

## Pyridoxine afhankelijke epilepsie

### Wat is pyridoxine afhankelijke epilepsie

Pyridoxine afhankelijke epilepsie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Het is een vorm van epilepsie waarbij de aanvallen goed behandeld kunnen worden met pyridoxine. Pyridoxine is hetzelfde als vitamine B6.

Deze vorm van epilepsie wordt ook wel PDE genoemd, een afkorting van de Engelse naam: Pyridoxine Dependant Epilepsy.

### Hoe vaak komt deze vorm van epilepsie voor?

Pyridoxine afhankelijke epilepsie is een zeer zeldzame aandoening. Geschat wordt dat één op de 200.000 kinderen in Nederland deze vorm van epilepsie heeft; dat betekent dat er in Nederland één keer per jaar een kind wordt geboren met PDE. Er zijn in Nederland 30 patiënten bekend. Wereldwijd zijn 200 patiënten in de literatuur beschreven.

### Wat is de oorzaak van pyridoxine afhankelijke epilepsie?

#### Foutje in erfelijk materiaal

Pyridoxine afhankelijke epilepsie ontstaat door een foutje in het erfelijk materiaal op het vijfde chromosoom in het antiquitine-gen (ALDH7A1-gen). Elk mens heeft 2 chromosomen vijf. Pas wanneer beide chromosomen een fout bevatten, zal het kind pyridoxine afhankelijke epilepsie krijgen. Vaak hebben beide ouders een foutje op één van de chromosomen vijf. Zelf worden ze niet ziek omdat ze ook nog een gezond chromosoom vijf hebben.

Door deze fout op chromosoom vijf kan een bepaald eiwit, het enzym AASA-dehydrogenase, niet worden aangemaakt. Dit enzym is nodig om de stof AASA (AminoAdipicSemiAldehyde) in het lichaam af te breken en op te ruimen. AASA ontstaat bij de afbraak van het aminozuur lysine. Aminozyuren zijn kleine onderdelen van eiwitten in ons lichaam. Eiwitten worden voortdurend aangemaakt in het lichaam, maar ook weer afgebroken. Omdat AASA niet wordt afgebroken is er te veel hiervan in het lichaam. Dit leidt via diverse reacties tot een tekort aan pyridoxaal-fosfaat, de biologisch actieve vorm van pyridoxine. Dit tekort leidt tot epilepsie.

Pyridoxine helpt in heel veel biologische processen in het lichaam. Zo is het nodig bij de afbraak en opbouw van aminozyuren (bouwstenen van eiwit) en bij de energiehuishouding in de cellen. Ook reguleert het de werking van bepaalde hormonen in het lichaam. Verder is het een onmisbare stof bij de afweer, groei, bloedaanmaak en in het zenuwstelsel.

*De informatie in deze folder is van algemene aard en is bedoeld om u een beeld te geven van de zorg en voorlichting die u kunt verwachten. In uw situatie kunnen andere adviezen of procedures van toepassing zijn. Deze folder is dan ook slechts een aanvulling op de specifieke (mondelinge) voorlichting van uw specialist of behandelaar.*

Te veel AASA is mogelijk schadelijk voor het lichaam en samen met het tekort aan pyridoxine veroorzaakt het waarschijnlijk de ontwikkelingsproblemen die kinderen met pyridoxine afhankelijke epilepsie hebben.

## Diagnose

Er zijn verschillende methodes om de diagnose te stellen, die meestal in combinatie met elkaar worden gebruikt.

- Verhaal van de moeder over abnormale bewegingen van het kind in de baarmoeder;
- Niet reageren van de baby op de normale medicatie tegen epilepsie;
- Verhoogde waarde van AASA in urine, of verhoogd pipecolinezuur in bloed;
- EEG-onderzoek (hersensfilmpje);
- Proefbehandeling met pyridoxine;
- Erfelijkheidsonderzoek middels DNA analyse.

## Wat zijn de symptomen van pyridoxine afhankelijke epilepsie

- Heftige bewegingen in de baarmoeder  
Veel kinderen met deze vorm van epilepsie hebben al aanvallen in de baarmoeder. Moeders kunnen dit voelen doordat hun kind abnormaal heftig beweegt.
- Epileptische aanvallen die niet reageren op epilepsie-medicatie
  - De meeste kinderen krijgen in de eerste uren tot dagen na de geboorte last van epileptische aanvallen. De aanvallen verminderen niet na het geven van de gebruikelijke epilepsie-medicatie (fenobarbital, midazolam, levetiracetam). In een enkel geval helpt de medicatie eerst wel, maar later niet meer.
  - Soms ontstaan de aanvallen pas op latere leeftijd, na de eerste levensmand, maar altijd voor het derde levensjaar.
- Verstoorde en vertraagde ontwikkeling  
Veel kinderen hebben een vertraagde ontwikkeling en lopen dus een ontwikkelingsachterstand op.
- Overige symptomen  
Ondertemperatuur, geprikkeld, trillerig, voedingsproblemen, spugen, afwijkend huilen, sterk wisselende spierspanning.

## Problemen op latere leeftijd

- Bewegen  
Kinderen bewegen vaak wat houterig, kunnen last hebben van slapte in de armen en benen. Dit is mede afhankelijk van het tijdstip van de start van de behandeling.
- Leren, praten  
Er zijn vaak problemen met leren en het IQ is lager dan gemiddeld. Ook is de spraaktaalontwikkeling vertraagd. De helft van de kinderen zit op het speciaal onderwijs.
- Gedrag  
Er komen vaker gedrags-, aandachts- en concentratieproblemen voor. Kinderen kunnen minder makkelijk omgaan met frustratie en boosheid.

- **Zicht**  
Er ontstaan vaak problemen met zien. De slechthoortheid is niet goed te verhelpen met een bril omdat het probleem ook in de hersenen zit. Ook is er vaak sprake van scheelzien.
- **Omvang hoofd**  
Het hoofd is vaak groter dan gemiddeld. Een deel van de kinderen ontwikkelt een waterhoofd.
- **Werken**  
Eén van de kenmerken van PDE is verminderde belastbaarheid. Kinderen zijn eerder vermoeid. Ruim de helft van de kinderen kan daardoor geen fulltime baan invullen.

## Behandeling

In het algemeen geldt dat zo snel mogelijk gestart dient te worden met de behandeling omdat de aanvallen verdere onherstelbare schade veroorzaken. Hoe sneller de behandeling start, hoe beter het kind zich zal ontwikkelen; evenwel is dit geen garantie.

- **Pyridoxine**  
In 90% van de gevallen verdwijnen de epileptische aanvallen bij behandeling met pyridoxine, 15 mg/kg/dag; maximaal 300 mg/dag. De dosering is individueel sterk verschillend. Bij ziekte met koorts is tijdelijk extra dosering nodig. Bij de combinatie met enkele andere soorten medicatie is ook een hogere dosering nodig, onder andere penicillamine en isoniazide.  
Er is nog geen goed onderzoek gedaan naar bijwerkingen bij kinderen van hoge doseringen pyridoxine. Bij volwassenen kunnen bijwerkingen ontstaan bij doseringen hoger dan 30 mg/kg/d, of meer dan totaal 500 mg/d zoals evenwichtsstoornissen en zenuwbeschadigingen.
- **Pyridoxaalfosfaat**  
Er is een variant van PDE (PNPO) die alleen op pyridoxaalfosfaat reageert. Vaak wordt deze medicatie gegeven omdat beide vormen hierop kunnen reageren.
- **Andere medicatie tegen epilepsie**  
Sommige kinderen hebben naast de pyridoxine of pyridoxaalfosfaat ook andere medicatie nodig tegen epilepsie.
- **Dieet**  
Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar het nut van een lysine-arm dieet wat kan helpen bij een betere ontwikkeling van kinderen met PDE. Ook wordt onderzoek gedaan naar suppletie van een ander aminozuur, arginine. Een overdosering van arginine remt de instroom van lysine in de hersenen.
- **Overige ondersteuning**
  - Kinderfysiotherapie kan helpen om het kind te leren zo functioneel mogelijk te bewegen.
  - Kinderlogopedie kan helpen wanneer er problemen zijn met drinken, eten, kauwen, slikken of praten.
  - Kinderrevalidatie vervolgt de ontwikkeling van kinderen met PDE en coördineert verschillende behandelingen.

- Maatschappelijk werk of psycholoog kunnen ouders ondersteunen en begeleiden bij de zorg voor hun kind met PDE.
- Contact met andere ouders kan helpen de zorgen te delen met ouders die weten wat het is om te zorgen voor een kind met PDE.

### **Erfelijkheid**

PDE is een erfelijke aandoening. Meestal zijn beide ouders drager van het foute gen. Broertjes en zusjes hebben dan 25% kans om ook PDE te krijgen. Een klinisch geneticus kan hierover informatie geven.

Tijdens een volgende zwangerschap kan via de vlokkentest of vruchtwaterpunctie nagegaan worden of er sprake is van PDE.

Wanneer dat zo is, kan de moeder tijdens de zwangerschap pyridoxine nemen om zo de behandeling al te starten voor het kind geboren is. Zodra het kind geboren is, wordt de behandeling van het kind voortgezet. Niet alle problemen kunnen hiermee voorkomen worden.

### **18 jaar en ouder**

Als patiënten 18 jaar en ouder zijn, wordt de zorg voor PDE voortgezet in het Radboudumc Nijmegen of in het Amsterdam UMC door een internist-metabole-ziekten.