

# Padaczka we wrodzonych chorobach metabolicznych

dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska

z Kliniki Neurologii Rozwojowej Katedry Neurologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Ewa Pilarska, prof. nadzw.

Słowa kluczowe: padaczka, wrodzone choroby metaboliczne, postępujące padaczki miokloniczne

Wrodzone choroby metaboliczne (wrodzone błędy metabolizmu) stanowią heterogenną grupę chorób wywołanych genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami w przemianie materii. Mutacje będące przyczyną powstawania zmienionych białek (enzymatycznych, transportowych, itp.) prowadzą do nieprawidłowości poszczególnych szlaków metabolicznych. Objawy kliniczne różnych deficytów enzymatycznych są mało swoiste i bardzo różnorodne – mogą dotyczyć ośrodkowego układu nerwowego prowadząc do upośledzenia umysłowego, zaburzeń ruchowych czy padaczki oraz innych narządów lub układów wywołując między innymi: dysfunkcję wątroby, zaburzenia hormonalne, enteropatię wysiękową, zespół nerczycowy, tubulopatię, kardiomiopatię, zaćmę. Pierwsze objawy stwierdzane są na ogół w okresie niemowlęcym i we wczesnym dzieciństwie, niekiedy jednak do ujawnienia się choroby dochodzi w okresie adolescencji lub dorosłości. Wrodzone błędy metabolizmu (IEM – *inborn errors of metabolism*) są rzadką przyczyną padaczki, ale ze względu na to iż część z nich jest uleczalna zwłaszcza tych, które występują w okresie noworodkowym i wczesnoniemowlęcym wiele badań metabolicznych i genetycznych wydaje się być niezbędnych. Rozpoznanie IEM jest również niebывale istotne, gdyż może wpłynąć na efektywność leczenia – niektóre leki prze-

ciwypadczkowe są szczególnie skuteczne w niektórych IEM, inne natomiast, poprzez wpływ na wybrane elementy szlaków metabolicznych, mogą spowodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta (tabela 1). Napady padaczkowe często towarzyszą IEM, opisywano około 200 różnych IEM w których występują napady o różnym nasileniu. Przydatnym wydaje się podział IEM z towarzyszącą padaczką w zależności od wieku występowania (tabela 2)

**Tabela 2. Klasyfikacja IEM z towarzyszącą padaczką w zależności od wieku występowania**

Okres noworodkowy i wczesnoniemowlęcy	Okres późnoniemowlęcy i dziecięcy	Późne dzieciństwo i okres młodzieńczy
Drgawki pirydoksynozależne	Zaburzenia syntezy kratyny	Deficyt koenzymu Q10
Drgawki zależne od niedoboru kwasu folinikowego	Ceroidolipofuscynoza niemowlęca i późnoniemowlęca	Choroba Unverrichta-lundborga i Choroba Lafora
Deficyt biotynidazy	Choroby mitochondrialne (np. choroba Alpersa)	MERRF
Deficyt transportera glukozy – GLUT1	Sialidoza	MELAS
Zaburzenia syntezy seryny	Gangliozydozy	Gangliozydozy o późniejszym początku (Choroba Sandhoffa, choroba Tay-Sachsa)
Choroba Menkesa	Wrodzone zaburzenia glikolizacji	Choroba Niemann-picka typu C
Choroby peroksyosomalne	Łagodne formy drgawek pirydoksynozależnych	Choroby peroksyosomalne
Wrodzone zaburzenia glikolizacji		Porfiria
Wrodzona ceroidolipofuscynoza		Choroba Wilsona
Niedobór dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego (SSADH)		

**Tabela 1. Leki przeciwpadczkowe, które mogą nasilać napady we wrodzonych chorobach metabolicznych**

Choroba	Leki przeciwpadczkowe które mogą nasilać napady I
Postępujące padaczki miokloniczne	Fenytoina, karbamazepina, wigabatryna, tiagabina, gabapentyna, lamotrygina
Zespół białkowy transportera glukozy (GLUT-1)	Diazepam, fenobarbital
Niedobór dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego (SSADH)	Kwas walproinowy
Porfiria	Kwas walproinowy, lamotrygina, karbamazepina, fenytoina, topiramet
Cytopatie mitochondrialne	Kwas walproinowy

**Tabela 3. Badania diagnostyczne w kierunku niektórych określonych IEM (na podstawie Rahman i wsp. 2013)**

Badanie diagnostyczne	Nieprawidłowość	Choroba
BADANIA RUTYNOWE BIOCHEMICZNE		
Glukoza	↓	Zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych Zaburzenia glukoneogenezy
Wapń	↓	Zaburzenia homeostazy wapnia Drgawki pirydoksynozależne
Magnez	↓	Zaburzenia transportu magnezu Drgawki pirydoksynozależne
Amoniak	↑	Kwasice organiczne Zaburzenia cyklu mocznikowego
Mleczany	↑	Choroby mitochondrialne Deficyt biotynidazy
Funkcje wątroby	nieprawidłowe	Choroba Alpersa
BADANIA SPECJALNE KRWI OBWODOWEJ		
Aminokwasy w surowicy	Wysoki poziom glicyny Wysoka glicyna i treonina Niski poziom seryny	Glicynemia nieketotyczna Drgawki pirydoksyno zależne Drgawki zależne od niedoboru kwasu folinikowego Deficyt syntezy seryny
Miedź i ceruloplazmina	↓	Choroba Menkesa
Wysokonasycone kwasy tłuszczowe	↑	Choroby peroksysomalne
Aktywność biotynidazy	↓	Deficyt biotynidazy
Aktywność CoQ10 krwinek białych	↓	Deficyt CoQ10, współistnieje w niektórych chorobach mitochondrialnych
BADANIA BIOCHEMICZNE MOCZU		
Kwasy organiczne	Obecność metabolitów z c Krebsa	Choroby mitochondrialne
Kreatyna	↑	Deficyt transportera kreatyny
BADANIA PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO		
Glukoza	Niski poziom w PMR, stosunek glukoza w PMR/ Surowica <0,4	GLUT1-deficyt
Mleczany	↑	Choroby mitochondrialne
Aminokwasy	Wysoki poziom glicyny w PMR, stosunek poziomu glicyny PMR/surowica >0,6 – norma < 0,4	Hiperglicynemia nieketotyczna
Fosforan pirydoksalu	↓	Drgawki pirydoksynozależne Drgawki zależne od niedoboru kwasu folinikowego

Spośród IEMs, w których przebiegu mogą wystąpić charakterystyczne zespoły padaczkowe wyróżnia się: postępujące padaczki miokloniczne (w niektórych chorobach lizosomalnych, i chorobie Lafora) i inne rodzaje padaczek (w porfirii, zaburzeniach transportu glukozy, chorobie Wilsona). Padaczka jest na ogół jednym z elementów obrazu IEM, jednak w niektórych przypadkach napad padaczkowy może być pierwszym objawem choroby.

W zależności od obrazu klinicznego padaczki w przebiegu IEM można podzielić na:

- postępujące padaczki miokloniczne
- napady padaczkowe z towarzyszącym upośledzeniem umysłowym
- napady padaczkowe bez towarzyszącego upośledzenia umysłowego

W obecnym opracowaniu omówiono algorytm diagnostyczny IEM (tabela 3) występujących z padaczką, propozycje

leczenia (tabela 4), oraz poniżej omówiono tylko niektóre z wymienionych w tabeli 2 IEM.

**Postępujące padaczki miokloniczne** to heterogenna grupa chorób mających na ogół charakterystyczny obraz kliniczno-elektroencefalograficzny:

- współistnienie napadów mioklonicznych z innymi, najczęściej uogólnionymi toniczno-klonicznymi, niekiedy częściowymi
- postępująca psychodegradacja pacjenta
- postępujące w miarę trwania choroby zaburzenia neurologiczne, np. ataksja mózdkowa
- w zapisie eeg zanikanie czynności podstawowej, która jest zastępowana przez fale wolne niekiedy czynność szybką; zaburzeniu ulegają też wzorce snu zwłaszcza snu NREM, na tym tle często pojawiają zespoły iglica-fala indukowane fotostymulacją, ale również iglice, wieloiglice i zespoły fala ostra-fala wolna,

**Tabela 4. Leczenie padaczek związanych z IEM (na podstawie Rahman i wsp 2013)**

Choroba	Leczenie
TERAPIE UZNANE	
Drgawki pirydoksynozależne	Pirydoksyna 100 mg <i>i.v.</i> dawka początkowa potem 5-10 mg/kg/dobę <i>p.o.</i> / max 200 mg/dobę
Deficyt biotynidazy	Biotyna 5–10 mg dobę <i>p.o.</i>
GLUT1 – deficyt	Dieta ketogenna
Zaburzenia syntezy i transportu kreatyny	Kreatyna 350–500 mg/kg/dobę <i>p.o.</i>
Zaburzenia syntezy seryny	L-seryna 200–600 mg/kg/dobę <i>p.o.</i> jeśli napady utrzymują się włączyć do leczenia glicynę 200 mg /kg/dobę <i>p.o.</i>
Zaburzenia syntezy CoQ10	CoQ10 10-30 mg/kg/dobę <i>p.o.</i> u dzieci, 1200-3000 mg/dobę u dorosłych

W początkach choroby, przed wystąpieniem innych, poza napadami padaczkowymi objawów, może ona być rozpoznana jako młodzieńcza padaczka miokloniczna.

Postępująca padaczka miokloniczna należy do obrazu m.in. ceroidolipofuscynozy, sialidozy typu 1, typu III choroby Gauchera, cytopatii mitochondrialnych i choroby Lafora.

**Ceriodolipofuscynoza** to heterogenna grupa uwarunkowanych genetycznie chorób ośrodkowego układu nerwowego, w których patogenezie odgrywa rolę nadmierne spichrzanie ceroidu i lipofuscyny w lizosomach. Diagnostyka opiera się na ocenie w mikroskopie elektronowym bioptatów skóry, śluzówki odbytu lub mózgu oraz na genetycznej identyfikacji mutacji genowych. Tryb dziedziczenia może być zarówno autosomalny dominujący, jak i autosomalny recesywny. Są jednymi z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych układu nerwowego w wieku dziecięcym. Typ I to postać niemowlęca (Santavuori-Haltii), Typ II – klasyczna postać późniemowlęca (Choroba Jansky'ego-Bielschowsky'ego), Typ III postać młodzieńcza – (Choroba Battena) pierwszymi objawami, pojawiającymi się z reguły między 4. a 10. rokiem życia, są zanik nerwu wzrokowego i zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, prowadzące do ślepoty. Między 5. a 18. rokiem życia pojawiają się napady padaczkowe najczęściej polimorficzne trudno poddające się leczeniu. W drugiej dekadzie życia dołączają się zespoły pozapiramidowe i mioklonie. W postaci IV (Choroba Kufsa) postać wieku dojrzalego: rozróżnia się dwa typy choroby: typ A, w którym dominują napady padaczkowe, głównie uogólnione toniczno-kloniczne, z przedłużoną fazą toniczną (mogącą trwać 10-40 minut), z towarzyszącymi miokloniami, ataksją, postępującymi zaburzeniami piramidowymi i pozapiramidowymi, a także fotowrażliwością oraz typ B, charakteryzujący się przede wszystkim objawami psychicznymi, głównie postępującym otępieniem, z którym współwystępuje ataksja mózdkowa i inne zaburzenia ruchowe (Berkovic i wsp. 1988).

**Sialidoza typ I.** U podłoża tej, dziedziczącej się autosomalnie recesywnie, choroby leży niedobór alfa-L-neuramini-

dazy. Pierwsze objawy pojawiają się między 8. a 20. r.ż., pod postacią nieznacznego pogorszenia wzroku jako wyniku postępującego zwyrodnienia siatkówki i charakterystycznej „malinki” w obrazie dna oka, objawów ataksji mózdkowej i padaczki. W czasie trwania choroby napady miokloniczne wysuwają się na pierwszy plan, dołączają się też napady toniczno-kloniczne, które w przeciwieństwie do mioklonicznych dobrze poddają się leczeniu przeciwpadaczkowemu (Federico i wsp 1991).

**Choroba Gauchera typ III** – jest sfingolipidozą związana z niedoborem  $\beta$ -glikozydazy i objawia się typowymi cechami postępujących padaczek mioklonicznych. Towarzyszące objawy neurologiczne to: zespół mózdkowy, dystonia, objawy piramidowe oraz dodatkowo objawy z innych narządów: spleno- i hepatomegalia oraz małopłytkowość.

**Choroba Lafora** – może ujawnić się w późnym dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym. Napady padaczkowe uogólnione lub częściowe często wyprzedzają wystąpienie napadów mioklonicznych. Choroba niejednokrotnie zaczyna się wystąpieniem uogólnionego tonicznego-klonicznego napadu padaczkowego, a mioklonie pojawiają się po ok. 2-3 latach od wystąpienia pierwszego napadu. Szybko postępuje psychodegradacja prowadząc do ciężkiego otępienia. W OUN stwierdza się obecność wewnątrzkomórkowych ciałek wtrętowych składających się z poliglukošanu.

**Padaczka miokloniczna z miopatią z czerwonymi włóknami szmatowatymi (MERRF).** Pierwsze objawy występują w dzieciństwie lub na początku wieku dorosłego. Choroba rozpoczyna się od pojawienia padaczki z napadami mioklonicznymi, później dołączają się inne rodzaje napadów. Postępuje ataksja i upośledzenie umysłowe. Dodatkowo mogą towarzyszyć cechy zaburzeń mitochondrialnych, takich jak: niski wzrost, neuropatia, zaniki nerwów wzrokowych, głuchota i postępująca oftalmoplegia zewnętrzna (Canafogli i wsp, 2001).

#### **Napady padaczkowe bez towarzyszącego upośledzenia umysłowego**

Mogą wystąpić w przebiegu porfirii, choroby Wilsona i zaburzeń mitochondrialnych (Sedel i wsp, 2007)

**Porfria** – u ok. 5–20% pacjentów podczas ostrego ataku porfirii występują napady padaczkowe. Z reguły towarzyszą im inne cechy charakterystyczne dla tej choroby takie jak: objawy żołądkowo-jelitowe, psychiatryczne, neuropatyczne itp. W niewielu przypadkach napad padaczkowy może być pierwszym objawem porfirii. Napady mogą być nasilane przez stosowanie porfiriogennych leków przeciwpadaczkowych takich jak: lamotrygina, kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina i topiramet. Wszystkie te leki ponadto mogą prowadzić do narastania objawów neuropatii obwodowej.

**Choroba Wilsona** – u około 5-10% pacjentów z chorobą Wilsona występują napady padaczkowe (u 1/3 napady uogólnione, u 2/3 napady częściowe). Napady pojawiają się częściej w trakcie paradoksalnego pogorszenia stanu chorego przy

inicjacji leczenia D-penicylaminą, może dochodzić nawet do wystąpienia stanów padaczkowych.

### Napady padaczkowe z towarzyszącym upośledzeniem umysłowym

**Zespół białkowy transportera glukozy (GLUT-1) (Choroba De Vivo)** objawia się napadami padaczkowymi polimorficznymi i lekoopornymi, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, ataksją, objawami spastycznymi. U wszystkich pacjentów występuje niskie stężenie glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym. Napady padaczkowe mimo oporności na leczenie przeciwpadaczkowe dobrze poddają się leczeniu dietą ketogenną.

**Niedobór dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego (SSADH)** – na obraz kliniczny składa się upośledzenie umysłowe, zaburzenia zachowania i objawy psychotyczne oraz padaczka z napadami uogólnionymi. Zwraca uwagę dobry efekt leczenia wigabatryną, która jako inhibitor GABA-aminotransferazy stanowi leczenie z wyboru.

U chorego z padaczką czynnikami, które mogą sugerować istnienie wrodzonej choroby metabolicznej są:

1. Istnienie zespołu padaczkowego, którego nie można przyporządkować do żadnego z klasycznych zespołów: nietypowy obraz EEG, brak reakcji na leki przeciwpadaczkowe lub reakcje paradoksalne,

2. Występowanie postępującej padaczki mioklonicznej
3. Współistnienie postępujących objawów neurologicznych, psychodegradacji i uszkodzenia innych narządów i układów
4. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób genetycznych
5. W badaniu EEG – zwolnienie czynności podstawowej i pojawienie się zmian napadowych w wyniku fotostymulacji  
IEM są raczej rzadką przyczyną padaczki, ale ich zdiagnozowanie jest niebywale istotne ze względu na to, że niektóre z nich są uleczalne, często przy zastosowaniu prostych metod terapii takich jak dieta lub stosowanie witamin. Tylko szybko prawidłowo postawiona diagnoza zabezpiecza tych pacjentów przed degradacją psychoruchową i występowaniem napadów lekoopornych.

---

#### Piśmiennictwo:

1. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F, Andermann E, Wolfe LS Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain* (1988) 111: 27–62.
2. Federico A, Battistini S, Ciacci G, et al Cherry-red spot myoclonus syndrome (type I sialidosis). *Dev Neurosci* (1991) 13: 320–326.
3. Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, et al (2001) Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 56: 1340–1346
4. Sedel F, Gourfinkel-An, I, Lyon-caen O, Baulac M, Saudubray, J-M, Navarro V. Epilepsy and inborn errors of metabolism in adults: A diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis* (2007) 30: 846-854.
5. Rahman S, Footitt E, Varadkar S, Clayton, P Inborn errors of metabolism causing epilepsy, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2013,55, 23-36.