

MANIFESTĂRI EPILEPTICE ÎN ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM LA COPII

**Elena Paladi – cercet. șt. stagiar¹, Mariana Sprincean^{1,2} – dr. în șt. psihologice, conf. univ.,
Ludmila Ețco^{1,2} – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
¹IMSP Institutul Mamei și Copilului,
²IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

Rezumat

Erorile înnăscute de metabolism cuprind o gamă largă de boli genetice care implică tulburări ale metabolismului, cu debut în orice perioadă de dezvoltare, dar mai frecvent în perioada neonatală. Diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism deseori rezultă din vaste examinări biochimice și moleculare, necesitând costuri enorme. Convulsiile sunt un

simptom frecvent în dereglările înăscute de metabolism. Crizele rezistente la tratament împiedică dezvoltarea copilului și pot determina leziuni cerebrale grave.

Cuvinte-cheie: erori înăscute de metabolism, epilepsie, retard mental

Summary. Epileptic manifestations in inborn errors of metabolism in children

Inborn errors of metabolism comprise a wide range of genetic diseases involving disorders of metabolism with onset at any period of development, but more frequently in the neonatal period. The diagnosis of inborn errors of metabolism often result in extensive biochemical and molecular examination, requiring enormous costs. Seizures are a common symptom in inborn errors of metabolism. Seizures resistant to treatment hinder child development and can cause serious brain damage.

Key words: inborn error of metabolism, epilepsy, mental retardation

Резюме. Эпилептические проявления при врожденных нарушениях метаболизма у детей

Врожденные дефекты метаболизма включают широкий спектр генетических заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма, в начале любого периода развития, но чаще всего в неонатальном периоде. Диагностика врожденных нарушений метаболизма, часто является результатом обширных биохимических и молекулярных экспертиз, требующих огромных затрат. Часто причинами судорог являются врожденные расстройства метаболизма. Судороги устойчивы к лечению, предотвращают развитие ребенка и могут вызвать серьезные повреждения мозга.

Ключевые слова: врожденные нарушения метаболизма, эпилепсия, умственная отсталость

Erorile înăscute de metabolism (EÎM) cuprind un grup de patologii în care defectul unei singure gene cauzează deficiența în producerea, sinteza, metabolizarea, stocarea sau transportul compușilor biocimici. De la introducerea conceptului de EÎM și până în prezent au fost identificate peste 700 de defecte înăscute de metabolism [6]. Se constată o frecvență mare (peste 30%) a implicării sistemului nervos central în cadrul acestor entități. Convulsiile sunt simptomul comun într-un număr mare de patologii metabolice care apar în special în copilărie. În unele cazuri, convulsiile apar anterior de a institui tratament adecvat (ex. hiperamonemia sau hipoglicemia). În alte situații, convulsiile pot fi manifestarea principală a bolii, evoluând ulterior în epilepsie medicamentos rezistentă (ex. sindromul deficienței de creatinină, deficiență de guanidinacetat metiltransferaza). În unele patologii metabolice, epilepsia poate fi prevenită prin instituirea precoce a tratamentului metabolic, după efectuarea screeningului nou-născuților, ca și în cazul fenilcetonuriei sau deficienței de biotinidază. În aciduria glutarică tipul 1, singura cale de a trata convulsiile (ca și în majoritatea patologiilor metabolice), rămâne a fi terapia antiepileptică [2].

Clasificarea epilepsiilor în cadrul EÎM este complexă și cuprinde mai multe direcții:

1. După mecanismul patogenetic: *“intoxicații” energetice* (aminoacidopatii, aminoaciduria, defecte ale ciclului ureei); *deficiențe energetice* (hipoglicemia, deficit de GLUT1, deficit de creatină); *afectarea funcționării neuronale* (tezaurismoze); *afectarea sistemului de neurotransmițători*; *afectarea transportului de substanțe* (hiperglicinemie noncetonică, defi-

citul de GABA transaminază, deficitul de dehidrogenază a hemialhidei succinice).

2. În funcție de vârsta de debut: *perioada neonatală* (hipoglicemie, dependență de piridoxină, hiperglicinemie noncetonică, aminoaciduria, defecte ale ciclului ureei, adrenoleucodistrofii neonatale, sindrom Zellweger, convulsii care răspund la administrarea de acid folic, deficit de holocarboxilaz sintetază, deficit de cofactor de molibden, deficit al sulfitoxidazei); *sugar* (hipoglicemie, deficit de GLUT 1, deficit de creatină, deficit de biotinidază, aminoacidopatii, aminoaciduria, tulburări congenitale ale glicozilării, dependența de piridoxină, forma infantilă a lipofuscinozei ceroidale neuronale); *copil mic* (forma infantilă tardivă a lipofuscinozei ceroidale neuronale, afecțiuni mitocondriale (inclusiv boala Alpers), boli de stocaj lizozomal); *școlar* (afecțiuni mitocondriale, forma juvenilă a lipofuscinozei ceroidale neuronale, epilepsiile mioclonice progresive).

Epilepsia în cadrul erorilor înăscute de metabolism are la bază unele criterii comune:

- Debutează în general precoce (perioada nou-născut și sugar), cu afectarea funcțională și de dezvoltare în toate aspectele evoluției cognitive și motorii, coincidând sau asociat cu apariția convulsiilor clinice sau subclinice.

- Răspunsul la terapia antiepileptică convențională nu este satisfăcător.

Tulburări ale metabolismului aminoacizilor. *Fenilcetonuria (PKU)* reprezintă dereglare de metabolism al aminoacizilor cu transmitere autozomal-recisivă, fiind determinată de deficitul de fenilalaninhidroxilaza (PAH), care asigură biotransforma-

rea fenilalaninei în tirozină. În Republica Moldova fiecare al 48-lea locuitor este purtătorul uneia din cele 8 mutații ale genei PAH mai frecvent întâlnite [9]. Epilepsia în PKU netratată se întâlnește în $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ dintre toți pacienți, sindromul West cu hirsutism și spasmele infantile, fiind cele mai caracteristice sindroame epileptice la copii. Manifestările neurologice asociate sunt retardul mental și tulburările psihice, hipertonus, dereglări de vorbire. Tratamentul presimp-tomatic previne apariția crizelor epileptice și agravarea semnelor neurologice. Diagnosticul se bazează pe creșterea concentrației în sânge a fenilalaninei.

Boala urinei cu miros de arșar (MSUD, leucinoza) este o tulburare a metabolismului aminoacizilor cu lanț ramificat în care se acumulează în fluidele corpului cantități crescute de leucină, izoleucină și valină. Caracteristicile clinice sunt: mirosul de zahăr ars în urină, retard mintal sever, hipotonie musculară, clonii, convulsii, vărsături, acidoză, comă și deces în primul an de viață. Examinările diagnostice arată acidoză metabolică severă, cetoză și hipoglicemie. Leucina, izoleucina, valina au concentrații crescute în plasmă și urină.

Tulburări ale ciclului ureei sunt boli genetice cauzate de deficiențe în una dintre enzimele ciclului ureei (carbamil-fosfat sintetaza, ornitin transcarbamilaza, argininosuccinat sintetaza și arginaza), cauzând acumularea amoniacului în sânge. Tabloul clinic în perioada neonatală se manifestă prin: convulsii, hipotonie, vărsături, comă și/sau deces. Diagnosticul unei anomalii a ciclului ureei impune măsuri de urgență, deoarece o hiperamoniemie superioară la 1000 $\mu\text{M/L}$ (normal: 64-107 $\mu\text{M/L}$) timp de 3 zile determină sechele neurologice ireversibile. Dacă controlul metabolic este bun, epilepsia este rară în cursul evoluției acestor boli [4].

Hipoglicemia este cauza frecventă a convulsiilor neonatale corectabile. Hipoglicemia secundară unei patologii sistemice, ca sepsisul este ușor de corectat prin infuzie de glucoză cu viteză egală cu rata de oxidare a glucozei bazale (5-7mg/kg/min la nou-născuți). Convulsiile prelungite cauzate de hipoglicemie duc la scleroză hipocampală și ulterior la epilepsie de lob temporal. Pentru toți copiii care prezintă hipoglicemia este necesar de investigat glucoza în sânge, acizii grași liberi, amoniacul, insulina, hormonul de creștere și cortizolul, cetona în urină și acizii organici [3].

Deficit de GLUT 1. Proteina GLUT 1 este principalul transportor al glucozei care traversează bariera hematoencefalică. Deficitul de GLUT 1 se manifestă prin epilepsie farmacorezistentă cu debut precoce, retard psiho-motor, microcefalie, semne de afectare piramidală, extrapiramidală și cerebeloasă. Pe nemân-

cate simptomatologia se poate accentua. Confirmarea diagnosticului se face în baza cercetării transportului de glucoză prin membrane eritrocitară și prin analiza genetică. Epilepsia este rezistentă la tratament, principiul principal fiind dieta cetonigenă, care furnizează corpi cetonici ca și substrat energetic pentru sistemul nervos [1].

Tulburări ale metabolismului creatinei cuprinde trei defecte diferite: afectarea transportului creatinei în sistemul nervos (legată de cromosomul X); afectarea sintezei de creatină în deficitul enzimei GAMT (guanidinoacetat metiltransferaza); afectarea sintezei de creatină în deficitul enzimei AGAT (arginin-glicin amidinotransferaza). Epilepsia este asociată doar în deficitul de GAMT, care frecvent este refractară la tratamentul antiepileptic. Suplimentarea doar a creatinei frecvent duce la ameliorare. La copii crizele epileptice pot fi manifestate prin: sindrom West, absențe atipice, crize astatice și convulsii generalizate tonico-clonice (CGTC). Diagnosticul deficiului de GAMT, poate fi suspectat atunci când în analiza biochimică este crescută excreția de compuși guanidini în urină [5].

Maladiile de tezaurizare lizozomală. Ceroid lipofusinoza neuronală este o patologie neurodegenerativă fiind determinată de lipsa genei NCL, responsabilă de sinteza proteinelor lizozomale ce distrug lipofusina. Astfel, lipofusina se acumulează și produce leziuni neuronale ireversibile. În forma infantilă (NCL 1), convulsiile apar la sfârșitul primului an de viață (convulsii mioclonice, atonice și CGTC) asociate cu întârziere psihomotorie severă, tulburări motorii. Manifestările clinice în forma infantilă târzie (NCL 2) apar de obicei după al doilea an de viață: întârzierea dezvoltării limbajului, convulsii generalizate tonico-clonice, atone, mioclonice. Diagnostic se confirmă prin studiul enzimatic al activității palmitinprotein thioesterazei (NCL 1) sau tripeptidil peptidazei 1 (NCL2) în pete de sânge și prin analiza genetică [2].

Mucopolidoză I este determinată de deficit de neuraminidază, determinând acumularea intracelulară de glicoproteine ce conțin acid sialic. Primele manifestări clinice survin în primul an de viață. Tabloul clinic include retard mental moderat, visceromegalie și convulsii, epilepsia mioclonică progresivă. Examenul oftalmologic evidențiază opacități corneene și pată roșie-cireșie maculară. Cu vârsta apare ataxia și dereglări de vedere (opacități cristaliniile). Control inefficient cu terapie antiepileptică.

Afectarea sistemelor de neurotransmițători. Hiperglicinemie noncetonică se datorează deficienței complexului enzimatic de clivare a glicinei (neurotransmițătorul inhibitor major în creier și măduva

spinării) responsabil de acumularea glicinei în toate țesuturile, deci și în SNC. În 80% dintre cazurile de hiperglicinemie noncetonică cu debut în perioada neonatală este vorba de deficit a proteinei P, iar 20% cazuri, deficit a proteinei T. În forma neonatală simptomele clinice apar în primele 6-36 ore manifestate prin hipotonie extremă, letargie, dificultăți de alimentație. Epilepsia severă apare în cursul primelor luni, cu crize mioclonice, evoluând în spasme infantile sau crize parțial motorii. Diagnosticul este sugerat de creșterea concentrației de glicină în sânge și LCR; prin demonstrarea raportului crescut al glicinei în LCR/plasmă >0.08 ; scăderea activității de degradare hepatică a glicinei, cromatografia aminoacizilor organici urinari pentru eliminarea hiperglicemiilor secundare. Tratamentul epilepsiei se face cu medicație antiepileptică convențională. Acidul valproic, din punct de vedere teoretic, trebuie evitat, acesta inhibând clivarea hepatică a glicinei [1, 4].

Deficitul în GABA transaminază (GABA T) este o patologie extrem de rară, fiind raportată în studiile internaționale doar 3 pacienți. Clinic, copiii afectați, prezintă precoce retard psihomotor, hipotonie, convulsii. Examenul neuropatologic al SNC al unui copil decedat a evidențiat aspectul de leucodistrofie. Diagnosticul poate fi susținut prin creșterea importantă a nivelului GABA în plasmă și LCR. Determinarea activității GABA T se poate efectua la nivelul limfocitelor, limfoblaștilor și hepatocitelor. Tratament specific în această patologie nu există [2, 8].

Epilepsia piridoxin dependentă (EPD) cu debut precoce (manifestările clinice apar din primele zile de viață) decurge cu convulsii prenatale din săptămâna a 20-a de gestație. Convulsiile apar din primele zile de viață și sunt rezistente la terapia antiepileptică [7]. Administrarea intravenoasă a 100 mg piridoxină, stopează rapid activitatea convulsiilor. În EPD cu debut tardiv, convulsiile apar până la vârsta de 3 ani, cel mai frecvent în context febril. Administrarea zilnică a 100 mg piridoxină, stopează activitatea convulsivă în 1-2 zile. Tratamentul este pe tot parcursul vieții și doza uzuală de piridoxină este de 15mg/kg/zi. Mecanismul molecular rămâne neelucidat în EPD. Acidul pipecolic este un posibil marker metabolic pentru această patologie ce se poate determina în plasmă sau lichidul cerebrospinal, în care este crescut înainte de tratament și descrește pe durata tratamentului, deși nu atinge nivelul normal.

Deficitul de piridoxamin fosfat oxidază. Piridoxamin fosfat oxidaza catalizează conversia piridoxin fosfatului în cofactorul activ piridoxal fosfat. Piridoxal fosfatul este cofactor pentru diferite enzime în sinteza neurotransmițătorilor și în degradarea treoninei și glicinei. Convulsiile în perioada neonatală

sunt similare celor cu EPD cu debut precoce și se stopează la administrare de piridoxal fosfat (10-15mg/kg/zi). Markerii biochimici sunt: scăderea concentrației de acid homovalinic și acid 5-hidroxiindolacetat (produși de descompunere a dopaminei și serotoninei), și concentrații scăzute de 3-metoxitirozină, glicină și treonină în lichidul cerebrospinal [3, 7].

Deficitul de biotinidază. Biotina este cofactor pentru diferite carboxilaze. Biotinidaza este o enzimă care ajută la reciclarea biotinei endogene. Epilepsia apare după primele 3-4 luni de viață, mai frecvent sub formă de spasme infantile asociate cu hipotonie, întârziere în dezvoltare, letargie. Indicii pentru diagnostic sunt alopecia și dermatita. Convulsiile refractorii răspund prompt la doze mici de biotină.

Epilepsia în afecțiuni mitocondriale. Patologia mitocondrială este frecvent asociată cu epilepsia. La nou născuți și copiii cu tulburări mitocondriale, epilepsia este întâlnită 26-60% cazuri, mai frecvent în patologia cu debut precoce și retard psihomotor sever. Convulsiile în encefalopatiile mitocondriale sunt polimorfe: convulsii tonice, clonice, mioclonice, spasme infantile [5].

Concluzii:

1. În EÎM epilepsia este deseori cel mai frecvent simptom. Se presupune o patologie metabolică în cazul convulsiilor rezistente la tratament sau dacă acestea sunt însoțite de retard mental sau dereglări de motilitate.
2. Epilepsia copilului are probabilitatea mai mare de a avea o cauză metabolică decât cea a adultului.
3. Toți nou-născuții care prezintă convulsii trebuie testați pentru deficiențe tratabile de cofactori. În lipsa unui tratament specific sau în condițiile unui efect insuficient al acestuia, se administrează tratament convențional cu antiepileptice, în funcție de tipul crizei.

Bibliografie

1. Applegarth D.A., Toone J.R. *Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinaemia): review and update*. J Inherit Metab Dis 2004; 27:417-22.
2. Bageci S., Zschocke J., Hoffmann G.F., Bast T., Klepper J., Müller A. *Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F151-2.
3. Bahi-Buisson N., Mention K., Legher P.L. *Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism*. Arch Pediatr 2005; 13:284-292. Doi:10.1016/j.arcped.10.024.
4. Gospe Jr. S.M. *Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies*. Chang Gung Med J 2010;33:1-12.
5. Joshi S.N., Fathalla M., Koul R., Maney M.A., Bayoumi R. *Biotin responsive seizures and encephalopathy due to biotinidase deficiency*. Neurol India 2010;58:323-4.

6. Kuo M.F., Wang H.S. *Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine*. *Pediatr Neurol* 2002; 26:146-7.
7. Leonard J.V., Morris AAM. *Diagnosis and early management of inborn errors of identification presenting around the time of birth*. *Acta Paediatrica* 2006; 95:6-14.
8. Leuzzi V. *Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment*. *J Child Neurol* 2002;17(3):S89-97.
9. Ușurelu N., Garaeva S., Lîșîi L., Țurea V. *Determinativele individualizării tratamentului dereglărilor metabolismului fenilalaninei*. *Buletin de perinatologie*. Chișinău, 2009, nr. 3, p.219-227.