

Emilia Dahl

PYRIDOKSIINIRIIPPUVAINEN EPILEPSIA – HOIDON UUDET MAHDOLLISUUDET

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2022

Emilia Dahl

PYRIDOKSIINIRIIPPUVAINEN EPILEPSIA – HOIDON UUDET MAHDOLLISUUDET

Lastentautien kliininen laitos

Kevätlukukausi 2022

Vastuuhenkilö: Professori Harri Niinikoski

ABSTRAKTI

Pyridoksiiniriippuvainen epilepsia (PDE) on erittäin harvinainen, varhaislapsuudessa alkava, perinnöllinen sairaus. Epilepsialle tyypillisesti usein sairauden ensimmäinen ja vakavin oire on kouristus, jolle ei saada vastetta tavallisilla antikonvulsiveilla. Kouristukset saadaan kaikilla potilailla loppumaan B6-vitamiinin (pyridoksiinin) avulla. Monista potilaista on kuitenkin tällä vitamiinihoidolla jäänyt henkiseltä kehitykseltään jälkeenjääneitä.

Sairautta on hiljattain tutkittu enemmän ja on etsitty syytä henkisen kehityksen viivästymiselle. On kiinnitetty huomiota erityisesti metabolisten reittien toimintaan ja geneettisen virheen aiheuttamiin puutoksiin näissä reiteissä ja todettu, että liiallinen lysiinin aineenvaihduntatuotteiden kertyminen aiheuttaa potilaissa henkistä kehitysvammaisuutta. Muutaman vuoden ajan onkin lisätty potilaiden ravitsemushoittoon lysiinirajoitus sekä arginiinilisä. Arginiini käyttää soluissa samaa kuljettajaa kuin lysiini, jolloin sen lisääminen pienentää lysiinin imeytymistä ja konsentraatiota. Tällöin lysiinin kulkeutuminen solun läpi vähenee. Käytännössä lysiinin rajoittaminen toteutetaan proteiinien karsimisella ruokavaliosta ja tarvittaessa käyttämällä erityisravintovalmisteita, joissa ei ole lysiiniä lainkaan. Nykyhoitona käytettävässä 'kolmihoitossa' yhdistyvät B6-vitamiinin antaminen, lysiinirajoituksen ja arginiinilisän yhdistelmä.

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on lisätä tietoisuutta pyridoksiiniriippuvaisesta epilepsiasta ja sen hoidon uusista mahdollisuuksista. Erityisen tarpeellista tietoa on tilanteessa, jossa pienen lapsen diagnosoimaton kouristuskohtausta ei saada hallintaan tavallisten epilepsialääkkeiden avulla. Tällöin olisi syytä pitää mielessä pyridoksiiniriippuvaisen epilepsian mahdollisuus ja kokeilla potilaalle annosta B6-vitamiinia. Lisäksi potilaan tullessa vastaanotolle sairauden rauhallisessakin vaiheessa, on hyvä ymmärtää syy sairauden taustalla ja mihin potilaan hoidolla pyritään.

PDE:stä ei juuri ole aikaisempaa suomenkielistä kirjallisuutta. Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on välittää lastenlääkäreille ja -neurologeille kootusti 2020-luvun uusin tieto pyridoksiiniriippuvaisen epilepsian taustasta ja tällä hetkellä siihen tehokkaimmin toimivasta hoitomuodosta.

avainsanat: pyridoksiiniriippuvainen epilepsia, pyridoksiini, lysiini, arginiini

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. MENETELMÄT	2
2.1 HAKUSUUNNITELMA	2
2.2 VALINTAKRITEERIT	2
3. PYRIDOKSIINIRIIPPUVAISEN EPILEPSIAN HISTORIA	3
3.1 TAUDIN LÖYTYMINEN	3
3.2 DIAGNOSTIIKKA	3
3.3 HOITO	3
4. MEKANISMI	5
5. DIAGNOSTIIKKA	8
5.1 LABORATORIOKOKKEET	8
5.2 VASTE PYRIDOKSIINILLE	8
6. GENETIIKKA	10
6.1 MUTAATIO	10
6.2 GEENITESTIT	10
7. OIREET	11
8. HOITO	12
8.1 'KOLMIHOITO', 'TRIPLE THERAPY'	12
8.1.1 B6-vitamiini	12
8.1.2 Lysiinin rajoittaminen	13
8.1.3 Arginiinilisä	13
8.2. 'KOLMIHOIDON' EDUT	13
9. ENNUSTE	15
10. POHDINTA JA TULEVAISUUS	16
11. VIITTEET	18

1. Johdanto

Pyridoksiiniriippuvainen epilepsia (pyridoxine dependent epilepsy, PDE) on hyvin harvinainen varhaislapsuudessa alkava aineenvaihduntasairaus. Sairaus johtuu antiquitiini-geenimutaatiosta, josta on tiedetty jo pidempään (1). Sairauden epileptisiä oireita on osattu hoitaa antamalla pyridoksiinia (B6-vitamiini), jolloin epilepsialle tyypillinen kouristaminen on kaikilla potilailla saatu loppumaan (2).

Monista potilaista on kuitenkin tällä vitamiinihoidolla jäänyt henkiseltä kehitykseltään jälkeenjääneitä. PDE-potilaiden geneettisiä ominaisuuksia tutkittaessa huomattiin, että lysiinin hajotus on näillä potilailla vajavaista antiquitiinin puutteen vuoksi. Lysiini ei siis hajoa kunnolla, jolloin sen aineenvaihduntatuotteita kertyy elimistöön liikaa. Nämä aineenvaihduntatuotteet ovat neurotoksisia ja lienevät syynä potilaiden henkiseen jälkeenjääneisyyteen. (3,4)

Lysiini ja arginiini käyttävät samaa γ -LAT1/2-kuljettajaa (5), ja viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että arginiinin lisääminen elimistössä pienentää lysiinin ja siten myös kertyvien, neurotoksisten metaboliatuotteiden konsentraatiota (6). Käytännössä potilaiden hoidossa on siirrytty kolmihoitoon ('triple therapy'), jossa B6-vitamiinin lisäksi potilas noudattaa vähäproteiinista ruokavaliota saaden lisäksi proteiinivalmistetta, jossa ei ole lysiiniä. Arginiinilisä on potilailla myös käytössä.

Potilaan diagnosoimattoman epileptisen kohtauksen aikana tulee aina noudattaa hoitoprotokollaa ja kokeilla ensin tavallisten antikonvulsiivien tehoa. Mikäli vastetta ei saada, tulee pyridoksiiniriippuvaisen epilepsian mahdollisuus pitää mielessä etenkin alle 18 kuukauden ikäisillä lapsilla ja kokeilla pyridoksiiniannoksen vaikutusta kouristamiseen (7). Jos kouristaminen loppuu pyridoksiinin kerta-annoksella, tulee jatkoon ohjelmoida geenitestit PDE-diagnoosin varmentamiseksi.

2. Menetelmät

2.1 Hakusuunnitelma

Tiedonhakua tehtiin tammikuusta 2020 lähtien heinäkuuhun 2021 asti. Hakutermejä olivat ("pyridoxine dependent epilepsy" OR PDE) AND (lysine OR arginine OR triple therapy OR treatment OR development), Pelkällä hakutermillä "pyridoxine dependent epilepsy" hakutuloksia saatiin heinäkuussa 2021 202 kappaletta, joista vuonna 2012 tai myöhemmin julkaistuja on 151 kappaletta.

2.2 Valintakriteerit

Pyridoksiiniriippuvainen epilepsia on harvinainen sairaus, josta tutkimuksia ja julkaisuja on tehty suppeasti. Tietoisuus sairaudesta on parantunut 2010-luvulta alkaen, jolloin myös on alettu systemaattisemmin käyttää uutta hoitomuotoa. Tämän vuoksi käytettyjen artikkeleiden painopiste on tuoreimmissa julkaisuissa. Kaikki käytetyt artikkelit olivat englanninkielisiä, koska suomenkielisiä julkaisuja ei hakusanoilla löydy.

Kirjallisuuskatsauksessa pyrittiin saamaan mahdollisimman laaja käsitys käsiteltävästä sairaudesta, joten käytettäväksi artikkeleiksi valikoituivat mahdollisimman tuoreet ja erilaisia painopisteitä käsittelevät julkaisut.

3. Pyridoksiiniriippuvaisen epilepsian historia

3.1 Taudin löytyminen

1950-luvulla saatiin ensimmäisiä julkaisuja, jossa oli joidenkin pienten lasten kouristaminen saatu loppumaan pyridoksiinin avulla (2). Vuosikymmenen lopulla annettiin ensimmäiset suositukset pyridoksiinin annostuksista kouristaville lapsille. Jo tuolloin ymmärrettiin, että näiden lasten kouristaminen johtui B6-vitamiinin puutteesta ja oiretta hoidettiin pyridoksiinilla. (8) Vielä ei kuitenkaan tiedetty, mistä B6-vitamiinin puutos näillä lapsilla johtui ja lapsista suuri osa jäi henkisesti jälkeenjääneiksi.

3.2 Diagnostiikka

1950-luvulla diagnoosia etsittiin antamalla epäselvästä epilepsiasta kärsiville lapsille tryptofaanilataus. Tryptofaani on yksi ihmisen välttämättömistä aminohapoista. Mikäli tryptofaanilatauksen jälkeen potilaan virtsassa oli suurentunut ksantureenipitoisuus, voitiin potilaalla todeta olevan puutos B6-vitamiinista (2). Käytännössä diagnoosi kuitenkin usein perustui kliiniseen kuvaan ja hoitovasteeseen.

Vuonna 2006 löydettiin sairauden taustalle virhe lysiinin hajotusjärjestelmässä ja tunnistettiin taustalla olevan ALDH7A1-geenin mutaatio (1). Ensimmäinen diagnostinen tutkimus oli α -AASA:n määrittäminen virtsasta (9).

3.3 Hoito

Sairauden löytämisestä alkaen potilaita on hoidettu B6-vitamiinilla, mikä on edelleenkin ensilinjan hoitomuoto. Vuonna 2012 julkaistiin ensimmäinen artikkeli, jossa ruokavalion lysiinirajoituksesta oli seurannut sairaudessa aikaisemmin kertyneiden neurotoksisten metaboliatuotteiden pitoisuuksien pieneneminen virtsassa, plasmassa ja aivoselkäydinnesteessä. Lysiinirajoitus todettiin myös hyvin siedetyksi. (10)

Lysiini ja arginiini käyttävät epiteelisoluihin, munuaisiin ja veriaivoesteeseen siirtyessään samaa transportterea (γ -LAT1/2), jonka vuoksi ylimäärä arginiinia yhdistettynä

lysiinirajoitukseen pienentää lysiinin konsentraatiota entisestään (5,6). Lysiinirajoitusta ja arginiinilisää on käytetty aikaisemmin muissa lysiinin aineenvaihduntasairauksissa, mutta PDE-potilailla melko pitkään hoitona käytettiin pyridoksiinin lisäksi vaihtoehtoisesti lysiinirajoitusta tai arginiinilisää. Vuonna 2015 julkaistussa tutkimuksessa suositeltiin PDE:n hoitoonkin kolmihoitoa ('triple therapy'), jolloin lysiinirajoitus ja arginiinilisä otettaisiin molemmat mukaan hoitokäytäntöön (11). Vasta vuonna 2019 saatiin ensimmäinen suositus arginiinilisän suuruudesta ihmisillä (12). PDE:n hoidon toteutus kolmihoidon avulla on siis melko uusi käytäntö. Edelleen suositukset esimerkiksi hoidon aloitusannoksista ovat tutkimuksien perusteella epä johdonmukaisia ja lisätutkimuksia kaivataan (13).

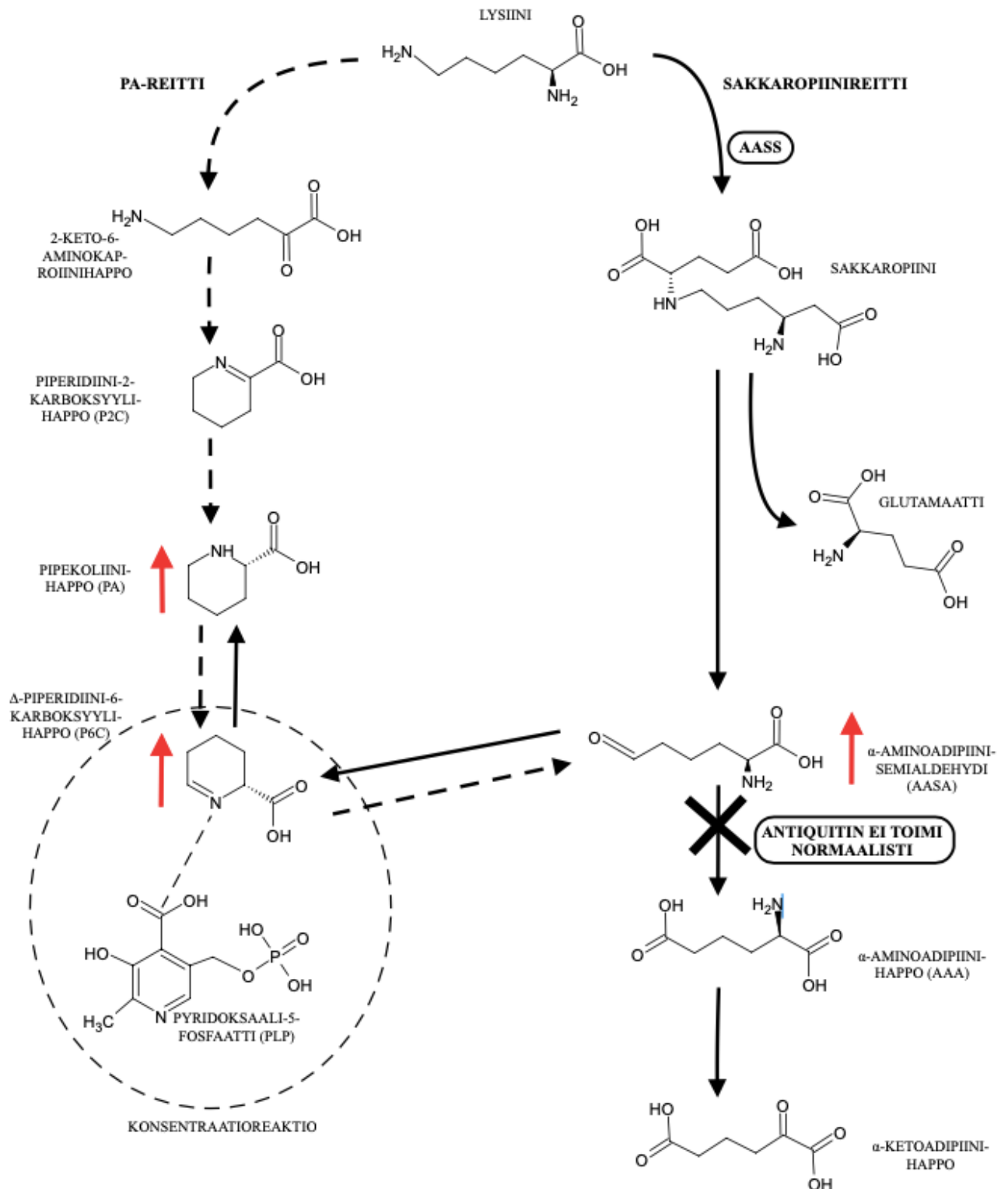
4. Mekanismi

PDE:n syntymekanismi perustuu aminohappo lysiinin hajoamiseen. Lysiinillä on kaksi mahdollista hajoamisreittiä (kuva 1). Ensimmäistä kutsutaan PA-reitiksi, joka tapahtuu α -deaminaation tai transaminaation kautta. Toinen on sakkaropiini-reitti, jossa tapahtuu ε -deaminaatio. Kuvassa 1 PA-reitti on kuvattu katkoviivoilla ja sakkaropiinireitti yhtenäisillä viivoilla. Viimeisimpien tutkimuksien mukaan sakkaropiinireitti on etenkin ihmisen aivosolujen pääasiallinen lysiininhajotusreitti (3). Molemmat reiteistä päätyvät kuitenkin samaan lopputulokseen, jossa muodostuu Δ -piperidiini-6-karboksylaattia (P6C) ja sen toista muotoa, α -aminoadiipiinisemialdehydiä (AASA), jonka hiiliketju on avoin. Normaalisti P6C reagoi B6-vitamiinin isomeerin PLP:n kanssa ja AASA muuttuu sakkaropiinireitillä α -aminoadiipiinihapoksi (AAA) AASA-dehydrokinaasiantiquitiinin eli ATQ:n avulla. Tällöin lysiini saadaan lopulta elimistöstä eritettävään muotoon. (4)

PDE:n ilmenemisen yleisin syy on antiquitiinin puute. ATQ toimii entsyyminä sakkaropiinireitillä. Kun ATQ:a ei tuoteta elimistössä, estyy AASA:n muuttuminen edelleen eritettävään muotoon ja AASA:ä alkaa kertyä soluihin. Eksonitutkimukset ovat paljastaneet puutteen takana potilailla ainakin yhden patogeenisen mutaation ALDH7A1:ssä. PDE:n liittyviä ALDH7A1-geenin mutaatiovariantteja on raportoitu 165 erilaista (4).

PDE:ssä sakkaropiinireitin AASA ja PA-reitin P6C kumuloituvat ja niiden pitoisuudet ovat sairastuneilla niin veressä, virtsassa kuin selkäydinnesteessäkin kasvaneet. Kuvassa 1 molekyylien kertyminen on kuvattu punaisilla nuolilla. Näiden metaboliatuotteiden kertyminen johtaa pyridoksaalisen 5'-fosfaatin (PLP) inaktivaatioon, kun PLP:n ja kumuloituneen P6C:n välillä tapahtuu lisääntyvissä määrin kondensaatioreaktioita. Kun P6C:tä on ylimäärin, PLP:n voidaan ikään kuin ajatella kuluvan loppuun. PLP on B6-vitamiinin (pyridoksiinin) eräs isomeeri eli vitameeri. PDE:n ensimmäisiin hoitoihin liittyy tämän vuoksi suuri B6-vitamiiniannos, jolla on jo pitkään saatu potilaiden kouristukset päättymään. Jopa 70–75 prosenttia vain pyridoksiinihoitoja saaneista potilaista on kuitenkin henkisesti jälkeenjääneitä (3,4). Tämä on seurausta siitä, että P6C:n lisäksi soluihin kertyy sen avointa muotoa (AASA), joka on neurotoksinen molekyyli ja voi aiheuttaa muun muassa kehityksen häiriöitä.

Erityisesti lysiinin sakkaropiinimetaboliareitillä tapahtuu AASA:n muodostumista. α -aminoadipiiisemialdehydisyntaasi (AASS) toimii entsyyminä sakkaropiinireitin ensimmäisessä vaiheessa, kun lysiini muuttuu sakkaropiiniksi. Koska tämän reitin on saatu selville olevan lysiinin ensisijainen metaboliareitti, on ehdotettu uutta hoitomuotoa, joka keskittyisi AASS:n inhibitioon (14). Tällöin hajoaminen ohjautuisi PA-reitille, jossa P6C:n kertyminen hoidettaisiin B6-vitamiinin riittävällä saannilla.



Kuva 1. Lysiinin hajoamisreitit.

5. Diagnostiikka

5.1 Laboratoriokokeet

Luotettavin diagnoosi PDE:lle saadaan virtsan α -AASA:n pitoisuusmittauksista. Varmistus diagnoosille voidaan tehdä geenitestillä, jossa etsitään ALDH7A1-mutaatiota, joka on yleinen PDE-potilailla (9,15).

Virtsan lisäksi α -AASA ja piperiinihappo (piperic acid, PA) ovat kohonneet myös plasmassa ja selkäydinnesteessä. PA:n kohoaminen ei kuitenkaan ole PDE:lle spesifinen tutkimus (15), vaan se saattaa liittyä myös muihin vastasyntyneiden sairauksiin, kuten maksan toiminnanpuutokseen. PA:n arvon koholla olemista voidaan pitää sensitiivisyydeltään hyvänä, mutta spesifisyydeltään heikkona tutkimuksena (9). Taulukossa 1 α -AASA:n ja PA:n viitearvot eri ikäisillä. PDE-potilailla varsinkin α -AASA:n arvot ovat usein koholla monta yksikköä viitearvoista. (9,16)

Niille lapsille, joilla epileptiset kohtaukset alkavat varhaisessa iässä, eikä vastetta farmakologisiin hoitoihin ole saatu, on ensi tilassa selvitettävä laboratoriokokein α -AASA:n pitoisuus virtsasta tai plasmasta. Samoin on selvitettävä PA:n pitoisuus diagnoosin varmistamiseksi. Kumpikin edellä mainituista molekyyleistä on informatiivinen niillä lapsilla, jotka eivät vielä saa pyridoksiinihoitoa PDE:aan sekä niille, jotka jo saavat hoitoa.

Sikiön diagnosointi on myös mahdollista. Diagnoosi saadaan istukkakudoksen tai vesikalvon solujen mutaatioanalyysin avulla, mikäli sikiön on kouristanut kohdussa ja on syytä epäillä pyridoksiiniriippuvaista epilepsiaa. (9)

5.2 Vaste pyridoksiinille

Vastasyntyneen epileptinen enkefalopatia on lääketieteellinen hätätilanne, jossa olisi tärkeää muistaa myös pyridoksiinihoidon mahdollisuus. Vaste pyridoksiiniin lapsen kouristuskohdauksessa on tärkeä havainto jo ennen, kuin suositellut diagnostiset laboratoriokokeet on ehditty vastata. Pyridoksiinikokeilu tulisi tehdä kaikissa alle 18

kuukauden ikäisten tavalliselle kouristuslääkitykselle resistenteissä kouristuskouristuksissa, joissa etiologia on epäselvä. (15)

Pitkään PDE-diagnoosin varmistamiseksi tehtiin pyridoksiinihoitoa saaville lapsille tämän hoidon väliaikainen lopetus, jolloin kouristuskouristuksien odotettiin uusiutuvan. Nykyään suurimmalta osalta lapsista ei tarvita tällaista provokaatiotestausta, vaan ne on korvattu α -AASA:n mittauksilla ja ALDH7A1:n geenitutkimuksilla. PDE:a voidaan tutkia myös geenitestien avulla. (15)

α -AASA on epästabiili molekyyli, joten näyte, josta sitä mitataan, tulisi pakastaa pian näytteenoton jälkeen. α -AASA:n määrittäminen on keskitetty vain muutama laboratorio maailmanlaajuisesti (esim. Amsterdam Medical Center, UMC). Mikäli näytettä analysoiva laboratorio on kaukana, tulee pyridoksiinihoito ehdottomasti aloittaa tai sen antoa jatkaa, kunnes näyte saadaan analysoitua. (9)

α -AASA virtsassa (mmol/mol kreatiniinia)	α -AASA plasmassa (μ mol/l)	PA virtsassa (mmol/mol kreatiniinia)	PA plasmassa (μ mol/l)
<1	<0.2	0.55-24.1 (<6kk ikäisillä)	3.75-10.8 (<1vk ikäisillä)
		0.01-1.54 (>6kk ikäisillä)	0.7-2.2.46 (>1vk ikäisillä)

Taulukko 1. α -AASA:n ja PA:n viitearvot eri ikäisillä.

6. Genetiikka

6.1 Mutaatiot

PDE on vahvasti perinnöllinen sairaus ja sen diagnostiikassa voidaan käyttää geenitestejä. Tyypillisesti sairauteen liittyy autosomaalinen resessiivinen periytyminen. Sairauden yleisin aiheuttaja on mutaatio ALDH7A1-geenin 5q31-lokuksesta. Diagnosoiduilta potilailta on löydetty lokuksesta missense-, nonsense- ja splice site-mutaatioita, yksittäisten emäsparien insertioita ja 1–4 emäsparien deleetioita. Potilaat ovat joko homotsygootteja mutaation suhteen tai heillä on yhdistelmä kahdesta heterogeenisestä mutaatiosta. Noin 60 % mutaatioista on eksonissa 4, 6, 9, 11 tai 14. Yleisimmin se on löydetty eksonin 14 kohdassa E399Q:ssa. (15)

Kuten todettu, PDE-potilailla on B6-vitamiinin (relatiivinen) puutos. PNPO on B6-vitamiinin aktiivinen muutos. ”PNPO-geeni” sijaitsee kromosomissa 17q21.2. Myös siihen liittyviä mutaatioita voi ilmetä. Tämä voi johtaa joko sen aktiivisuuden täydelliseen loppumiseen tai vähentyneeseen aktiivisuuteen.

6.2 Geenitestit

Geenitestit tulisi tehdä potilailta, joiden laboratoriokokeiden tulokset α -AASA:sta ja PA:sta ovat epätavalliset, epäselvät tai niiden saaminen ei ole mahdollista (9). Käytännössä viime vuosien aikana geenitestit ovat diagnostiikassa lähes kokonaan syrjäyttäneet metaboliittitutkimukset. Sekvensoinnissa tutkitaan ensin mahdolliset pistemutaatiot. Mikäli tässä ei poikkeavaa löydy, tulee tutkimus tehdä deleetioiden varalta. Geenitesti tehdään verinäytteen DNA:sta. (9)

7. Oireet

PDE on harvinainen sairaus ja diagnoosin saaneita on vain vähän. Tämä vaikeuttaa huomattavasti yleisimmän oirekuvan selvittämistä ja oireiden yleisyyden hahmottamista. Potilasmateriaali on monissa tutkimuksissa alle kymmenen potilasta.

Oireet voidaan kuitenkin karkeasti jakaa klassisiin ja epäspesifisempiin oireisiin, joista klassiset oireet on listattu taulukkoon 2. (17) Oireet vaihtelevat hoitomuodosta riippuen. Pelkkä B6-vitamiinihoito saa kouristukset päättymään, mutta suurella osalla potilaista ilmenee kehityksen viivästystä ja henkistä jälkeenjääneisyyttä (18,19).

Epäspesifisempiä oireita (esimerkiksi hypotyreoosi, kaihi ja hypotensio) on tavattu osalla potilaista (17). Onkin hankalaa tehdä johtopäätöksiä, liittyvätkö nämä oireet todella PDE:n vai voisiko kyseessä olla yksilön omaa vaihtelua, eikä liitännäisoire tutkittuun sairauteen.

Klassiset oireet
Sikiön rytmisen liikehdintä kohdussa.
Kouristukset alkavat alle 1kk iässä.
Kouristuksille ei saada vastetta antikonvulsiveista
Kouristukset saavat ainakin osittaisen vasteen pyridoksiinista.
Kehityksen jälkeenjääneisyys tai henkinen kehitysvamma.
α -AASA, P6C ja/tai piperiinihappo ovat laboratoriokokeissa koholla.
Aivo-selkäydinnesteessä "peak X" (tunnistamattomien yhdisteiden "piikki") (7)
Yksi tai useampi patogeeninen mutaatio ALDH7A1:ssä

Taulukko 2. PDE:n tunnusomainen oireisto.

8. Hoito

8.1 'Kolmihoito', 'triple therapy'

PDE:n hoidossa käytetään nykypäivänä usein niin kutsuttua 'kolmihoitoa' (triple therapy). Uuden hoitosuosituksen tavoitteena on epileptisten kouristuskohtausten estämisen lisäksi edistää neurokognitiivista kehitystä. Kolmihoitoon kuuluu B6-vitamiini, aminohappo lysiinin rajoittaminen ruokavaliossa ja aminohappo arginiinin saannin lisääminen. Seuraavan sivun taulukoissa 3 ja 4 on kuvattu näiden päivittäissuositukset PDE:tä sairastaville eri ikäisille lapsille (13,20,21).

Varsinaisia Käypä hoito -suosituksia pyridoksiiniriippuvaisen epilepsian lääkehoitoon ei ole, vaan erityisesti B6-vitamiinin annokset ovat tutkimuksien perusteella melko yksilöllisiä. Lysin ja arginiinin suhteen tulisi olla välillä 0.5–0.8 (12,20). Taulukossa 3 on suuntaa antavia annossuosituksia pyridoksiinille (13), taulukossa 4 lysiinille ja arginiinille (10,20). Myös odottavalle äidille voidaan antaa B6-vitamiinihoitoa, jos halutaan ehkäistä sikiön kohdunsisäisiä kouristuskohtauksia ja syntymättömällä lapsella on syytä epäillä PDE:a. Hoito aloitetaan mahdollisimman aikaisessa vaiheessa raskautta, jotta voidaan ehkäistä potentiaalisia palautumattomia aivovaurioita. (9)

Joillakin potilailla on myös käytetty foolihappoa kolmihoidon lisäksi. Foolihapon lisäys hoitoon voidaan tehdä, jos pyridoksiinilla ei saada kouristuksia hallintaan. (9)

8.1.1 B6-vitamiini

Kuten jo aikaisemmin todettiin, PDE-potilaiden kouristaminen aiheutuu lysiinin metabolian häiriöstä, jossa metaboliatuotteen P6C:n kertyminen inaktivoi B6-vitamiinin eli pyridoksiinin aktiivista muotoa. Tämä muuttaa aivojen inhiboivan välittäjäaineen GABA:n ja kiihdyttävän välittäjäaineen glutamaatin tasapainoa aiheuttaen hankalia kouristuskohtauksia. Aiemmin PDE:n hoidossa on kiinnitetty huomiota ainoastaan näiden kouristuksien lopettamiseen ja tästä syystä käytetty hyväksi korkea-annoksista B6-vitamiinihoitoa. Tämä on edelleen tärkein kolmihoidon osa. B6-vitamiini saa aikaan kouristuksien päättymisen tai merkittävän

vähenevän. Potilaiden neurologiset komplikaatiot kuitenkin osoittivat, ettei B6-vitamiini yksin ole riittävä hoito PDE-potilaille. Monoterapiahoidossa noin 70–75 % potilaista esiintyi kehityksen jälkeensyntyä (3,7).

Liian B6-vitamiinin saannin on todettu aiheuttavan perifeerista neuropatiaa. Tämä pyridoksiinin patogeeninen mekanismi on osin vielä epäselvä, mutta sen on ajateltu liittyvän pyridoksaalikinaasin toiminnan häiriöön, joka aiheutuu B6-vitamiinin ylimäärästä. (22)

8.1.2 Lysiinin rajoittaminen

α -AASA ja P6C ovat lysiinin metaboliatuotteita, jotka PDE:ssä pääsevät kertymään ja aiheuttavat liian isoina pitoisuuksina neurologisia oireita. Kolmihoitoon toinen osa on lysiinin rajoittaminen ruokavaliosta. Käytännössä tämä hoidon osa toteutuu vähän aminohappoja sisältävän ruokavalion avulla. Tällöin potilas syö vain vähän proteiinia, noudattaen esimerkiksi kasvisruokavaliota. Lisäksi potilas voi saada välttämättömiä aminohappoja sisältävää tuotetta, josta lysiini luonnollisesti puuttuu. Tällaista ravitsemuksen muutosta käytetään myös muissa lysiinin aineenvaihduntasairauksien hoidossa. (7,12,24)

8.1.3 Arginiinilisä

Arginiinilisä on kolmihoitoon kolmas osa. Aminohappo arginiini käyttää solukalvoilla lysiinin kanssa samaa transportteria (y+LAT1/2). Ylimäärä arginiinia yhdistettynä lysiinin rajoittamiseen pienentää transportterin avulla solun läpi menevän lysiinin määrää. Tällöin lysiiniä siis siirtyy vähemmän verenkiertoon ja kuljetetaan siten myös vähemmän aivoihin, jossa muodostuu myös vähemmän haitallista, neurologisia oireita aiheuttavaa metaboliittien kertymistä. (5,6,12)

8.2. 'Kolmihoitoon' edut

Lysiinirajoituksen ja arginiinilisän on tutkimuksissa todettu edistävän potilaan normaalia henkistä kehitystä (24), koska neurotoksisten metaboliittien kertyminen aivoissa vähenee. Tärkeää kuitenkin olisi, että diagnoosin saaminen tapahtuisi potilailla entistä nopeammin,

sillä mitä aikaisemmin oikea 'kolmihoito' pyridoksiiniriippuvaiseen epilepsiaan aloitetaan, sitä parempi ennuste normaalille henkisel­le kehitykselle on todettu olevan (25).

Pyridoksiini/B6-vitamiini	
Tarkoitus	Annos
Kohtaushoito alkaneeseen status epileptikukseen tai pitkittyneeseen kouristamiseen	100 mg kerta-annos (i.v.)
Pitkäaikaishoito	5–30 mg/kg/vrk (p.o.) kolmessa osassa annettuna (yht. max 200 mg/vrk vastasyntyneillä ja 500 mg/vrk aikuisilla)
Odottavalle äidille annettava hoito	100 mg/vrk*

Taulukko 3. Pyridoksiinin annostus PDE:ssa.

*Vastasyntyneelle jatketaan heti syntymän jälkeen B6-vitamiiniannosta 30 mg/kg/vrk ja teetetään geenitestit diagnoosin varmistamiseksi.

Ikä (vuosia)	Lysiini (mg/kg/vrk)	Arginiini (mg/kg/vrk)
0–0.5	70–100	125–140
0.5–1.0	55–70	87.5–110
1–4	50–80	100
4–7	40–70	80–87.5
7–11	35–65	70–81.25
11–15	35–40	50–70
15–19	33–40 (miehillä 33–45)	50–66
>19	30–40	50–60

Taulukko 4. Lysiinin ja arginiinin annostukset PDE:ssa ikävuosien mukaan.

9. Ennuste

PDE:n pitkäaikaisseurannasta löytyy tällä hetkellä valitettavan vähän tutkimustuloksia. PDE on erittäin harvinainen sairaus ja kolmihoitoa on käytetty verrattain pienellä potilasmäärällä, jotta absoluuttista hyötyä kaikille tulevaisuudessa sairastuville potilaille voitaisiin todeta. On kuitenkin näyttöä siitä, että PDE:a sairastaville yksilöille on ollut hyötyä kolmihoidosta niin kouristusten ehkäisyssä kuin älyllisen kehityksen normaalissa etenemisessä (7,11,13,15).

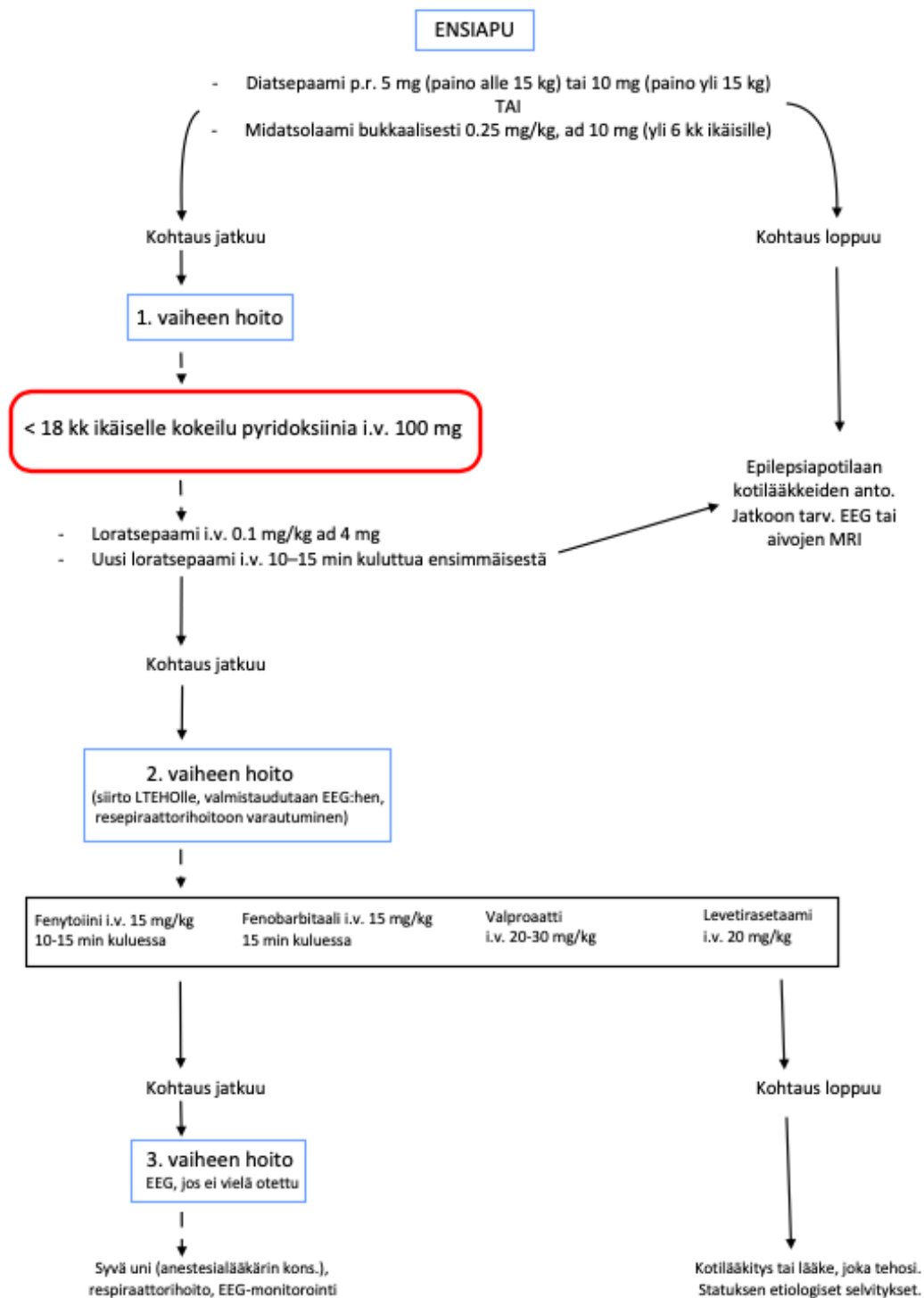
PDE:n yleisyysarvio on vaihdellut vuosien varrella huomattavan paljon ja sairautta on pidetty paljon harvinaisempana, kuin se todellisuudessa ehkä onkaan. Tutkimukset ovat pohjautuneet pyridoksiinista vasteen saaneisiin potilasmääriin ja 1999-luvulla arvioksi ehdotettiin 1:783 000. Vuonna 2019 tehdyn geenitutkimuksen perusteella antiquitiinin puutosta ilmeni keskimäärin 1: 64 352 elävänä syntyvällä. Todellisuudessa pyridoksiinihoitoa vaativia kouristuksia ei näin isolla osalla populaatiossa ilmene. (23)

10. Pohdinta ja tulevaisuus

Pyridoksiiniriippuvainen epilepsia on harvinainen sairaus, joka edelleen voi jäädä diagnosoimatta tai diagnoosin saaminen voi viivästyä. Tärkeää olisi lisätä tietämystä sairauden olemassaolosta ja sen hoidosta erityisesti lastentaudeilla päivystävien ja lastenneurologien keskuudessa. Kuvassa 2 nähdään lapsen epileptisen kohtauksen hoitokaavio, jonka protokolla on käytössä TYKS Lasten ja nuorten klinikalla ja päivystyksessä. Tässä kaaviossa pyridoksiinikokeilu tulee kyseeseen alle 18 kuukautisella heti ensiapuhoidon jälkeen, mikäli siitä ei saada vastetta. Kouristuskohtaus vastasyntyneellä on lääketieteellinen hätätilanne, johon nopea reagoiminen olisi ensiarvoista. Sairauden harvinaisuuden vuoksi todennäköisesti riittäisi, että tiedettäisiin pyridoksiinin annon olevan pienen lapsen epileptisen kohtauksen aikana olevan yksi kliinisen hoidon mahdollisuuksista, jos yleisimmät lääketieteelliset keinot eivät siihen ole auttaneet. Kaikkiin lääkeresistentteihin kouristuksiin tulisi tehdä hoitokokeilu pyridoksiinilla (7).

Tutkimuksia on 1950-luvulta aina tähän päivään asti. Tietämys sairaudesta ja sen patofysiologiasta on kasvanut vuosikymmenten myötä ja tutkimustulokset vaihtelevat myös melko paljon. Tarvittaisiin enemmän esimerkiksi kirjallisuuskatsauksia tai muita yhteenvetoja, joista löytyisi hoitosuosituksia ja yleisempiä oirekartoituksia. Erityisesti tarvittaisiin lisää kliinisiä seurantatutkimuksia isommalla potilasmäärällä. Lokakuussa 2020 julkaistussa tutkimuksessa (13) on nostettu 29 erilaista väitettä liittyen PDE:a käsitteleviin tutkimuksiin. Nämä on luokiteltu näytönasteille A-D. 29 väitteestä yksikään ei ollut A-luokassa, 5 kappaletta luokassa B, 5 kappaletta luokassa C, 18 kappaletta alimmassa D-luokassa. Yksi väitteistä ei päässyt lainkaan mukaan luokituksiin.

Tällä hetkellä tutkimukset keskittyvät pääsääntöisesti PDE:n oirekuvaan ja diagnostiikkaan. Tulevaisuudessa olisi tarpeellista tehdä tutkimusta kolmihoidon pitkäaikaisvaikutuksista ja potilaiden neurologisesta kehityksestä. Tarvittaisiin myös potilasmääriltään isompipotantaisia tutkimuksia, jotta päätelmien sairauden kulusta ja hoitovasteesta voitaisiin paremmin tehdä. Tässä voitaisiin hyödyntää potilaita eri sairaaloista tai jopa eri maista.



Kuva 2. Hoitokaavio lapsen epileptisessä kohtauksessa.

Lähde: toim. Kataja, Saarikoski et al: Päivystäjän opas 1, TYKS Lasten ja nuorten klinikka, 9. tarkistettu painos, 2018

11. Viitteet

1. Mills PB, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, Willemsen MA, Omran H, Tacke U, Uhlenberg B, Weschke B, Clayton PT. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med*. 2006 Mar;12(3):307-9. doi: 10.1038/nm1366. Epub 2006 Feb 19. PMID: 16491085.
2. HUNT AD Jr, STOKES J Jr, MCCRORY WW, STROUD HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*. 1954 Feb;13(2):140-5. PMID: 13133562.
3. Crowther LM, Mathis D, Poms M, Plecko B. New insights into human lysine degradation pathways with relevance to pyridoxine-dependent epilepsy due to antiquitin deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Jul;42(4):620-628. doi: 10.1002/jimd.12076. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30767241.
4. Osman C, Foulds N, Hunt D, Jade Edwards C, Prevett M. Diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy in an adult presenting with recurrent status epilepticus. *Epilepsia*. 2020 Jan;61(1):e1-e6. doi: 10.1111/epi.16408. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31849043.
5. Rotoli BM, Barilli A, Visigalli R, Ferrari F, Dall'Asta V. γ -LAT1 and γ -LAT2 contribution to arginine uptake in different human cell models: Implications in the pathophysiology of Lysinuric Protein Intolerance. *J Cell Mol Med*. 2020 Jan;24(1):921-929. doi: 10.1111/jcmm.14801. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31705628; PMCID: PMC6933409.
6. Ball RO, Urschel KL, Pencharz PB. Nutritional consequences of interspecies differences in arginine and lysine metabolism. *J Nutr*. 2007 Jun;137(6 Suppl 2):1626S-1641S. doi: 10.1093/jn/137.6.1626S. PMID: 17513439.
7. Minet P, Sarret C, Miret A, Mention K, Benoist JF, Remerand G. Clinical and biochemical outcome of a patient with pyridoxine-dependent epilepsy treated by triple therapy (pyridoxine supplementation, lysine-restricted diet, and arginine supplementation). *Acta Neurol Belg*. 2020 Oct 28. doi: 10.1007/s13760-020-01467-3. Epub ahead of print. PMID: 33113107.
8. BESSEY OA, ADAM DJ, HANSEN AE. Intake of vitamin B6 and infantile convulsions: a first approximation of requirements of pyridoxine in infants. *Pediatrics*. 1957 Jul;20(1 Part 1):33-44. PMID: 13441375.
9. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, Mercimek-Mahmutoglu S, Hartmann H, Scharer G, Struijs E, Tein I, Jakobs C, Clayton P, Van Hove JL. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-

- up. *Mol Genet Metab*. 2011 Sep-Oct;104(1-2):48-60. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.05.014. Epub 2011 May 24. PMID: 21704546.
10. van Karnebeek CD, Hartmann H, Jaggumantri S, Bok LA, Cheng B, Connolly M, Coughlin CR 2nd, Das AM, Gospe SM Jr, Jakobs C, van der Lee JH, Mercimek-Mahmutoglu S, Meyer U, Struys E, Sinclair G, Van Hove J, Collet JP, Plecko BR, Stockler S. Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: first evidence and future trials. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov;107(3):335-44. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.006. Epub 2012 Sep 10. PMID: 23022070.
 11. Coughlin CR 2nd, van Karnebeek CD, Al-Hertani W, Shuen AY, Jaggumantri S, Jack RM, Gaughan S, Burns C, Mirsky DM, Gallagher RC, Van Hove JL. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1-2):35-43. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.05.011. Epub 2015 May 23. PMID: 26026794.
 12. Schmidt Z, Murthy G, Ennis M, Stockler-Ipsiroglu S, Elango R. Impact of enteral arginine supplementation on lysine metabolism in humans: A proof-of-concept for lysine-related inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Sep;43(5):952-959. doi: 10.1002/jimd.12233. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32187681.
 13. Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, Boyer M, Buhas D, Clayton PT, Das A, Dekker H, Evangeliou A, Feillet F, Footitt EJ, Gospe SM Jr, Hartmann H, Kara M, Kristensen E, Lee J, Lilje R, Longo N, Lunsing RJ, Mills P, Papadopoulou MT, Pearl PL, Piazzon F, Plecko B, Saini AG, Santra S, Sjarif DR, Stockler-Ipsiroglu S, Striano P, Van Hove JLK, Verhoeven-Duif NM, Wijburg FA, Zuberi SM, van Karnebeek CDM. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):178-192. doi: 10.1002/jimd.12332. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33200442.
 14. Pena IA, Marques LA, Laranjeira ÂB, Yunes JA, Eberlin MN, MacKenzie A, Arruda P. Mouse lysine catabolism to amino adipate occurs primarily through the saccharopine pathway; implications for pyridoxine dependent epilepsy (PDE). *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Jan;1863(1):121-128. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.09.006. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27615426.
 15. Saudubray Jean-Marie, van den Berghe Georges, Walter John H. Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and treatment 5th Edition Springer 2016; chapter 29, pages 417-419
 16. Bok LA, Struys E, Willemsen MA, Been JV, Jakobs C. Pyridoxine-dependent seizures in Dutch patients: diagnosis by elevated urinary alpha-aminoadipic semialdehyde levels. *Arch Dis Child*. 2007 Aug;92(8):687-9. doi: 10.1136/adc.2006.103192. Epub 2006 Nov 6. PMID: 17088338; PMCID: PMC2083882.

17. van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, Poll-The BT, Ghani A, Coughlin CR 2nd, Van Hove JL, Richter JW, Christen HJ, Gallagher R, Hartmann H, Stockler-Ipsiroglu S. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr Neurol*. 2016 Jun;59:6-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26995068.
18. Jiao X, Xue J, Gong P, Wu Y, Zhang Y, Jiang Y, Yang Z. Clinical and genetic features in pyridoxine-dependent epilepsy: a Chinese cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62(3):315-321. doi: 10.1111/dmcn.14385. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31737911.
19. Bok LA, Halbertsma FJ, Houterman S, Wevers RA, Vreeswijk C, Jakobs C, Struys E, Van Der Hoeven JH, Sival DA, Willemsen MA. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Sep;54(9):849-54. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04347.x. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22804844.
20. Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Tortorelli S, Moser AB, Puffenberger EG, Rider NL, Morton DH. Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab*. 2011 Sep-Oct;104(1-2):93-106. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.07.003. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21820344.
21. van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggumantri S, Assmann B, Baxter P, Buhas D, Bok LA, Cheng B, Coughlin CR 2nd, Das AM, Giezen A, Al-Hertani W, Ho G, Meyer U, Mills P, Plecko B, Struys E, Ueda K, Albersen M, Verhoeven N, Gospe SM Jr, Gallagher RC, Van Hove JK, Hartmann H. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Rep*. 2014;15:1-11. doi: 10.1007/8904_2014_296. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24748525; PMCID: PMC4270869.
22. Hadtstein F, Vrolijk M. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity. *Adv Nutr*. 2021 Oct 1;12(5):1911-1929. doi: 10.1093/advances/nmab033. PMID: 33912895; PMCID: PMC8483950.
23. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslamy M, Wempe MF, van Karnebeek CDM, Gospe SM Jr, Aziz VG, Tsai BP, Gao H, Nagy PL, Hyland K, van Dooren SJM, Salomons GS, Van Hove JLK. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: A common epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Mar;42(2):353-361. doi: 10.1002/jimd.12045. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30043187; PMCID: PMC6345606.
24. Kava MP, Bryant L, Rowe P, Lewis B, Greed L, Balasubramaniam S. Beneficial outcome of early dietary lysine restriction as an adjunct to pyridoxine therapy in a child with pyridoxine dependant epilepsy due to Antiquitin deficiency. *JIMD Rep*. 2020 Apr 13;54(1):9-15. doi: 10.1002/jimd.12121. PMID: 32685344; PMCID: PMC7358673.

25. Wempe MF, Kumar A, Kumar V, Choi YJ, Swanson MA, Friederich MW, Hyland K, Yue WW, Van Hove JLK, Coughlin CR 2nd. Identification of a novel biomarker for pyridoxine-dependent epilepsy: Implications for newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2019 May;42(3):565-574. doi: 10.1002/jimd.12059. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30663059.