosfaat te geven. Een praktisch probleem hierbij is dat pyridoxaalfosfaat voor intraveneus gebruik in Europa niet als geneesmiddel is geregistreerd. Dit kan worden ondervangen in een schema waarbij gelijktijdig pyridoxaalfosfaat 30 mg/kg/dag verdeeld over 3 doses per os en 100 mg

Auteur: drs. J. Nicolai, kinderneuroloog, afdeling Neurologie, academisch ziekenhuis Maastricht, postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel: +31 (0)43 387 50 58, e-mailadres: jnic@sneu.azm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

pyridoxine intraveneus (zo nodig te herhalen tot maximaal 500 mg) wordt gegeven.⁶ In de kleine groep van kinderen die hierop reageert, kan dan in tweede instantie uitgezocht worden of er sprake is van pyridoxineafhankelijke epilepsie of een variant die afhankelijk is van pyridoxaalfosfaat.

De trial van Wang et al. geeft ook nieuwe en interessante informatie over de leeftijd van de kinderen die gunstig reageerden op behandeling met pyridoxaalfosfaat. Van de 11 kinderen waren 6 kinderen 2 jaar of ouder en het oudste kind in deze serie was 15 jaar en had aanvallen sinds de leeftijd van 9 maanden.⁵ Op grond van deze studieresultaten is het aan te bevelen om ook oudere kinderen die vanaf jonge leeftijd al therapieresistente aanvallen hebben en waarvoor nooit een oorzaak is gevonden, te behandelen volgens het schema zoals door Wang et al. is beschreven. Want om het nogmaals te benadrukken, de opbrengst van een dergelijke behandeling is groot: 11/94 kinderen met therapieresistente aanvallen gedurende al meer dan 6 maanden werden aanvalsvrij in deze studie.⁵

Referenties

1. Bok LA, Struys E, Jakobs C, Been JV, Willemsen MA. Pyridoxineafhankelijke epilepsie. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2007;108:51-6.
2. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:416-20.
3. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet* 2005;14:1077-86.
4. Clayton PT, Surtees RA, DeVile C, Hyland K, Heales SJ. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 2003;361:1614.
5. Wang HS, Kuo MF, Chou ML, Hung PC, Lin KL, Hsieh MY, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90:512-5.
6. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, Wagner N, Strehl H, Bagci S, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inher Metab Dis* 2007;30:96-9.