

CONVULSIONES SENSIBLES A PIRIDOXAL FOSFATO: DEFICIENCIA DE PIRIDOXAMINA-5-FOSFATO OXIDASA

SARA NÚÑEZ BRACAMONTE

Revisión: AMELIA MARÍA CHICA MARCHAL

Hospital General Universitario Santa Lucía

ANTECEDENTES

- RNPT 32 SG.
- Crisis mioclónicas que llegan a status epiléptico, asociadas a taquicardia, HTA, hipertermia y quejido sin distrés. Patrón brote/supresión en EEGa.

Antecedentes obstétricos:

- Padres cosanguíneos (primos hermanos)
- 3 Embarazos previos
 - 1 Aborto
 - 1 Hermano prematuro (26+6 SG) fallecido por sepsis
- 29 SG: Oligoamnios grave. Descartada rotura prematura de membranas.
- 29+5 SG: Anemia fetal severa. Transfusión fetal (Hb pre = 9.5; Hb post = 15)
- 31+4 SG: Nueva sospecha de anemia fetal grave. ¿Hemorragia feto-materna?
- 32 SG: CESAREA POR RIESGO DE PÉRDIDA DE BIENESTAR FETAL

DIAGNÓSTICO

➤ PRINCIPAL:

- Crisis convulsivas neonatales
- Metabolopatía: sospecha de déficit de piridoxal-5'-fosfato

➤ SECUNDARIOS:

- Distrés respiratorio
- Displasia broncopulmonar
- Anemia hemolítica
- Hipertensión arterial neonatal
- Síndrome febril
- Laringomalacia

EVOLUCIÓN Y FARMACOTERAPIA

➤ Primeras horas de vida:

- ❑ Crisis mioclónicas precoces hasta status epiléptico (+ taquicardia, HTA, hipertermia)
 - Bolos **Fenobarbital** 20 mg/kg. Mantenimiento: 5 mg/kg/día iv
 - Bolos **Fenitoína** 20 mg/kg
 - Bolos **Levetiracetam** 45 mg/kg
 - Bolos **Midazolam** 0,1 mg/kg → **Respuesta parcial**
- Tendencia hipotensión → Perfusión **Dopamina** 5-10 mg/kg/min (fin: día +5)
- Antibioterapia empírica (fin día +4):
 - **Ampicilina** 90 mg/12h (100 mg/kg/día)
 - **Gentamicina** 4,5 mg/kg/36h (5 mg/kg/día)
- **Sospecha enfermedad metabólica**
 - ❖ Amonio: normal

➤ **Día +1:**

- FAEs mantenimiento: **Fenobarbital** 4,6 mg/kg/día + **Levetiracetam** 11,5 mg/kg/día
- ❑ Nuevo status epiléptico (+ desaturación, taquicardia, HTA, hipertermia)
 - Bolo **Piridoxina** 100 mg iv → Sin respuesta
 - Bolos de **Fenobarbital** 10 mg/kg y **Midazolam** 0,15 mg/kg iv.

➤ **Día +2:**  **Sospecha encefalopatía dependiente de piridoxal fosfato**
(Anemia, prematuridad, patrón aEEG B/S, crisis refractarias a FAEs)



- AGEMED, medicamentos extranjeros...
- SAVAC: presentación creada (“papelillos”)
- Farmacias con FM
- Proveedores

Finalmente... PRÉSTAMO ARRIXACA

36h de vida:

Inicio tratamiento PIRIDOXAL-5-FOSFATO 30mg/kg/día (c/6h) VO

FAEs de mantenimiento: **Levetiracetam** 11 mg/kg/día, **Fenobarbital** 4,6 mg/kg/día

➤ **Cese de las crisis a los 30 min**

Depresión neurológica...

IOT + VMI x 7 días



➤ **Día +3:**

- Descenso de **Fenobarbital** a 3,5 mg/kg/día
- Se mantiene **Levetiracetam** 11,5 mg/kg/día.

➤ **Día +4:**

- Retirada de **Levetiracetam**.
- Bolo **Midazolam** 0,15 mg/kg.

➤ **Día +5:** Descenso de **Fenobarbital** a 3 mg/kg/día.
Disminución hasta suspensión total día +13.

➤ **Día +8:** Introducción suplemento **Vitamina D** 6 gotas/24h vo

➤ **Día +25:** Introducción suplemento **Hierro** 50 mg/24h vo

Medidas no farmacológicas:

- Soporte ventilatorio: GN, VMNI con CPAP, VMI
- Sondaje orogástrico
- Sondaje vesical
- Incubadora con calor y humedad al 60%
- Nutrición glucoproteica periférica (día 1) y nutrición parenteral individualizada hasta día +10.

➤ Estudio metabólico durante el ingreso

- ❖ Estudio metabólico
- ❖ Estudio metabólico ampliado

• Perfil de acilcarnitinas	• Actividad biotinidasa
• Aminoácidos plasma y orina	• Lactato y pirúvico en plasma
• Ácidos orgánicos en orina	• Aminoácidos en LCR

- ❖ Estudio metabolitos de Piridoxina y Piridoxal-5-fosfato en LCR (CERBA)

• L-DOPA	• Glicina
• 3-metoxitiroxina	• Treonina
• Ácido 5-hidroxiindolacético	• Ácido homovanílico

Londres

- ❖ Test de SAICAR en orina
- ❖ Sulfitest en orina
- ❖ Determinación α -AASA en orina (CEDEM)
- ❖ Estudio genético gen PNPO

NORMALES

(a excepción del estudio genético)

➤ **Día +54: ALTA**, pendiente de resultados de estudio genético

➤ **Seguimiento en consulta de neurología infantil:**

❖ **CONFIRMACIÓN GENÉTICA**

Se detectan 2 cambios de significado incierto en homocigosis en el gen PNPO: c.157C>G (p.Leu53Val), y c.422G>A (p.Arg141His)

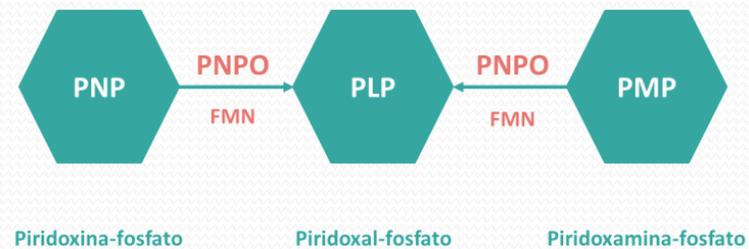
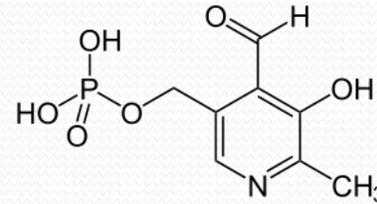


➤ **ACTUALIDAD:**

- 3 años de edad
- Retraso psicomotor
- Terapia en centro de Atención Temprana
- Seguimiento en Consulta de Neurología Infantil
- Dispensación de fórmula magistral de piridoxal fosfato desde la Unidad de Pacientes Externos

➤ ¿QUÉ ES EL PIRIDOXAL FOSFATO?

- Forma fisiológicamente activa de la **VITAMINA B6**.
- Cofactor en > 140 reacciones enzimáticas. Algunas involucradas en la síntesis de neurotransmisores.
- Sintetizado a partir de los ésteres fosforilados de piridoxina y piridoxamina, por la acción de la piridoxamina 5-fosfato oxidasa (PNPO).



PNPO: piridox(am)ina 5'-fosfato oxidasa; FMN: flavin-mononucleótido, el cofactor de esta reacción

➤ DEFICIENCIA DE PIRIDOXAMINA-5-FOSFATO OXIDASA

- Error congénito del metabolismo
- Herencia autosómica recesiva
- Mutaciones en el gen PNPO (17q21.32)
- Prevalencia: 1-9/1.000.000 RN

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

➤ Encefalopatía epiléptica neonatal grave

- Convulsiones:
 - Periodo perinatal
 - Gran componente mioclónico

Refractaria a FAEs
SENSIBLE A PIRIDOXAL-5-FOSFATO

- Otros síntomas:
Hipotonía, irritabilidad, anemia, acidosis láctica, dificultades respiratorias
- Movimientos intrauterinos anormales, sufrimiento fetal, prematuridad. Infertilidad, abortos



DIAGNÓSTICO:

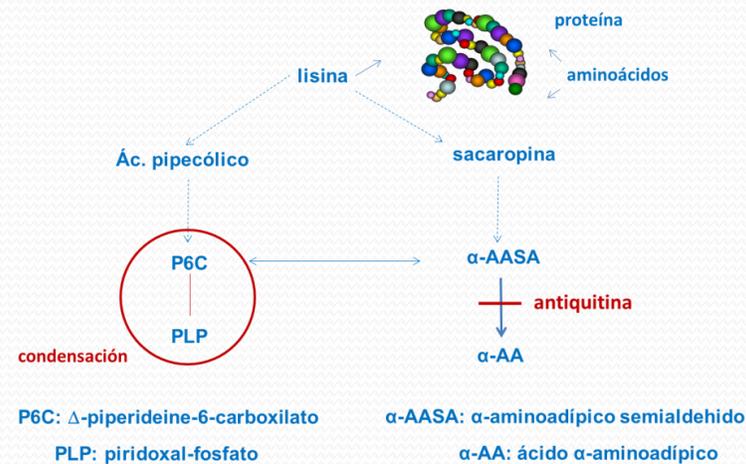
- Alteraciones bioquímicas inespecíficas
- **SOSPECHA CLÍNICA + RESPUESTA PIRIDOXAL-P:**
Excluir marcadores bioquímicos de otras encefalopatías neonatales



Deficiencia de ANTIQUITINA
(α -aminoadípico semialdehído deshidrogenasa)



Deficiencia de antiqitina



- EEG: patrón brote/supresión
- Diagnóstico definitivo: **estudio genético gen PNPO**

TRATAMIENTO:

➤ PIRIDOXAL-5-FOSFATO 30-50mg/kg/día (c/8h) VO



- ❑ Eas al inicio: hipotensión, depresión neurológica y respiratoria. Apneas graves y estado semicomatoso
- ❑ Monitorizar f(x) hepática

En 1 hora...

- Cese convulsiones
- Mejoría EEG
(normalización a los 3 días)



El pronóstico de la enfermedad dependerá de la
INSTAURACIÓN PRECOZ DEL TRATAMIENTO

CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO

- ❖ Elaboración de la nutrición glucoproteica periférica.
- ❖ Validación, formulación y elaboración de la nutrición parenteral pediátrica.
- ❖ Gestión de préstamo interhospitalario urgente para inicio precoz de tratamiento con piridoxal.
- ❖ Búsqueda y adquisición de materia prima de piridoxal-5-fosfato.
- ❖ Búsqueda bibliográfica, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales de piridoxal fosfato: papelillos, suspensión de 25 mg/mL y cápsulas de diferentes dosis para disponer de una presentación con mayor caducidad.
- ❖ Atención farmacéutica y dispensación de la medicación al alta en la Unidad de Paciente Externos.

Bibliografía

1. Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [base de datos en internet]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=79096
2. [Garcia-Ezquiaga J, Carrasco-Marina ML, Gutierrez-Cruz N, Iglesias-Escalera G, Castro-Reguera M, Perez-Gonzalez B. Epilepsia dependiente de piridoxina por deficiencia en el gen PNPO. Vol. 69, Revista de neurologia. NLM \(Medline\); 2019. p. 303–4.](#)
3. Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: Genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. Brain. 2014;137(5):1350–60.
4. Martín Prado S, López Marín L. Farmacoterapia neurológica. En: Farmacia pediátrica hospitalaria. 1ª edición. Madrid: Elsevier; 2011. p. 379–402.
5. Campistol J. Convulsiones neonatales. En: Protocolos de Neurología. Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Neurología Pediátrica. 2ª edición. Barcelona; 2008. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neurologia-en-revision>
6. Deficiencia de PNPO. Guía metabólica. Unidad de enfermedades metabólicas hereditarias. Hospital Sant Joan de Déu. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/>