

گزارش یک مورد تشنج وابسته به پیریدوکسین

دکتر جواد آخوندیان^۱

خلاصه

تشنجات وابسته به پیریدوکسین یکی از انواع مهم و نادر تشنج غیرقابل کنترل در نوزادان و شیرخواران است و با تشخیص و درمان به موقع این گونه کودکان علاوه بر اینکه از تشنج و اختلال تکاملی آنها پیشگیری می‌شود، از مصرف غیر ضروری داروهای ضد تشنج و در نتیجه بروز عوارض جانبی متعدد آنها نیز جلوگیری می‌شود. در این مقاله یک مورد از این بیماری گزارش می‌شود. بیمار شیرخوار ۷ ماهه‌ای بود که به علت تشنجات مکرر به بیمارستان امام رضا (ع) ارجاع داده شده بود. در آزمایش‌های انجام شده قند و کلسیم، آمونیاک سرم و آزمایش‌های روتین و نیز خصوصیات مایع نخاع بیمار طبیعی بود. نوار مغزی بیمار نمای هیپس آریتمی داشت. سی‌تی‌اسکن مغز طبیعی بود. تشنج به درمان‌های معمولی مقاوم بود. اما با تجویز ویتامین B₆ تشنج‌های بیمار قطع شد.

واژه‌های کلیدی: تشنج وابسته به پیریدوکسین، اسپاسم شیرخواری، B₆

۱- استادیار و فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی مشهد

مقدمه

در الکتروآنسفالوگرام گرفته شده بعد از یک هفته، فقط امواج شارپ پراکنده دیده شد. سه ماه بعد مجدداً کودک به علت تشنج به کلینیک ارجاع داده شد و والدین وی اظهار داشتند با توجه به تحت کنترل بودن تشنج و توصیه اطرافیان، دارو را قطع کرده‌اند که پس از سه روز مشکلات وی به صورت تشنج آغاز شده لذا مجدداً مصرف پیریدوکسین شروع شد. در طی ۱۸ ماه پس از شروع درمان مجدد با پیریدوکسین، کودک شش بار مراجعه داشته است. وضعیت تکاملی وی مطلوب است و والدین کودک از وضعیت او بسیار راضی هستند.

بحث

تشنجات وابسته به پیریدوکسین یکی از انواع تشنج‌های مقاوم در نوزادان و شیرخواران است (۱۱، ۱۷، ۱۸) و تاکنون حدود ۱۰۰ مورد از این حالت که از نظر ارثی اتوزومال مغلوب است در دنیا گزارش شده است (۱، ۱۶). بیماران با این اختلال، تشنجات راجعه بدون پاسخ مناسب به درمان‌های ضد تشنج دارند و تشنج با تجویز ویریدی پیریدوکسین (ویتامین B₆) متوقف می‌شود. به جز در مواردی که تأخیر در تشخیص منجر به صدمه مغز به علت تشنجات مکرر می‌شود، عود تشنج بعد از کاربرد مقادیر مناسب و روزانه این ویتامین متوقف می‌شود و نیازی به استفاده از داروهای ضد تشنج نیست گاهی اوقات در اثر تشنجات پایدار (status)، این کودکان از دست می‌روند (۹). در این مقاله یک مورد جالب مطرح می‌شود تا پزشکان درمانگر این گونه کودکان همیشه به فکر وابستگی به پیریدوکسین به خصوص در شیرخواران به عنوان یکی از علل تشنج مقاوم باشند.

مورد اولیه اینگونه کودکان در دوره نوزادی و به علت تشنج طی ساعات یا روزهای اول تولد مشخص می‌شوند (۱۲). گاهی کودکان دارای این مشکل حرکات تشنجی داخل رحمی دارند (۵). گزارشات کلینیکی اخیر تظاهرات بالینی غیر معمول تشنجات وابسته به پیریدوکسین را بعد از دوره نوزادی نشان داده‌اند. به طور مثال تشنج وابسته به پیریدوکسین با شروع دیررس در کودکان تا سن ۱۹ ماهگی گزارش شده است (۱۰). حتی گاهی لازم است جهت تشخیص وابستگی به پیریدوکسین چند بار پیریدوکسین را به کار برد و در صورت عدم تأثیر این تشخیص را کنار گذاشت (۸). بسیاری از کودکان ممکن است حملات تحریک پذیری، بی‌قراری و استفراغ را چند ساعت قبل از تشنج داشته باشند (۱۰، ۱۷).

Goutieres و Aicardia پیشنهاد کرده‌اند که تشخیص تشنج وابسته به پیریدوکسین در یک کودک تا سن ۱۸ ماهگی که یکی از

تشنجات وابسته به پیریدوکسین به عنوان یکی از انواع تشنج مقاوم به درمان در نوزادان و شیرخواران مطرح است (۱۲) و تاکنون کمتر از ۱۰۰ مورد از این بیماری گزارش شده است (۱، ۹، ۱۶). بیماران با این اختلال تشنجات مکرر و غیر قابل کنترل همراه با مصرف داروهای ضد تشنج دارند اما بعد از تجویز داخل ویریدی پیریدوکسین (ویتامین B₆) تشنجات کنترل می‌شود و گاهی این کودکان به دنبال تشنج پایدار (status) فوت می‌کنند (۹). با شناخت این موارد نادر می‌توان از مصرف بی‌مورد داروهای مختلف ضد تشنج و عوارض زیاد آنها جلوگیری نمود و بیماران را از مشکل تشنج و اختلال تکاملی نسبی رهایی داد.

گزارش مورد

کودک دختر ۷ ماهه‌ای است که به علت تشنجات مکرر از نوع اسپاسم شیرخواری به بیمارستان امام رضا (ع) ارجاع داده شده است. وی داروهای معمول اسپاسم شیرخواری را به طور مناسب و صحیح دریافت نموده و علی‌رغم اینها تشنجات وی به هیچ وجه کاهش نیافته بود. تشنج وی در شروع به خواب رفتن و به شکل خوشه‌ای (cluster) و در طی روز چند نوبت تکرار می‌شد. کودک فرزند سوم خانواده و تولد وی واژینال و بدون مشکل بود و تا دو ماهگی ظاهراً مشکلی نداشته است و پس از آن حملات تشنج آغاز شده است. والدین این کودک نسبت فامیلی داشتند. تغذیه کودک با شیر مادر و وزن موقع بستری ۸ کیلوگرم بود. تکامل کودک فقط از نظر حرکتی مختصری نسبت به سن او تأخیر داشت ولی از سایر جهات طبیعی می‌نمود. آزمایشات انجام شده جهت کودک شامل قندخون، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، BUN، ABG کامل ادرار، آمینواسیدهای خون و ادرار و نیز آمونیاک سرم و معیارهای مایع نخاع در حد طبیعی بودند. ادرار از نظر مواد احیاء کننده منفی بود. تراسه الکتروآنسفالوگرام نمای هیپس آریتمی داشت. سی‌تی‌اسکن مغز نکته پاتولوژیکی را نشان نمی‌داد.

با توجه به مقاوم بودن تشنج کودک نسبت به داروهای دریافتی قبلی (پرندیزولون، ACTH، کلونازپام، نیترازپام، اتوسوکسی ماید، فنوباریتال و فنی‌توئین)، ۱۰۰ mg ویتامین B₆ به صورت داخل ویریدی به وی تزریق شد و بعد از آن تشنجات وی قطع گردید لذا با تشخیص وابستگی به پیریدوکسین روزانه ۲۰ mg/kg پیریدوکسین خوراکی تجویز شد و آخرین داروهای مصرفی که کلونازپام و اتوسوکسی ماید بودند نیز قطع شد.

Marie و همکاران نشان داده‌اند که انفوزیون داخل وریدی GABA منجر به بهبود کلینیکی و الکتریکی تشنج در یک شیرخوار با تشنجات وابسته به پیریدوکسین شده است (۱۴). بعضی کودکان وابسته به پیریدوکسین تأخیر نکاملی دارند که محققان معتقدند که این موضوع با افزایش GAD که یک ماده نوروتوکسیک است ارتباط دارد (۴,۶,۸). جهت بهبود سطح هوشی و تکاملی این کودکان توصیه شده است که مقادیر زیاد پیریدوکسین مصرف گردد (۳). MRI (Magnetic Resonance Imaging) در بعضی بیماران نشانگر آتروفی ماده خاکستری و سفید می‌باشد و PET (Positron Emission Tomography) ۳ ماه قبل از تشخیص نشانگر هیپومتابولسم منتشر کورتیکال بوده است (۹). بیماران با تشنج وابسته به پیریدوکسین لازم است پیریدوکسین را با مقادیر فارماکولوژیک یا بیشتر در صورت لزوم دائماً مصرف نمایند. لذا ارزیابی از نظر عارضه جانبی نوروپاتی محیطی حسی هر چند مدت یک بار ضروری است (۱۵). وابستگی پیریدوکسین می‌تواند همراه با یک نوع از هموسیستینوری، سیستاتیونوری و ارونیثینمی باشد (۲۱).

نتیجه

اگرچه کمتر از ۱۰۰ مورد تشنجات وابسته به پیریدوکسین تاکنون گزارش شده، به نظر می‌رسد این بیماری شایع‌تر از آن است که گزارش شده و در گزارشات اخیر تظاهرات کلینیکی متفاوت و نیز مقادیر مختلف دوز تست برای تشخیص پیشنهاد شده است و با توجه به اهمیت موضوع توصیه می‌شود در هر کودک زیر دو سال با تشنج غیرقابل کنترل با درمان‌های معمول، به فکر وابستگی به پیریدوکسین بوده و با تشخیص و درمان مناسب از تشنج و احتمال اختلالات تکاملی بعدی پیشگیری شود.

علایم زیر را داشته باشند، همیشه مطرح گردد (۱۰).
۱- تشنجات کریپتوژن در یک شیرخوار که هیچ مشکل پری‌ناتال نداشته است.

۲- سابقه تشنجات شدید در یکی از برادران و خواهران وی.
۳- تحریک پذیری، بی‌قراری، گریه و استفراغ قبل از تشنج.
اولین مورد تشنج وابسته به پیریدوکسین با توجه به توقف تشنج به دنبال مصرف خوراکی پیریدوکسین مشخص شد (۱۲). ولی برای اثبات این تشخیص توصیه می‌شود تست تزریق داخل وریدی پیریدوکسین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به کار رود (۱۱). به نظر می‌رسد این مقدار اولیه برای کنترل تشنج کافی باشد. اگر پاسخ لازم ایجاد نشد می‌توان دوز را هر ۱۰ دقیقه تا مجموع ۵۰۰ میلی‌گرم افزایش داد. اگر کودک پاسخ مناسب داد، بایستی تمام داروهای ضد تشنج قطع شده و روزانه حداقل ۵mg/kg پیریدوکسین خوراکی شروع شود. گاه توصیه شده است برای اثبات دقیق‌تر تشخیص، دارو قطع شود تا تشنج بروز نماید و سپس پیریدوکسین مجدداً ادامه یابد (۹). در مواردی نیاز است مقادیر بیشتر ویتامین B₆ مصرف شود. با توجه به اینکه ممکن است تجویز وریدی پیریدوکسین کودک را دچار وقفه فعالیت عصبی و تنفسی کند لذا اقدامات و وسایل احیاء باید در هنگام تزریق دارو در دسترس باشد (۳, ۱۳).

از نظر اساس نوروشیمیایی تشنجات وابسته به پیریدوکسین، Sriver معتقد است که بیماران با تشنجات وابسته به پیریدوکسین ممکن است اختلال در سیستم گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) داشته باشند. GABA اثرات مهارتی بر سیستم عصبی مرکزی (CNS) دارد (۱۸).

GABA از دکربوکسیلاسیون گلوتامیک اسید بوجود می‌آید و واسطه آن نیز گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) است. این آنزیم نیازمند به پیریدوکسال فسفات که شکل فعال و بیولوژیک پیریدوکسین است، می‌باشد (۱۷).

Summary

A Case Report of Pyridoxine Dependent Seizure

J. Akhondian MD.¹

1. Assistant Professor of Pediatrics, Division of Neurology, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services

Pyridoxine dependent seizures have been recognized as a rare and important cause of intractable seizures in neonates and infants. Prompt diagnosis and treatment can stop and prevent these seizures and consequential developmental disabilities. Furthermore it can eliminate the unnecessary administration of anticonvulsant medications and their side effects. The patient was 7 months old infant who was referred

to Imam Reza hospital because of recurrent seizures. All paraclinical studies including BS, calcium, serum Amonium were within normal limits. Electroencephalography was indicative of hypsarrhythmia and cerebral CT scan was normal. The seizure was resistant to the current treatments. However it was stopped after the administration of B₆.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 8(2): 118-122

Key words: Pyridoxine dependent seizures, Infantile spasm, B₆

References

1. Bankier A, Turner M and Hopkins IJ. Pyridoxine - dependent seizures: a wider clinical spectrum. *Arch Dis Child* 1983; 58(6): 415-418.
2. Bass NE, Wyllie E, Cohen B and Joseph SA. Pyridoxine - dependent epilepsy: the need for repeated pyridoxine trials and the risk of severe electrocerebral suppression with intravenous pyridoxine infusion. *J Child Neurol* 1996; 11(5): 422-424.
3. Baxter P, Griffiths P, Kelly T and Gardner Medwin D. Pyridoxine - dependent seizures: demographic, clinical, MRI and psychometric features and effect of dose on intelligence quotient. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38(11): 998-1006.
4. Baumeister FA, Gsell W, Shin YS and Egger J. Glutamate in pyridoxine - dependent epilepsy: neurotoxic glutamate concentration in the cerebrospinal fluid and its normalization by pyridoxine. *Pediatrics* 1994; 94(3): 318-321.
5. Bejsovec M, Kulenda Z and Ponca E. Familial intrauterine convulsions in pyridoxine dependency. *Arch Dis Child* 1967; 42(222): 201-207.
6. Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 1992; 23: 1261-1276.
7. Coker SB. Postneonatal vitamin B₆ - dependent epilepsy. *Pediatrics* 1992; 90(2 pt 1): 221-223.
8. Dugan LL and Choi DW. Excitotoxicity, free radicals and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994; 35(supp1): 517-521.
9. Gospe SM Jr. Current perspectives on pyridoxine dependent seizures *J Pediatr* 1998; 132(6): 919-923.
10. Goutieres F and Aicardi J. Atypical presentations of pyridoxine - dependent seizures: a treatable cause of intractable epilepsy in infants. *An Neurol* 1985; 17(2): 117-120.
11. Haenggeli CA, Girardin E and Paunier L. Pyridoxine - dependent seizures, clinical and therapeutic aspects. *Eur J Pediatr* 1991; 150(7): 452-455.
12. Hunt AD, Stokes L, McCrory WW, Stround HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* 1954; 13: 140-145.
13. Jiao FY, Gao DY, Takuma Y, et al. Randomized, controlled trial of high - dose intravenous pyridoxine in the treatment of recurrent seizures in children. *Pediatr Neurol* 1997; 17(1): 54-57.
14. Marie J, Hennequet A, Lyon G, Debris P, Balle J C LA. Pyridoxine - dependance. maladie metaboliques exprimant par des crises convulsives pyridoxino - sensiles

- (premiere observation familiale). *Rev Neurol (Paris)* 1961; 105: 406-419.
15. McLachlan RS and Brown WF. Pyridoxine dependent epilepsy with iatrogenic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci* 1995; 22(1): 50-51.
 16. Mikati MA, Trevathan E, Krishnamoorthy KS and Lombroso CT. Pyridoxine - dependent epilepsy: EEG investigations and long - term follow up. *Electroenceph Clin Neurophys* 1991; 78(3): 215-221.
 17. Roberts R. The establishment of GABA as a neurotransmitter. In: Squires RF (ed.) GABA and benzodiazepine receptors. Vol 1, Boca Raton (FL), CRC Press, 1988; pp1-21.
 18. Scriver CR. Vitamin B₆ dependency and infantile convulsions. *Pediatrics* 1960; 26: 62-74.
 19. Scriver CR. Vitamin B₆ deficiency and dependency in man. *Am J Dis Child* 1967; 113(1): 109-114.
 20. 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(3): 824-826.
 21. Swaiman KF. Neurologic disease, Nutritional deficiencies and fluid-electrolyte disorders. In: frank-Y, Ashwals, eds. Pediatric Neurology principle and practice. 3th ed., Vol 2, St Luis Mosby 1999; 1445-1458.