

# תלות בפירידוקסין

מאת: ד"ר ה. גולדברג-שטרן, ר. מוסרי, ב. גרטי ונ. גדות.

מקור: המרכז לאפיליפסיה, מחלקת ילדים ב' מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, ומחלקה נירולוגית, "מאיר" כפר-סבא.

תאריך: 28 אוגוסט 2014

פרכוסים וויטמין B6 פירידוקסין)

Pyridoxine related convulsive disorders

H. Goldberg-Stern, R. Moseri, B. Garty, N. Gadot

Epilepsy Center & Pediatric Department Schneider Medical Center

Neurology Department, Meir, Kfar saba

בשנים האחרונות הצטבר מידע על הקשר בין פרנסים לויטמין B6 (פירידוקסין). פירידוקסין, עובר בגוף תהליך זירחון לפירידוקסל-פוספט, שהוא קופקטור חיוני במספר תהליכים אנזימטיים: ביניהם הפיכת חומצה גלומטית לנורטרנסמיטור המעכב במוח – חומצה אמינו בוטירית . (Aminobutyric acid = GABA), על ידי האנזים (1) Glutamic (GAD) .

acid decarboxylase (Fig 1). הדרישה היומית המזערית של פירידוקסין עד גיל 6 חודשים היא 0.3 מ"ג ליום ובמבוגר – 2 מ"ג ליום (1,22). כאשר יש חוסר בנוטרנסמיטור המעכב (GABA) עלולים להופיע פרנסים. פרנסים הקשורים לפירידוקסין מתחלקים ל – 3 קבוצות.

א. מצבי חסר פירידוקסין: Pyridoxine deficiency Syndrome

כאשר הצריכה היומית של פירידוקסין קטנה מ – 0.1 מ"ג ליום עלול להיווצר חסר בוטמין זה ואז ניתן למצוא רמות נמוכות של פירידוקסין בנסיוב ובנוזל השדרה (1). מצב זה תואר בעקבות שתית חלב עזים, שימוש במזון לתינוקות דל בפירידוקסין, הפרעה בספיגה על רקע jejunoileal bypass או שימוש בתרופות הנקשרות לקבוצת האלדהיד בפירידוקסל פוספט כגון: פניצילאמין או איזוניאזיד (3,4,5,6).

התמונה הקלינית האופיינית לחסר פירידוקסין כוללת אי שקט, פרנסים ואנמיה. הטיפול הוא תיקון החסר על ידי מנה חד פעמית של 5 מ"ג לק"ג ואין צורך בטיפול ממושך בתנאי שהגורם למחלת החסר חלף (3).

ב. אפילפסיה המגיבה להוספת פירידוקסין (Pyridoxine responsive epilepsy)

פרנסים מסוגים שונים נבלמים על ידי הוספת פירידוקסין לתרופות האנטי-כפיונית המקובלות, מה שמאפשר לעיתים הפחתת מינון תרופות אלה והקטנת תופעות לוואי. לדוגמא: מאז שנמצאו רמות נמוכות של GABA בנוזל השדרה של חולי Infantile spasms בוצעו מספר ניסיונות להוספת B6 לפרוטוקול הטיפול במחלה זו (7). בעבודה מיפן, שכללה מאה ושמונה עשר חולים ניתן B6 במינון 30-40 מ"ג לק"ג ליום – 13% הפכו להיות חופשיים מהתקפים תוך שבועיים (8).

בעבודה אחרת שכללה 20 חולים עם Infantile spasms השוו מתן ויטמין B6 בלבד במינון 20-50 מ"ג לק"ג ליום למתן חומצה וולפרואית במינון 30-60 מ"ג לק"ג ליום לעומת מתן משולב של שתי התרופות. מתן B6 בלבד הפחית את הפרוסים ב- 23% אך התוצאות הטובות ביותר הושגו

בשילוב של שתי התרופות. ל- ACTH (Adrenocorticotropin hormone) היתה השפעה טובה יותר גם במקרים שלא הגיבו לשילוב של ויטמין B6 וחומצה וולפרואית (9). במחקר אחר שפורסם לאחרונה הוכח שמתן B6 במינון של 40-50 מ"ג לק"ג ליום איפשר מתן ACTH בכמויות קטנות יותר והפחתה בתופעות הלוואי. בעבודה זו 84% מהחולים הפכו להיות חופשיים מהתקפים לאחר חודש של טיפול, אך לא דווח על תוצאות מעקב לטווח הארוך (10).

ג. פרוסים התלויים בפירידוקסין (פת"פ Pyridoxine dependent seizures) זוהי מחלה משפחתית, המועברת קרוב לוודאי בצורה אוטוסומלית נשלטת, שתוארה לראשונה על ידי Hunt וחבריו ב- 1954 (11). מאז תוארו כ-100 מקרים אופייניים בספרות אך משערים שמספר המקרים הלא אופייניים גדול יותר (12). במחקר אפידמיולוגי באנגליה דווח על שכיחות של פת"פ של 1 ל- 100,00 בקבוצות גיל מתחת ל- 16 שנים (13,14).

ההגדרה של פת"פ מחייבת 4 מרכיבים (15):

- פרוסים עמידים לטיפול בתרופות אנטי-כפיוניות מקובלות.
- הפסקת הפרוסים בעקבות מתן פירידוקסין פארנטרלי או אורלי.
- שליטה מלאה בפרוסים על ידי מתן פירידוקסין בלבד.
- הישנות הפרוסים בהסקת הפירידוקסין. משך הזמן להישנות משתנה ונע ממספר ימים עד מספר שבועות ואף מספר חודשים.

התמונה הקלינית האופיינית היא של פרוסים מסוגים שונים המתחילים תוך מספר שעות עד מספר ימים לאחר הלידה (166).

לעיתים יש סיפור משפחתי של קרוב משפחה דרגה ראשונה עם פרוסים בגיל היילוד. הפרוסים עלולים להתחיל כבר בחיים העובריים והאם חשה בתנועות חריגות שניתן ליחס אותן לפרוסים בשליש האחרון להריון (16,17). לאחרונה הופיעו דיווחים על תמונות קליניות בלתי אופייניות של פת"פ כגון: הופעה ראשונית מאוחרת של פרוסים למשל בגיל 19 חודשים (16,18,19); פרוסים שמגיבים תחילה לתרופות אנטי-כפיוניות רגילות ובהמשך מופיעים פרוסים עמידים לטיפול (19); פת"פ שהופיעו 6 שבועות לאחר גמילה מוצלחת מלומינל, שניתן עקב פרוסים בגיל היילוד (16) תיתכן גם תקופה ארוכה ללא פרוסים (עד חמישה חודשים), לאחר הפסקת הפירידוקסין והישנות הפרוסים אח"כ עם תגובה טובה לחידוש הפירידוקסין (20). תואר גם מקרה שלא הגיב להזרקת פירידוקסין בזמן ביצוע האלקטרואנצלוגרם אך בסופו של דבר הגיב קלינית לטיפול קבוע בפירידוקסין (21). ביותר מ-30% מהמקרים יש הופעה בלתי אופיינית של פת"פ ובכמחציתם האבחנה הראשונית היתה מצוקה סוב-לידתית או (12) Hypoxic-ischemic encephalopathy )

אין פרכוסים ייחודיים לאבחנה של פת"פ. בדרך כלל מתוארים פרכוסים ממושכים ואירועים חוזרים של סטטוס כפיוני אך יכולים להופיע פרכוסים מסוגים שונים מוקדיים, כלליים, אטוניים, מיוקלונים וכן קיימים תיאורים של (16, 21, 22) Infantile spasms. הממצא הקליני האופייני המודגש בכל הנבדקים הוא אירועים של אי-שקט, בכי, רגזון והקאות מספר שעות לפני הפרכוסים (19, 20, 23).

באלקטרואנצפלוגרם (אא"ג) אין ממצא פתוגנומוני. תוארו מקרים עם תבנית, Burst-suppression גלי דלתא גבוהי-תנודה בפיזור דו-צדדי, האטה דיפוסית או פעילות אפילפטית רב מוקדית (12, 24).

מכל האמור נכון להסיק כי בפת"פ אין ממצא קליני אופייני, אין ממצא פתוגנומוני באא"ג ואין בדיקת מעבדה אבחנתית. מתי אם כן יש לחשוד בקיום תסמונת זו? לפי Goutieres ו- (19) Aicardi (בכל חולה עד גיל שמונה עשר חודשים עם פרכוסים קשים, עמידים לטיפול ואחד מהגורמים הבאים, יש לחשוד באבחנה זו:

- פרכוסים ללא אטיולוגיה ברורה בילד שנולד לאחר מהלך סוב-לידתי תקין.
- פרכוסים קשים באח/אחות או קרוב בדרגה ראשונה.
- פרכוסים מוקדיים, ממושכים.
- אירועים של אי-שקט, בכי והקאות חוזרות, שמופיעים מספר שעות לפני הפרכוסים.

האבחנה של פת"פ היא בעיקרה קלינית ומבוססת על התגובה להזרקה תוך-ורידית של 100 מ"ג פירידוקסין תוך כדי ביצוע אא"ג (16). יש לזכור שהעלייה הפתאומית ברמת GABA במוח כתוצאה מההזרקה עלולה לגרום להפסקת נשימה, ירידה בערנות והיפוטוניה, שעלולים להימשך מספר שעות ויש להערך לכך (21, 25). לעיתים ההפרעה האפילפטית באא"ג מוחלפת בפעילות דלתא גבוהת-תנודה מונומורפית בעקבות ההזרקה שהיא ביטוי לאפקט המעכב של GABA במוח (15). ככלל יש לצפות לשיפור קליני בפרכוסים לפני הופעת השיפור הקבוע באא"ג.

אם אין שיפור קליני ו/או אלקטרוגרפי תוך 10 דקות לאחר ההזרקה מומלץ להזריק שוב 100 מ"ג פירידוקסין ולחזור על הפעולה עד למינון מצטבר של 500 מ"ג (16).

אם נצפתה תגובה חיובית להזרקת פירידוקסין יש להפסיק בהדרגה את כל התרופות האנטי-כפיוניות ולייצב את החולה על פירידוקסין בלבד הניתן דרך הפה במינון של לפחות 5 מ"ג לק"ג ליום (16). הטיפול בפירידוקסין במקרים אלה חייב להימשך כל החיים.

הדעות בספרות חלוקות לגבי המינון המומלץ לטווח הארוך. ההמלצות נעות בין 2 ל- 300 מ"ג ליום (0.2 עד 30 מ"ג לק"ג ליום) (26). סבורים שמינון נמוך של פירידוקסין (50 מ"ג ליום) יכול למנוע את הפרכוסים אך לא את האיחור ההתפתחותי והפרעות הלמידה שעלולות להופיע בחולים אלה בגיל מאוחר יותר (17).

בנוסף למניעה של פרכוסים יש לטפל ע"י פירידוקסין בפת"פ גם השלכות על התפתחות המוח ותפקודו. בדיקות תהודה מגנטית חוזרות של המוח, לאורך שנים בחולים עם פת"פ שטופלו מילדות בפירידוקסין, הדגימו שינויים אנטומיים שהתקדמו עם הזמן למרות טיפול ואיזון יחסי של הפרכוסים. שינויים אלו כללו אטרופיה מוחית של החומר האפור והלבן, הרחבת חדרי המוח, הגדלת היחס בין חדרי המוח לבין רקמת המוח, והקטנת השליש האחורי של הקורה (Corpus callosum) ממצא המבטא כנראה נזק תוך-רחמי בשלב מוקדם של התפתחות המוח (27, 28).

כמו-כן דווח שילדים עם פת"פ סובלים מאיחור בהתפתחות השפה בעיקר בתחום האקספרסיבי (29). בהערכה של כעשרים ותשעה ילדים עם פת"פ לא נמצא קשר בין התוצאות ההתפתחותיות לבין מועד התחלת הטיפול בפירידוקסין (12).

מאידך, בעבודה אחרת הודגם קשר בין הכמות היומית של הפירידוקסין לבין מנת המשכל (Intelligence Quotient): העלאת מינון הפירידוקסין מ-50 ל-150 מ"ג ליום הביאה לשיפור של 5 עד 15 נקודות במנת המשכל בעיקר במבחנים של תפקוד מוטורי. גם ההורים דיווחו על שיפור בהתנהגות הילדים באותם מקרים שקיבלו מינון גבוה יותר של פירידוקסין (29).

בפת"פ קיימת הפרעה באפיוניות של הקופקטור פירידוקסל-פוספט לאנזים GAD אך רמות הפירידוקסין בניסוי ובנוזל השדרה תקינות. עקב ההפרעה באפיוניות מופר האיזון במוח בין הניורטרנסמיטור המעורר (גלוטמט) והמעכב (30), 31. (GABA) (תהליך זה גורם לפרוסים, לפגיעה ביצירת סינאפסות, להפחתה במספר הניורונים וכתוצאה מכך להפרעה תפקודית בחומר האפור והלבן כאחד (32). תימוכין לכך נמצאו במקרים של פת"פ בהם נתגלו רמות גבוהות של גלוטמט ורמות נמוכות של GABA ברקמת המוח ובנוזל השדרה (33, 34). כמו-כן הזרקה תוך ורידית של GABA גרמה לשיפור זמני בפרוסים ובאא"ג במקרים של פת"פ (35). יש לציין שבעבודה אחרת דווח על רמות נמוכות של GABA בנוזל השדרה של חולים לפני מתן פירידוקסין, שעלו לאחר מתן התרופה (36).

לאחרונה דווח כי בנוזל שידרה של תינוק בן שלוש ושניים חודשים עם פת"פ נמצאו לפני מתן פירידוקסין רמות גלוטמט גבוהות פי 200 מהנורמה. לאחר מתן פירידוקסין במינון 5 מ"ג/ק"ג ליום במשך 11 שבועות הפרוסים הופקו, האא"ג תקין, אך רמות הגלוטמט בנוזל השדרה עדיין היו גבוהות פי 10 מהנורמה. רק לאחר העלאת מינון הפירידוקסין ל-10 מ"ג/ק"ג ליום חזרו רמות הגלוטמט בנוזל השדרה לנורמה. בגיל 45 חודשים היתה התפתחותו של תינוק זה תקינה.

מסקנת המאמר היא כי שליטה בפרוסים בלבד בפת"פ אינה מספקת ויש לשאוף לתיקון רמות הגלוטמט המוגברות בנוזל השדרה כדי למנוע נזק בהתפתחות הפסיכומטורית (26).

יש לציין גם דיווח על ילד עם פת"פ ורמות גלוטמט תקינות בנוזל השדרה (36). בהחלטה על המינון של פירידוקסין חשוב לזכור שעודף פירידוקסין עלול לגרום לניורופתיה סנסורית מכאיבה, כתוצאה מפגיעה ב Dorsal root ganglia-לכן, בחולים המקבלים טיפול בפירידוקסין באופן כרוני יש לעקוב אחר סימנים של התפתחות תופעת לוואי מסוג זה (37, 38, 39).

לסיכום, הופעה בלתי טיפוסית של פת"פ איננה מצב נדיר וחייבים לשקול אבחנה זו בכל ילד עם פרוסום קשים לטיפול בשנתיים הראשונות לחיים. אבחון מוקדם חשוב במיוחד על מנת למנוע איחור התפתחותי ונזק קוגניטיבי לטווח ארוך.

## BIBLIOGRAPHY

1. Menkes JH ed. Toxic and Nutritional Disorders. In: Textbook of Child Neurology, fourth edition, Lea & Febiger. 1990:497-525.

2. Bessy OA, Adam DJ, Hansen AE, Intake of vitamin B6 and infantile convulsions: a first approximation of requirements of pyridoxine in infants. *Pediatrics*, 1957; 10: 33-44.
3. Bessy OA, Adam DJ, Hansen AE, Intake of vitamin B6 and infantile convulsions. *Pediatrics*, 1957; 20: 33.
4. Molony CJ, Parmelee AH, Convulsions in young infants as a result of pyridoxine (vitamin B6) deficiency. *JAMA*, 1954; 154: 405.
5. Johnson GM, Powdered goat's milk. *Clin Pediatr*, 1982; 21: 494.
6. Jaffe KA, Altman K, Merryman P, The antipyridoxine effect of penicillamine in man. *J Clin Invest*, 1965; 43:1869.
7. Ito M, Mikawa M, Tangiguchi T, Cerebrospinal fluid GABA levels in children with infantile spasms. *Neurology*, 1984; 34:235-238.
8. Ohtsuka Y, Matsuda M, Kohno C. et al, Pyridoxal phosphate in the treatment of the West syndrome. In: Akimoto H. Seino M., Ward AA Jr, eds. *Advances in Epileptology XIIIth Epilepsy International Symposium*. New York, N.Y.: Raven Press. 1982:311-313.
9. Ito M, Okuno T, Hattori H et al, Vitamin B6 and valproic acid in treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol*, 1991; 7: 91-96.
10. Takuma Y, ACTH therapy for infantile spasms: a combination therapy with high-dose pyridoxal-phosphate and low-dose ACTH. *Epilepsia*, 1998; 39: Suppl 5:42-45.
11. Hunt AD, Stokes J, McCrory WW, Stroub HH, Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*, 1954; 13: 140-145.
12. Haenggeli CA, Girardin E, Paunier L, Pyridoxine-dependent seizures, clinical and therapeutic aspects. *Eur J Pediatr*, 1991; 150: 452-455.
13. Baxter P, Griffiths P, Kelly T, Gardner-Medwin D, Pyridoxine-dependent seizures: demographic, clinical, MRI and psychometric features, and effect of dose on intelligence quotient. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1996; 38: 998-1006.
14. Baxter P, Epidemiology of pyridoxine-dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child*, 1999; 81: 431-433.
15. Shih JJ, Kornblum H, Shewmon DA, Global brain dysfunction in an infant with pyridoxine dependency: Evaluation with EEG, evoked potentials, MRI and PET. *Neurology*, 1996; 47: 824-826.
16. Gospe S, Current perspectives on pyridoxine-dependent seizures. *J Pediatr*, 1998; 132: 919-923.

17. Bejsovec M, Kulenda Z, Ponca E, Familial intrauterine convulsions in pyridoxine dependency. *Arch Dis Child*, 1983; 58:415-418.
18. Bachman DS, Late-onset pyridoxine-dependency convulsions. *Ann Neurol*, 1983; 14: 692-693.
19. Gouti?res F, Aicardi J, Atypical presentations of pyridoxine-dependent seizures: a treatable cause of intractable epilepsy in infants. *Ann Neurol*, 1985; 17; 117-120.
20. Bankier A, Turner M, Hopkins IJ, Pyridoxine-dependent seizures: a wider clinical spectrum. *Arch Dis Child*, 1983; 58: 415-418.
21. Bass NE, Wyllie E, Cohen B, Joseph SA, Pyridoxine-dependent epilepsy: the need for repeated pyridoxine trails and the risk of severe electrocerebral suppression with intravenous pyridoxine infusion. *J Child Neurol*, 1996; 11: 422-424.
22. Robins MM, Pyridoxine dependency convulsions in a newborn. *JAMA*, 1966; 491-493.
23. Coker S, Postneonatal vitamin B6-dependent epilepsy. *Pediatrics*, 1992; 90: 221-223.
24. Inuma K, Narisawa K, Yamuchi Y, Yoshida T, Mizuno T, Pyridoxine dependent convulsions: effect of pyridoxine therapy on electroencephalograms. *Tohoku J Exp Med*, 1971; 105: 19-26.
25. Kroll JS, Pyridoxine for neonatal seizures: an unexpected danger. *Dev Med Child Neurol*, 1985; 27:369-382.
26. Baumeister FAM, Gsell W, Shin YS, Egger J, Glutamate in pyridoxine- dependent epilepsy: Neurotoxic glutamate concentration in the cerebrospinal fluid and its normalization by pyridoxine. *Pediatrics*, 1994; 94: 318-321.
27. Gospe SM, Hecht ST, Longitudinal MRI findings in pyridoxine-dependent seizures. *Neurology*, 1998; 51: 74-78.
28. Shin JJ, Kornblum H, Shewmon DA, Global brain dysfunction in an infant with pyridoxine dependency: evaluation with EEG, evoked potentials, MRI and PET. *Neurology*, 1996; 47: 824-826.
29. Baxter P, Griffiths P, Kelly T, Gardner-Medwin D, Pyridoxine-dependent seizures: Demographic, clinical, MRI and psychometric features, and effect of dose on intelligence quotient. *Developmental Med and Child Neurol*, 1996; 38: 998-1006.
30. Scriver CR, Vitamin B6 dependency and infantile convulsion. *Pediatrics*, 1960; 26: 62.
31. Scriver CR, Whelan DT, Glutamic acid decarboxylase (GAD) in mammalian tissue outside the central nervous system, and its possible relevance to hereditary vitamin B6-dependency with seizures. *Ann NY Acad Sci*, 1969; 166: 83-96.
32. Kaufman DL, Lederman JN, Wong AM, Tobin JA, Menkes JH: A new method to detect point

mutations in the gene for glutamic acid decarboxylase in patients with pyridoxine-dependent seizures. *Ann Neurol*, 1987; 22:446-447.

33. Gospe SM Jr., Olin KL, Keen CL, Reduced GABA synthesis in pyridoxine-dependent seizures. *Lancet*, 1994; 343: 1133-1134.

34. Lott IT, Coulombe T, DiPaola RV, Richardson EP, Levy HL, Vitamin B6-dependent seizures: Pathology and chemical findings in brain. *Neurology*, 1978; 28: 47-54.

35. Kurlemann G, Ziegler R, Gruneberg M, Bomelburg T, Ullrich K, Palm DB. Disturbance of GABA metabolism in pyridoxine-dependent seizures. *Neuropediatrics* 1992; 23: 257-259.

36. Kure S, Maeda T, Fukushima N, Ohura T, Takahashi K, Nishikawa T, Matsubara Y, Izumi T, Narisawa K, A subtype of pyridoxine-dependent epilepsy with normal CSF glutamate concentration. Case report. *J Inher Metab Dis*, 1998; 21: 431-432.

37. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al, Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: a new megavitamin syndrome. *N Engl J Med*, 1983; 309: 445-448.

38. Parry GJ, Bredesen DE, Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurology*, 1985; 35: 1466-1468.

39. Ludolph AC, Masur H, Oberwittler C, Koch HG, Ullrich K, Sensory neuropathy and vitamin B6 treatment in homocystinuria. *Eur J Pediatr*, 1993; 152: 271.

Fig. 1.

B6

Glutamic —? ? – aminobutyric acid

acid Glutamic (GABA)

Acid

Decarboxylase

(GADD)