

Nhân trường hợp co giật do đột biến gen chuyển hóa vitamin B6

BS Hà Thị Kiều Oanh
Bệnh viện Nhi Trung ương

Nội dung



- Tổng quan
- Ca bệnh 1
- Vitamin B6
- Cơ giât đáp ứng vitamin B6 - Bệnh não động kinh phụ thuộc vitamin B6
- Ứng dụng trên lâm sàng hiện tại
- Ca bệnh 2
- Kết luận

Tổng quan



- Co giật :
 - Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất của rối loạn chức năng thần kinh ở trẻ sơ sinh
 - Triệu chứng đầu tiên (và đôi khi là duy nhất) của rối loạn hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh.
- Co giật ở giai đoạn sơ sinh là phổ biến hơn bất cứ độ tuổi nào.
- 1-3,5 trên 1000 trẻ sơ sinh*
- Trẻ sơ sinh bị co giật có nguy cơ tử vong và nguy cơ suy giảm chức năng thần kinh, chậm phát triển và động kinh sau này.

* Volpe J. Neonatal seizures. In: Neurology of the Newborn. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2009

Tổng quan

- Trạng thái động kinh (SE)
 - Trẻ lớn và người lớn: co giật liên tục kéo dài ≥ 30 phút, hoặc ≥ 2 cơn giật mà không trở lại trạng thái tinh thần giữa 2 cơn.
 - Trẻ sơ sinh (SNE): cơn co giật kéo dài ≥ 5 phút hoặc 2 cơn giật mà không trở lại trạng thái tinh thần giữa 2 cơn

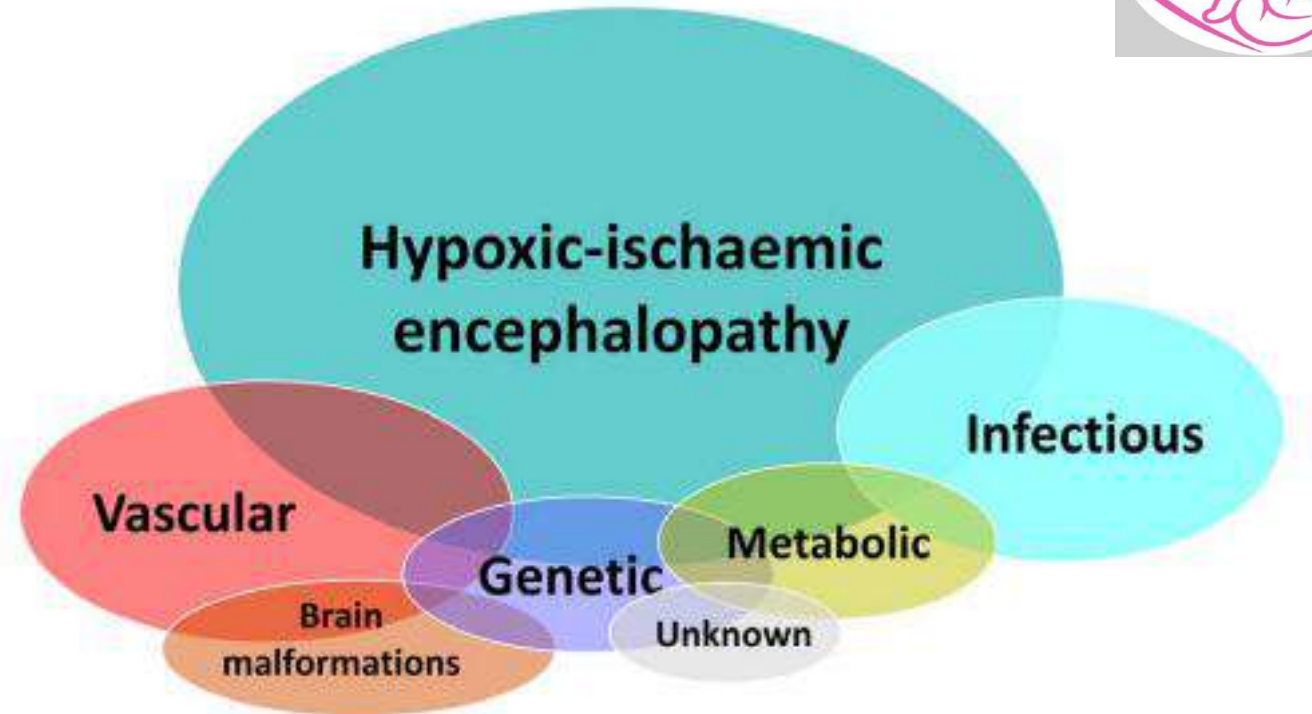


FIGURE 1 Relative occurrences of common etiologies of neonatal seizures in term infants. Adapted from ^{3-5,8,81,82}

- * Ronit M. Pressler , DOI: 10.1111/epi.16815 , 2020
- * International League Against Epilepsy 2017
- * Arushi Gahlot Saini, 2018, DOI: 10.1055/s-0038-1667213

Tổng quan



- Trạng thái động kinh sơ sinh: khoảng 16-25%. Tiên lượng xấu hơn so với trẻ lớn, người lớn vì tỉ lệ di chứng cao (66% , bại não, chậm phát triển)
- Mặc dù với sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán phân tử, nguyên nhân của trạng thái động kinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhũ nhi mới chỉ xác định được 1/2 .

Ca bệnh (1)



- Trẻ nam, 2 ngày tuổi, G1P1, đẻ thường, đủ tháng, 2,8kg, sau sinh khóc ngay, Apgar: 8-9-9, sau đó suy hô hấp: khó thở, được thở oxi, thở CPAP 30 phút → thở máy (tràn khí màng phổi, không phải hút/dẫn lưu khí, có ít máu trào qua NKQ)
- 19 giờ sau sinh xuất hiện co giật, sốt 39 độ, co giật toàn thân, giật mắt, mặt, giật choàng tay chân, vã mồ hôi. Cắt giật bằng Midazolam, Seduxen (nhiều lần, cơn giật 1 giờ).
- Điều trị thở máy, được bơm surfactan, đặt HADM, kháng sinh, Acyclovir, cai được máy thở sau 2 ngày, nhưng còn co giật rất nhiều → Bệnh viện Nhi Trung Ương

Table 1. Classification of epilepsies associated with IEM according to the age at presentation.

Neonatal Period–Early Infancy	Late Infancy–Childhood	Adolescence–Adulthood
Pyridoxine-dependent epilepsy PNPO deficiency Folinic-acid responsive seizures Biotinidase deficiency Holocarboxylase synthetase deficiency GLUT-1 (Glucose transporter-1) deficiency Serine biosynthesis defects Molybdenum cofactor and Sulfite oxidase deficiency Menkes disease Non-ketotic hyperglycinemia Organic acidemias Urea cycle defects Peroxisomal disorders Congenital disorder of glycosylation Congenital and early infantile Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) Mitochondrial disorders	Creatine synthesis defects Late infantile NCL Mitochondrial disorders Organic acidurias Sialidosis Gangliosidosis GLUT-1 deficiency Congenital disorders of glycosylation Purine metabolism defects Uridine responsive epilepsy caused by CAD mutations Disorders of methylation and folate metabolism Neurotransmitter defects Congenital disorders of autophagy	Juvenile NCL Lafora body disease and Unverricht–Lundborg disease Mitochondrial disorders: MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), MERRF (Myoclonic epilepsy with ragged red fibers) Lysosomal storage diseases: Late onset gangliosidosis, Niemann–Pick type C, Gaucher type III GLUT-1 deficiency Porphyria Wilson’s disease

áng sinh
estimil

kinh:

ly

am 120-



Ca bệnh (3) Đáp ứng và tiến triển:

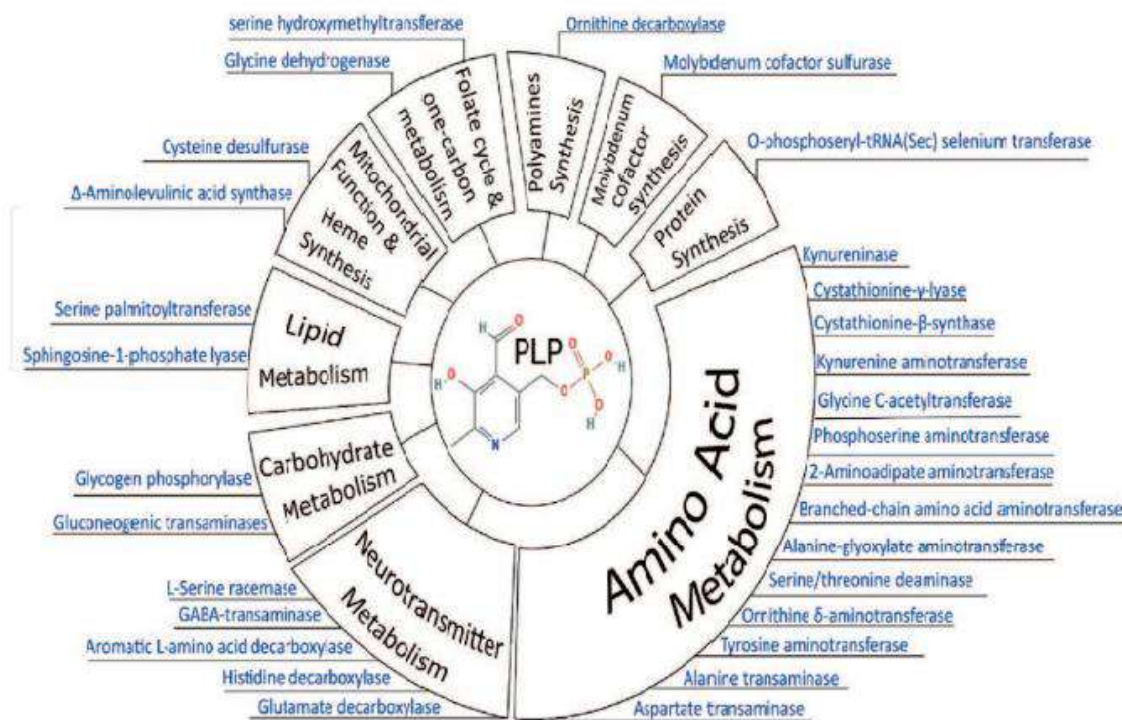
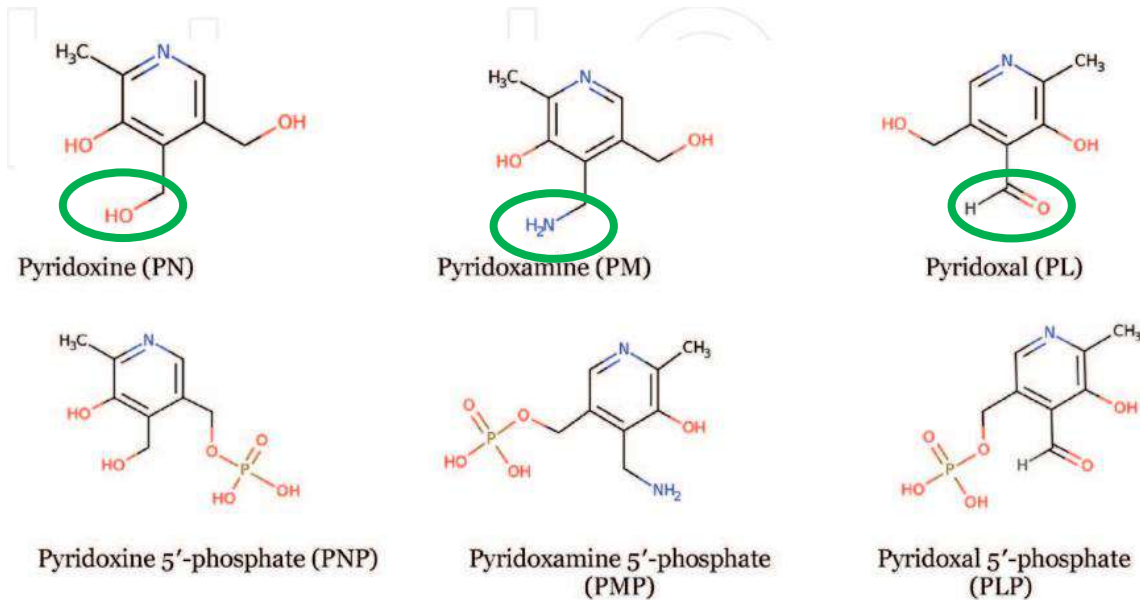
- Xét nghiệm gen:

KẾT QUẢ							
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
<i>PNPO</i>	Lặn	Dị hợp	chr17: 47945888- 47945891	NM_018129.4: c.448_451del (NP_060599.1: p.Pro150ArgfsTer27)	Đột biến lệch khung	Pyridoxamine 5'- phosphate oxidase deficiency (AR)	Gây bệnh
<i>PNPO</i>	Lặn	Dị hợp	chr17: 47946681	NM_018129.4: c.685C>T (NP_060599.1: p.Arg229Trp)	Đột biến sai nghĩa		Gây bệnh

- Tăng liều pyridoxin 200mg x 4 lần
- → trẻ hết co giật 2 ngày → trẻ sốt → giật lại và tử vong sau đó 3 ngày (lúc 19 ngày tuổi) (nhiễm trùng huyết, suy đa tạng, toan chuyển hóa mất bù)

Vitamin B6

- Vitamin B6 (vitB6) là một thuật ngữ chung dùng để chỉ một nhóm 6 các hợp chất hóa học chuyển đổi lẫn nhau (có chung 1 vòng pyridine).
- Pyridoxal 5'-phosphate (PLP) là dạng hoạt động sinh học của vitB6, là cofactor cho hơn 140 enzyme của các phản ứng trong cơ thể.



Các bệnh não động kinh phụ thuộc vitamin B6

- Pyridoxine-Dependent Epilepsy (PDE)/ VitB6-dependent epileptic encephalopathies (B6EEs)
- Bệnh não động kinh phụ thuộc vitamin B6 đại diện cho nhóm các bệnh không đồng nhất về mặt lâm sàng và di truyền, chuyển hóa hiếm gặp.
- Đặc trưng bởi các cơn co giật trước sinh, trong giai đoạn sơ sinh hoặc sau đó, thường kháng với các điều trị co giật thông thường (conventional anticonvulsant treatment) nhưng kiểm soát tốt bằng việc sử dụng vitamin B6 (PN hoặc PLP)
- Ngoài co giật, trẻ có thể có chậm phát triển tinh thần, trí tuệ, cùng với các bất thường về cấu trúc não

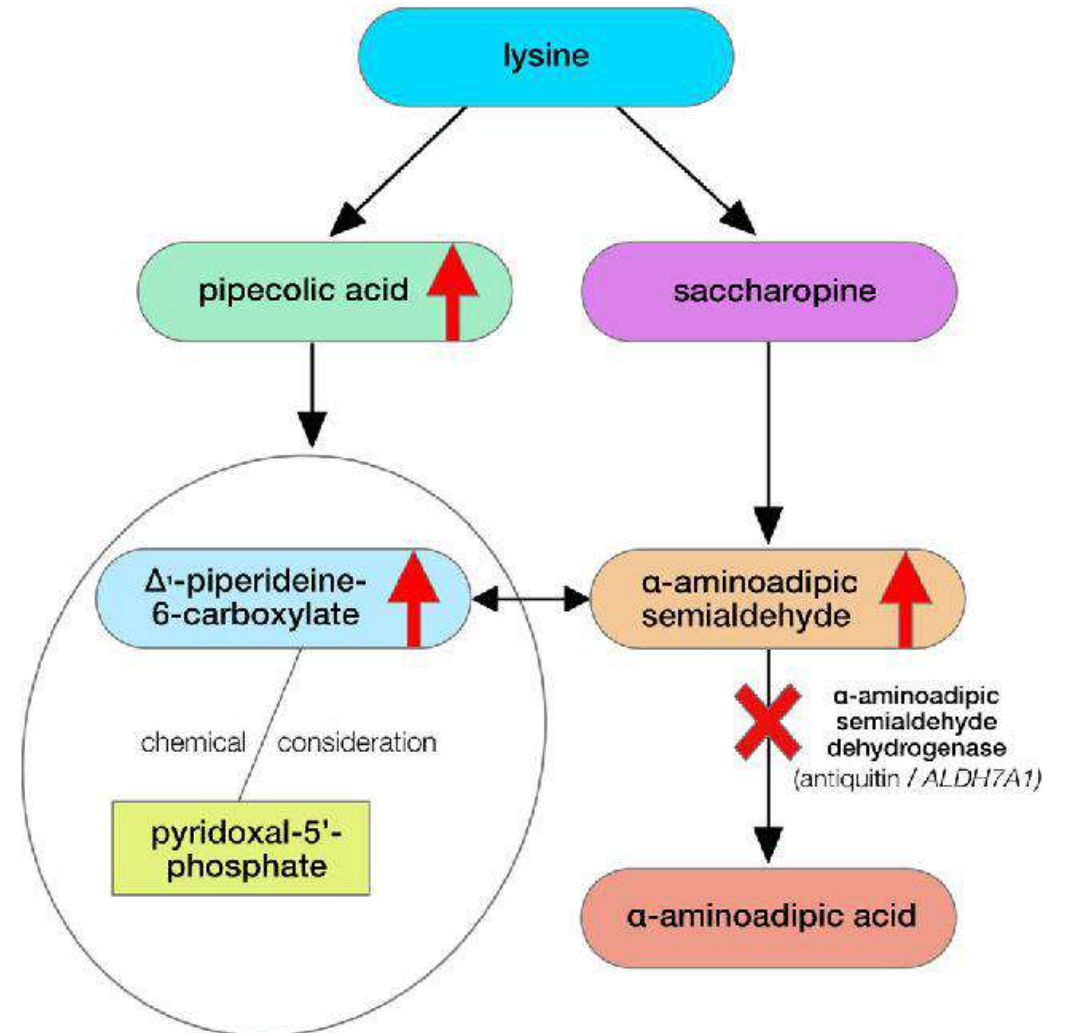
Các bệnh co giật phụ thuộc vitamin B6: (Pyridoxine-Dependent Epilepsy/ VitB6-dependent epileptic encephalopathies)

Disease name	PN-dependent epilepsy (PDE-ALDH7A1)	PLP-dependent epilepsy	Hyperprolinemia type 2	Hypophosphatasia	PLPBP deficiency
Affected gene	<i>ALDH7A1</i>	<i>PNPO</i>	<i>ALDH4A1</i>	<i>ALPL</i>	<i>PLPBP</i>
Affected enzyme or protein/pathway(s)	α -AASA dehydrogenase/lysine catabolism pathway	PNP oxidase/vitB6 salvage pathway	P5C dehydrogenase/Proline catabolism pathway	TNSALP/Extracellular dephosphorylation of PLP, Bone mineralization	PLPHP/PLP homeostasis
Pathophysiological mechanism of PLP deficiency	Accumulating lysine metabolite, P6C, reacts with and inactivates PLP	PNPO is required for intracellular production of PLP from PNP/PMF	Accumulating proline metabolite, P5C, reacts with and inactivates PLP	TNSALP is required for extracellular conversion of PLP to PL to enable its cellular uptake	PLPHP is required for maintaining cellular PLP homeostasis
Main clinical features	Neonatal seizures, DD/ID	Neonatal seizures, DD/ID	Infantile seizures, DD/ID, ataxia	Rickets, Osteomalacia, Neonatal seizures	Neonatal seizures, DD/ID
Biomarkers (biofluid)	High α -AASA (U/P), P6C (P), PIP (P)	High PM, PM/PA ratio (P)	High proline (P), P5C (U)	Low ALP (P), high PLP (P), high PEA (U)	No specific biomarker
Commonly used vitB6 treatment	PN	PLP	PN	PN	PN
References	[9, 60, 62]	[9, 57, 63]	[6, 60, 63, 64]	[9, 60, 65, 66]	[7, 67, 68]

Abbreviations: α -AASA: α -aminoadipic semialdehyde; P6C: Δ^1 -piperidine-6-carboxylic acid; DD: developmental delay; ID: intellectual disability; U: urine; P: plasma; PIP: pipercolic acid; P5C: pyrroline 5-carboxylic acid; ALP: alkaline phosphatase; PEA: phosphatidylethanolamine GPI: glycosyl phosphatidylinositol.

1. Thiếu hụt ALDH7A1

- Bệnh do đột biến gen ALDH7A1/antiquitin mã hóa cho enzyme α -amino adipic semialdehyde dehydrogenase (enzym trong quá trình chuyển hóa Lysine)
- Homozygous hoặc compound heterozygous mutations



1. Thiếu hụt ALDH7A1

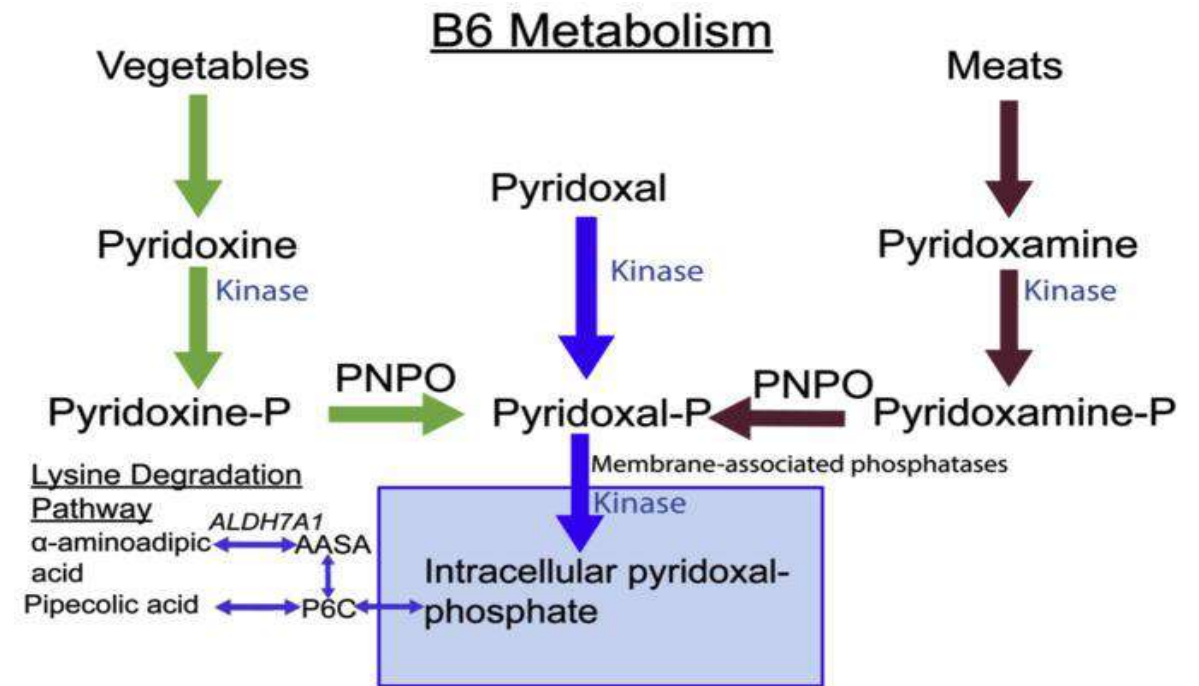
- Rối loạn vận động (tang, giảm, rối loạn trương lực cơ), rối loạn phổ tự kỉ (ASD), rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD)...
- Bất thường cấu trúc não: bất thường thể trai (thiếu sản, loạn sản, không có), bất thường chất trắng.
- Các triệu chứng khác: hạ đường huyết, toan chuyển hóa tăng lactat, suy giáp, đi kèm rối loạn điện giải, tiểu nhạt, thiếu máu...

1. Thiếu hụt ALDH7A1

- Chẩn đoán sinh hóa: Δ 1 -piperideine-6-carboxylic acid (P6C), α -aminoadipic semialdehyde (α -AASA) and pipercolic acid (PIP) tăng trong máu, nước tiểu và dịch não tủy
- Điều trị:
 - Vitamin B6 (PN, PLP), (90% đáp ứng), \pm Acid folic (folinic acid-responsive seizures – FARS)
 - “Triple therapy”: vitamin B6, chế độ ăn hạn chế lysine, bổ sung L-arginine
- Tiên lượng: Khoảng 75% trường hợp có chậm phát triển tinh thần và trí tuệ

2. Thiếu hụt Pyridox(am)ine 5'-Phosphatase (PNPO)

- 2005 Mills: đột biến gen PNPO gây giảm hoạt tính enzyme, và gây co giật ở trẻ sơ sinh
- Bệnh hiếm, gây co giật sơ sinh, di truyền lặn trên NST thường.



2. Thiếu hụt Pyridox(am)ine 5'-Phosphate (PNPO)

- 60% trường hợp co giật trong ngày đầu tiên sau sinh.
- 60 % hình ảnh cấu trúc não bình thường. Có thể bất thường (không đặc hiệu): teo não, chậm myelin ..
- Không có chẩn đoán sinh hóa đặc hiệu.

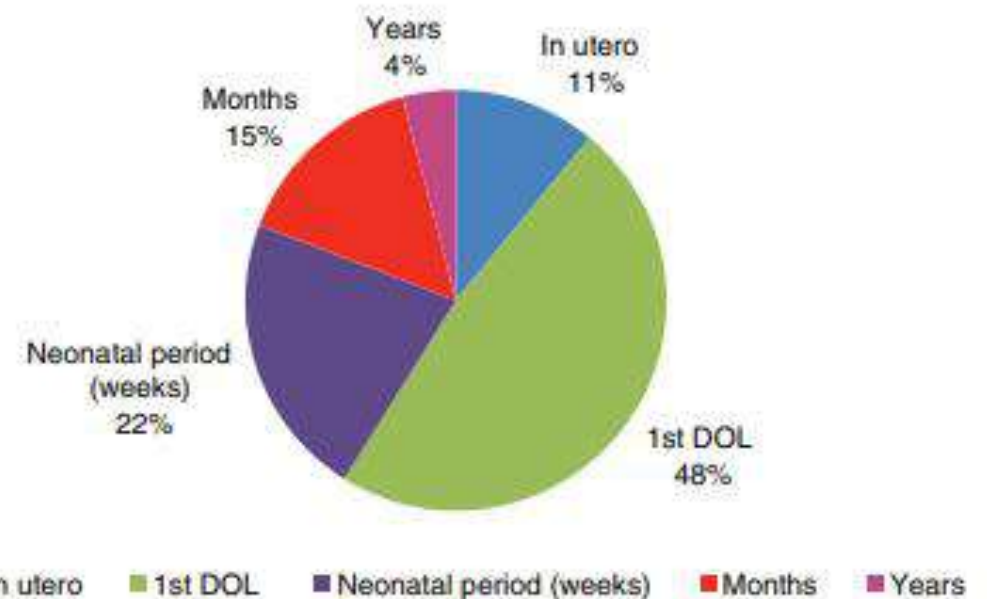


FIGURE 2 Seizure onset data for 87 reported cases with PNPO deficiency. PNPO, pyridoxamine-5'-phosphate oxidase

2. Thiếu hụt Pyridox(am)ine 5'-Phosphate oxidase (PNPO)

TABLE 2 Clinical and biochemical features of disorders leading to B₆-responsive seizures

Inborn error	ALDH7A1 deficiency (pyridoxine-dependent epilepsy)	PNPO deficiency
Genetic locus	<i>ALDH7A1</i>	<i>PNPO</i>
Neonatal/infantile B ₆ -responsive seizures	± Few patients with onset after the first year of life ^{8,9} and as late as adolescence ⁷⁰	± Few patients with onset after first year of life ⁹⁰
Prevalence of developmental delay	± 75% have developmental abnormalities ¹¹⁵	± Can be developmentally normal—linked to early treatment (13/41 Guerin et al ¹¹⁶)
Some cases with pyridoxine failure	— Ambiguous initial response is seen in about 15%	± ~60% of cases ¹¹⁶
Skeletal abnormalities	± Macrocephaly, facial dysmorphism in rare cases ¹¹⁹	± Microcephaly in severe, untreated cases

2. Thiếu hụt Pyridox(am)ine 5'-Phosphate oxidase (PNPO)

- Điều trị: PLP, PN ± AEDs, ± Riboflavin
- Tiên lượng:
 - Thời gian khởi phát co giật, thời gian điều trị là 1 yếu tố tiên lượng bệnh: co giật trong ngày đầu tiên .
 - Tỷ lệ tử vong khoảng 25%,
 - Chậm phát triển 50%
 - Rối loạn chức năng gan ở trẻ dùng PLP dài ngày

3. Hyperprolinemia type 2

- Đột biến gen ALDH4A1, mã hóa cho enzyme pyrroline 5-carboxylate dehydrogenase (P5CD) (chuyển hóa Proline)
- Cơ chế hóa sinh: giống PDE-ALDH7A1

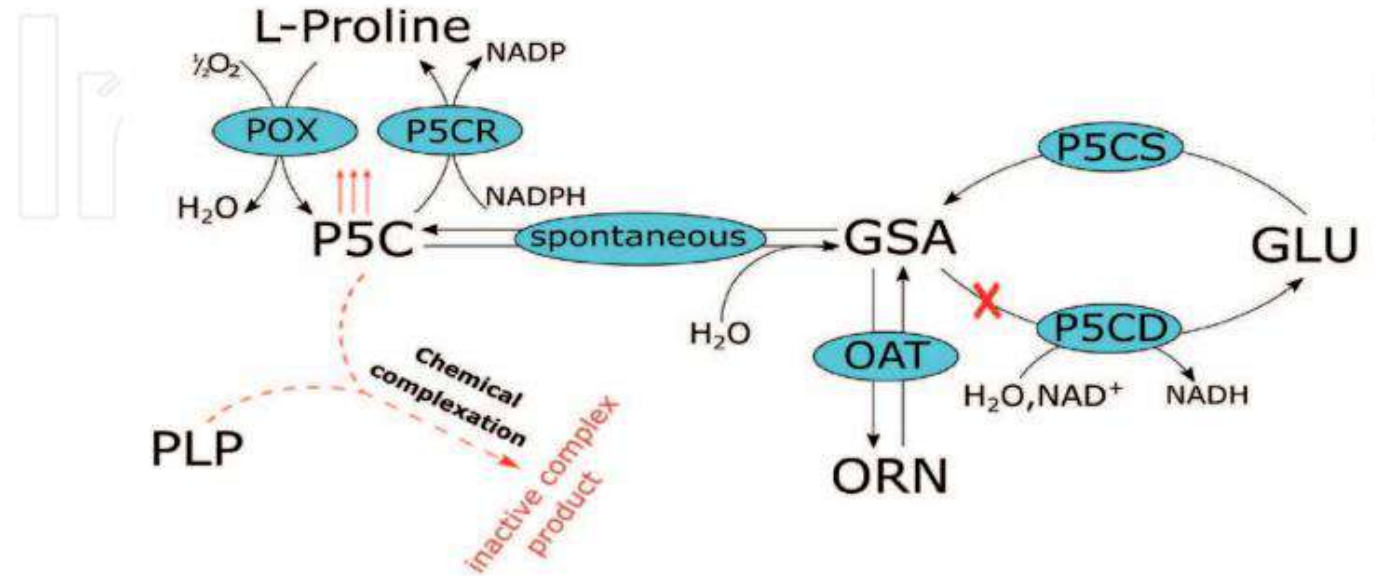


Figure 7.

L-Proline metabolic pathway. In HP2, inactivation of P5CD causes accumulation of the upstream metabolite P5C (red arrows). P5C spontaneously condenses with the enzymatic cofactor PLP leading to the formation of inactive adducts and depletion of the cofactor. GSA: glutamic-gamma-semialdehyde, ORN: ornithine, NAD(P): nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate), POX: proline oxidase, P5CR: P5C reductase, P5C: pyrroline 5-carboxylate, OAT: ornithine aminotransferase, P5CD: P5C dehydrogenase, P5CS: P5C synthase. (Based on [63, 113]).

3. Hyperprolinemia type 2

- Triệu chứng lâm sàng: đa dạng (có thể không có triệu chứng)
- Co giật khoảng $\geq 50\%$ trường hợp, thường triggered bởi sốt, tuổi khởi phát đa dạng (nhũ nhi- người lớn).
- Có thể có các rối loạn về tâm-thần kinh, chậm phát triển trí tuệ
- Chẩn đoán sinh hóa: tăng Proline (10 đến 15 lần) và P5C... trong máu và nước tiểu.
- Điều trị: vitamin B6 (đáp ứng rất khác nhau) \pm AEDs

4. Hypophosphatasia

- Bệnh do đột biến gen ALPL (lặn/trội NST thường), gen mã hóa cho ALP không đặc hiệu mô (Tissue nonspecific alkaline phosphatase- TNSALP)
- Biểu hiện rất không đồng nhất. Dị tật xương và/hoặc răng
- Co giật xảy ra ở 20% các TH

Hilal H. Al-Shekaili, 2021

DOI: 10.5772/intechopen.99751

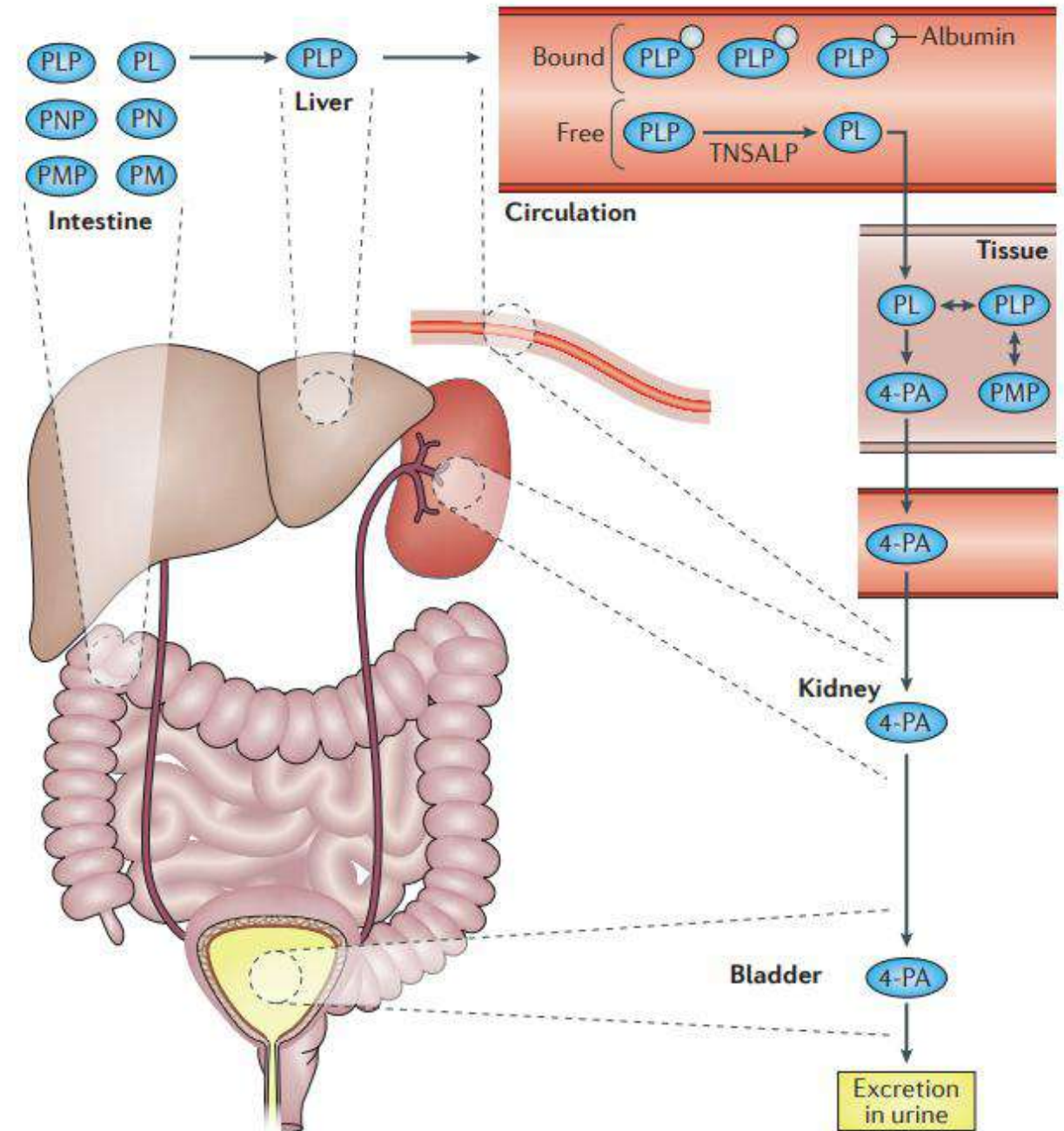


Figure 7 | Role of TNSALP in vitamin B₆ metabolism.

4. Hypophosphatasia (HPP)

- Dựa vào tuổi biểu hiện bệnh chia 5 thể LS
 - “odonto” HPP
 - “adult” HPP
 - “childhood” HPP
 - “infantile” HPP
 - “perinatal” HPP
- Nếu có biểu hiện co giật thường là yếu tố tiên lượng nặng
- Chẩn đoán: Xquang xương + alkaline phosphatase thấp
- Điều trị :
 - PN
 - Asfotase alfa, an enzyme-replacement therapy (2015)

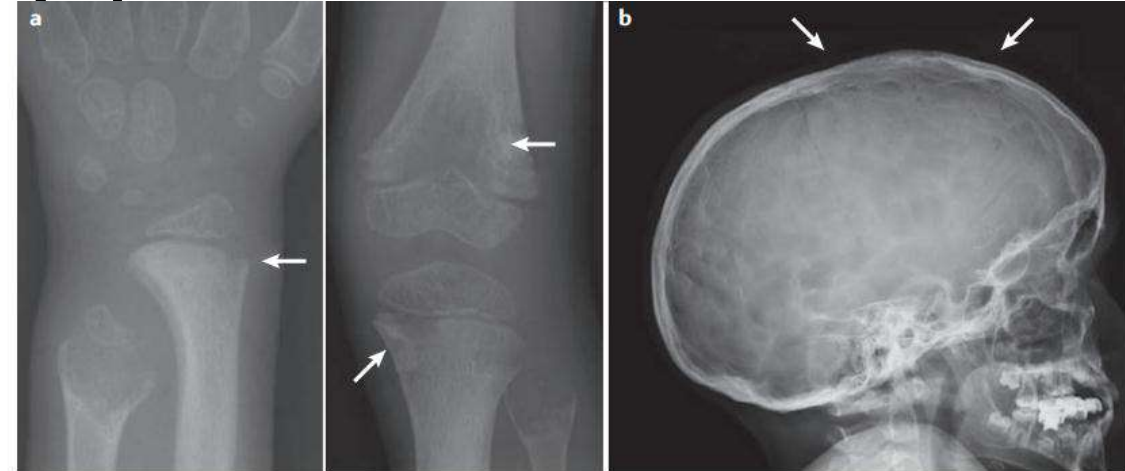


Figure 2 | **Childhood hypophosphatasia.** **a** | Radiographs of a 3-year-old girl showing characteristic changes of childhood hypophosphatasia, which include 'tongues' of radiolucency (arrows) projecting from physes into metaphyses at the left wrist (left panel) and left knee (right panel). Marked hypomineralization of the metaphyses of the distal ulna and the proximal fibula are also evident. **b** | Lateral radiograph of a 9-year-old boy showing an elongated (dolichocephalic) skull with the 'beaten-copper' appearance characteristic of pan-suture closure. A craniectomy site (arrows) is filling-in with bone. Wide pulp chambers in his teeth are consistent with the dental complications of hypophosphatasia.

5. Thiếu hụt PLPHP

- Bệnh do đột biến gen PLPBP-PLP homeostasis protein /PROSC -proline synthetase co-transcribed homolog, mã hóa cho protein gắn với PLP, chức năng cân bằng nội mô nồng độ vitamin B6.
- Cơ chế PLPPB dẫn đến bệnh não động kinh: chưa rõ ràng (PLPHP như 1 protein bảo vệ khỏi các phân tử khác và khỏi bị giáng hóa như phosphatase)
- Co giật sớm điển hình trong tuần đầu
- Chậm phát triển, toan chuyển hóa, thiếu máu...
- Chẩn đoán sinh hóa: hiện tại chưa xác định được
- Điều trị: PN, PLP, \pm AEDs, \pm acid folic
- Tiên lượng: khoảng 65% có chậm phát triển

“B6 trial”

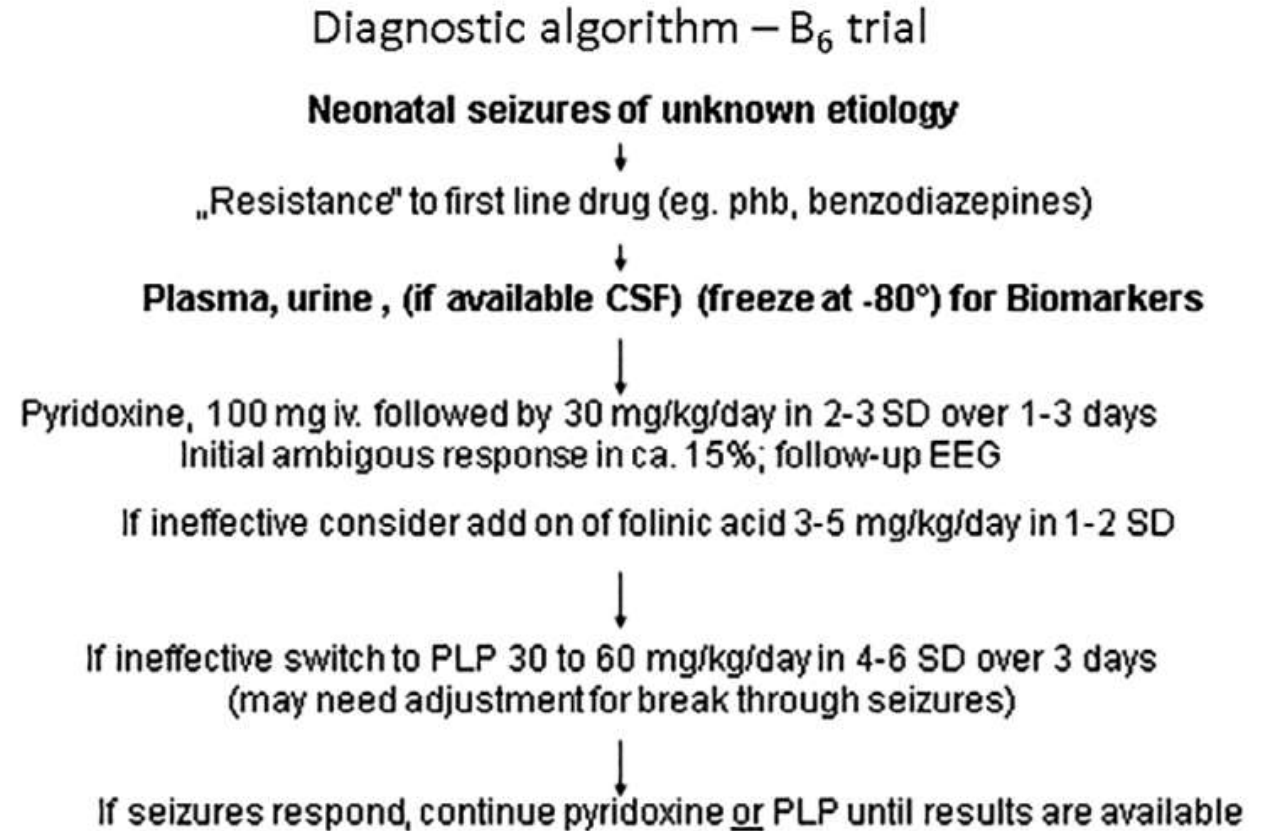


FIGURE 3 Algorithm for the detection and treatment of B₆-responsive epilepsies in the neonate. The duration of each step depends on the individual seizure frequency and seizure response. phb, phenobarbitone; SD, single doses

Chú ý khi sử dụng vitamin B6



Hướng phát triển trong tương lai



Bệnh viện
Nhi Trung ương



- Chẩn đoán - sàng lọc
- Điều trị: thuốc đặc hiệu, liệu pháp enzyme thay thế, liệu pháp gen
- Dự phòng



**BRIEF COMMUNICATION**

Epilepsia®

Diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy in an adult presenting with recurrent status epilepticus

Chinar Osman | Nicola Foulds | David Hunt | Casidhe Jade Edwards |
Martin Prevett

Southampton General Hospital,
Southampton, UK

Correspondence

Chinar Osman, Southampton General
Hospital, Tremona Road, Southampton,
SO16 6YD, UK.
Email: chinar.osman@uhs.nhs.uk

Abstract

Pyridoxine-dependent epilepsy (PDE) is a genetic metabolic disease caused by in-born errors affecting vitamin B6 metabolism, which typically presents with neonatal seizures resistant to antiepileptic drugs (AEDs). Treatment with pyridoxine terminates seizures and prevents neurological decline. We describe a case in which the diagnosis was established at the age of 22 years. Birth and development were normal, but there was a history of three isolated tonic-clonic seizures during childhood and adolescence. At the age of 18 years, she developed frequent focal motor seizures, many evolving into tonic-clonic seizures. Electroencephalography identified a focus in the posterior right hemisphere, but magnetic resonance imaging of the brain was normal. Over the next 3 years, she was hospitalized with uncontrolled seizures on six occasions and spent a total of 121 days in intensive care. The seizures proved resistant to 12 different AEDs. Exome sequencing revealed two pathogenic mutations in *ALDH7A1*. Since starting on pyridoxine 50 mg once daily, she has been seizure-free, all AEDs have been withdrawn, and cognition has improved to premorbid levels. This case illustrates the importance of considering PDE in drug-resistant epilepsy in adults.

- Pyridoxine
- Diazepam
- Zonisamide
- Clonazepam
- Carbamazepine
- Prednisolone
- Topiramate
- Lacosamide
- Oxcarbazepine
- Clobazam
- Sodium Valproate
- Phenytoin
- Phenobarbital
- Levetiracetam

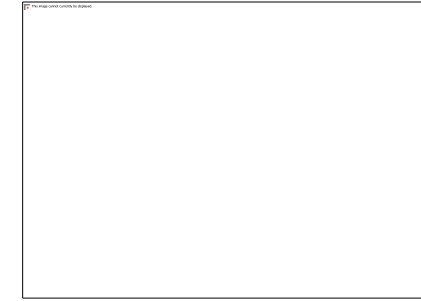
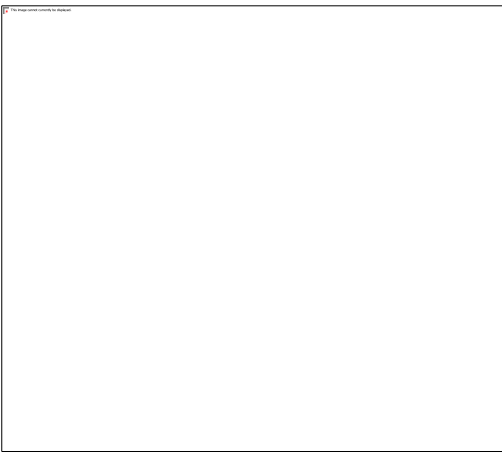
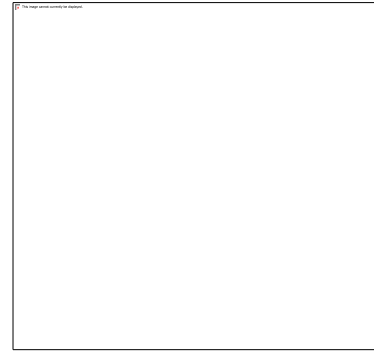
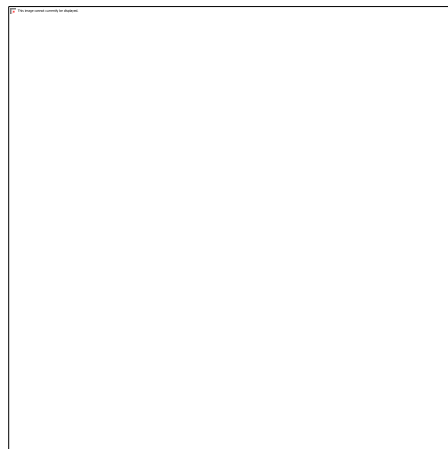
Ca bệnh số 2



Kết luận

- Phần lớn cơ giât sớm ở trẻ sơ sinh đáp ứng với vitamin B6 (PN, PLP) có thể là thiếu hụt ALDH7A1, PNPO, PLPBP...
- Đối với những trường hợp PDE nếu được điều trị kịp thời → trẻ có cơ hội sống và giảm tỉ lệ di chứng sau này.
- Tiếp tục các nghiên cứu để hiểu rõ hơn về PDE: chẩn đoán- điều trị- dự phòng.

Vitamin B6- Pyridoxin hydrochloride
100mg x 1 ống, TMC



Xin chân thành cảm ơn sự chú ý lắng nghe của quý vị đại biểu!