

مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره هشتم، شماره ۲، ص ۱۲۲-

۱۱۸، ۱۳۸۰

مقاله موردی

گزارش یک مورد تشنج وابسته به پیریدوکسین

دکتر جواد آخوندیان

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 B۶ تشنج‌های بیمار قطع شد.

واژه‌های کلیدی: تشنج وابسته به پیریدوکسین، اسپاسم شیرخواری، B۶

مقدمه تجویز داخل وریدی پیریدوکسین

(ویتامین B۶) 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.

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

غیرقابل کنترل همراه با مصرف

داروهای ضد تشنج دارند اما بعد از

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 فAMILI داشته‌اند.

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، آلکالن فسفاتاز، ABG، BUN 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 (پردنیزولون، ACTH، کلونازپام، نیترازپام، اتوسوکسی‌ماید، فنوباریتال و فنی‌توئین)، ۱۰۰mg

ویتامین B₆ به صورت داخل وریدی 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. 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 داشته‌است. 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 وریدی 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 (stauts)، 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 پیریدو کسین به خصوص در شیرخواران به عنوان یکی از علل تشنج مقاوم باشند. موارد 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 پیریدو کسین را بعد از دوره نوزادی نشان داده‌اند. به طور مثال تشنج وابسته به پیریدو کسین با شروع دیررس در کودکان تا سن ۱۹ ماهگی گزارش شده است (۱۰). حتی گاهی لازم است جهت تشخیص وابستگی به پیریدو کسین چند بار پیریدو کسین 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 (۱، ۷، ۱۰).

Goutieres و Aicardia

پیشنهاد کرده‌اند که تشخیص تشنج وابسته به پیریدو کسین در یک کودک تا سن ۱۸ ماهگی که یکی

از علائم زیر را داشته باشند، همیشه مطرح گردد (۱۰).

۱- تشنجات کریپتوژن در یک شیرخوار که هیچ مشکل پری ناتال نداشته است.

۲- سابقه تشنجات شدید در یکی از برادران و خواهران وی.

۳- تحریک پذیری، بی قراری، گریه و استفراغ قبل از تشنج.

اولین مورد تشنج وابسته به پیریدو کسین با توجه به توقف تشنج به دنبال مصرف خوراکی

پیریدو کسین مشخص شد (۱۲). ولی برای اثبات این تشخیص توصیه

می شود تست تزریق داخل وریدی

پیریدو کسین به میزان ۱۰۰ میلی گرم به کار رود (۱۱). به نظر می رسد این

مقدار اولیه برای کنترل تشنج کافی

باشد. اگر پاسخ لازم ایجاد نشد می توان

دوز را هر ۱۰ دقیقه تا مجموع ۵۰۰ میلی گرم افزایش داد. اگر کودک

پاسخ مناسب داد، بایستی تمام داروهای ضد تشنج قطع شده و روزانه حداقل

۵mg/kg پیریدو کسین خوراکی

شروع شود. گاه توصیه شده است

برای اثبات دقیق تر تشخیص، دارو قطع

شود تا تشنج بروز نماید و سپس

پیریدو کسین مجدداً ادامه یابد (۹). در

مواردی نیاز است مقادیر بیشتر ویتامین

B۶ مصرف شود. با توجه به اینکه

ممکن است تجویز وریدی

پیریدو کسین 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

پیریدو کسین، Scriver معتقد است

که بیماران با تشنجات وابسته به

پیریدو کسین ممکن است اختلال در

سیستم گاما آمینوبوتیریک اسید

(GABA) داشته باشند.

اثرات مهاری بر سیستم عصبی

مرکزی (CNS) دارد (۱۸).

GABA از دکربوکسیلاسیون

گلوتامیک اسید بوجود می آید و واسطه

آن نیز گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز

(GAD) است. این آنزیم نیازمند به

پیریدو کسال فسفات که شکل فعال و

بیولوژیک پیریدو کسین است، می باشد

(۱۷).

Marie و همکاران نشان

داده اند که انفوزیون داخل

وریدی GABA منجر به بهبود

کلینیکی و الکتریکی تشنج در

یک شیرخوار با تشنجات وابسته به

پیریدو کسین شده است (۱۴). بعضی

کودکان وابسته به پیریدو کسین تأخیر

تکاملی 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

پیریدو کسین مصرف گردد

(۳). Resonance (Imaging MRI)

(Magnetic) در بعضی

بیماران نشانگر آتروفی ماده خاکستری

و سفید می باشد و

)

Positron Emission Tomography

PET ۳ ماه قبل از تشخیص

نشانگر هیپومتابولیسیم 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 می تواند همراه با یک نوع از هموسیستینوری، سیستاتیونوری و ارونیتینمی باشد (۲۱).

نتیجه

اگرچه کمتر از ۱۰۰ مورد تشنجات وابسته به پیریدوکسین تاکنون گزارش شده، به نظر می رسد این بیماری شایع تر 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 می شود در هر کودک زیر دو سال با تشنج غیر قابل کنترل با درمان های معمول، به فکر وابستگی به پیریدوکسین بوده و با تشخیص و درمان مناسب از تشنج و احتمال اختلالات تکاملی بعدی پیشگیری شود.

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

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, B 6

References

1. Bankier A, Turner M and Hopkins IJ. Pyridoxine - dependent seizures: a wider clinical

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,

spectrum. Arch Dis Child 1983 (586): 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; 1(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(pt 1): 221-223.

8. Dugan LL and Choi DW. Excitotoxicity, free radicals and cell membrane

changes. *Ann Neurol* 1994; 35(suppl 1): 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; 172):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.
Neurol 1997; 171): 54-57

14 Marie J, Hennequet A, Lyon G, Debris P, Balle J C LA
pyridoxine - dependance. maladie metaboliques exprimant par crises convulsives pyridoxine

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*

- sensiles (premiere observation familiale). *Rev Neurol (Paris)* 1961; 105: 406-419.

15. McLachlan RS and Brown WF. Pyridoxine dependent

epilepsy with iatrogenic sensoryneuronopathy. *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 pp 1-21

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*. 3rd ed., Vol 2, St Luis Mosby 1999 1445 1458