

## Padaczka we wrodzonych chorobach metabolicznych

### Epilepsy in inborn errors of metabolism

**Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Agnieszka Matheisel**

Klinika Neurologii Rozwojowej, Katedra Neurologii Akademii Medycznej w Gdańsku

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

**Key words:** epilepsy, inborn errors of metabolism, progressive myoclonic epilepsies

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 upośledzenia 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 dzieciństwa, niekiedy jednak do ujawnienia się choroby dochodzi w okresie adolescencji lub dorosłości.

Wrodzone błędy metabolizmu (IEM, *inborn errors of metabolism*) nie są raczej częstą przyczyną padaczki u osób dorosłych. Ich rozpoznanie jednak jest bardzo ważne, gdyż może wpłynąć na efektywność leczenia — niektóre leki przeciwpadaczkowe są szczególnie skuteczne w niektórych IEM, inne natomiast, poprzez wpływ na wybrane elementy szlaków metabolicznych, mogą spowodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta (tab. 1). Spośród IEM, w przebiegu których mogą wystąpić napady padaczkowe u dorosłych, rozróżnia się: postępujące padaczki miokloniczne (w niektórych chorobach lizosomalnych, zaburzeniach łańcucha oddechowego i chorobie Lafora) i inne rodzaje padaczek (w porfirii, zaburzeniach transportu glu-

kozy, chorobie Wilsona). Padaczka jest na ogół jednym z elementów obrazu IEM, jednak w niektórych przypadkach napad padaczkowy może być pierwszym objawem choroby. Wśród osób dorosłych z IEM znajdują się zarówno takie, u których objawy choroby występują od dzieciństwa, jak i takie, u których pierwsza manifestacja zaburzenia metabolicznego wystąpiła w okresie adolescencji lub dorosłości.

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.

**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, na przykład ataksja mózdzkowa;
- w zapisie EEG zanikanie czynności podstawowej, która jest zastępowana przez fale wolne, niekiedy czynność szybką; zaburzeniu ulegają też wzorce snu zwłaszcza NREM, na tym tle często pojawiają zespoły iglica-fala indukowane fotostymulacją, ale również iglice, wieloiglice i zespoły fala ostra-fala wolna.

Na początku choroby, przed wystąpieniem innych objawów niż napady padaczkowe, może być ona rozpoznana jako młodzieńcza padaczka miokloniczna.

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

**Ceroidolipofuscynoza** to heterogenna grupa zaburzeń lizosomalnych charakteryzująca się kumulacją wtrętów wewnątrzneurolnalnych. Diagnostyka opiera się na ocenie w mikroskopie elektronowym bioptatów skóry, śluzówki odbytu lub mózgu oraz na genetycznej identyfikacji mutacji genowych. W postaci o późnym początku, określanej jako choroba Kufsa, podłoże molekularne jest nieznane. Tryb dziedziczenia może być zarówno autosomalny dominujący, jak i autosomalny recesywny. Rozróżnia się dwa typy choroby: typ A, w którym dominują napady padaczkowe, głównie uogólnione toniczno-kloniczne, z przedłużoną fazą toniczną (trwającą 10–40 min), z towarzyszącymi miokloniami, ataksją, postępującymi zaburzeniami piramidowymi i pozapiramidowymi, a także fotowrażliwością, oraz typ B, charakteryzujący się przede wszystkim objawami psychicznymi, głównie postępującym ośpieniem, z którym współwystępuje ataksja mózdzkowa i inne zaburzenia ruchowe [1].

**Sialidoza typu I.** U podłoża tej, dziedziczącej się autosomalnie recesywnie, choroby leży niedobór  $\alpha$ -L-neuraminidazy. Pierwsze objawy pojawiają się między 8. a 20. rż., pod postacią nieznacznego pogorszenia wzroku jako wyniku postępującego zwyrodnienia siatkówki i charak-

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

Choroba	Leki przeciwpadaczkowe, które mogą nasilać napady
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

terystycznej „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 [2].

**Choroba Gauchera typu III** jest sfingolipidozą związaną 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 toniczno-klonicznego napadu padaczkowego, a mioklonie pojawiają się po około 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 poliglukozanu.

**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, zanik nerwów wzrokowych, głuchota i postępująca oftalmoplegia zewnętrzna [3].

**Napady padaczkowe bez towarzyszącego upośledzenia umysłowego** mogą wystąpić w przebiegu porfirii, choroby Wilsona i zaburzeń mitochondrialnych (NARP) [4].

**Porfiria** — u około 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 topiramata. Wszystkie te leki mogą ponadto 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 niedoboru białkowego 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:

- istnienie zespołu padaczkowego, którego nie można przyporządkować do żadnego z klasycznych zespołów: nietypowy obraz EEG, brak reakcji na leki przeciwpadaczkowe lub reakcje paradoksalne;
- występowanie postępującej padaczki mioklonicznej;
- współistnienie postępujących objawów neurologicznych, psychodegradacji i uszkodzenia innych narządów i układów;
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób genetycznych;
- w badaniu EEG — zwolnienie czynności podstawowej i pojawienie się zmian napadowych w wyniku fotostymulacji.

Pierwsze objawy wrodzonych błędów metabolizmu występują na ogół w dzieciństwie, wobec czego choroby te pozostają raczej w kręgu zainteresowań pediatrów i innych specjalistów zajmujących się dziećmi. Rozwój metod diagnostycznych sprawił jednak, że coraz częściej tego typu zaburzenia stwierdza się u chorych dorosłych, zwłaszcza u tych, u których przebieg kliniczny choroby „nie odpowiada” innym, częściej stawianym rozpoznaniom. Oprócz niewątpliwej wartości poznawczej znajomość IEM może wpłynąć na tok postępowania lekarskiego, zarówno w sferze diagnostyki, jak i terapii.

## Piśmiennictwo

1. Berkovic S.F., Carpenter S., Andermann F., Andermann E., Wolfe L.S. Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain* 1988; 111: 27–62.
2. Federico A., Battistini S., Ciacci G. i wsp. Cherry-red spot myoclonus syndrome (type I sialidosis). *Dev. Neurosci.* 1991; 1: 320–326.
3. Canafoglia L., Franceschetti S., Antozzi C. i wsp. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 2001; 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. Inher. Metab. Dis.* 200; 30: 846–854.

**Adres do korespondencji:** dr med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska  
Klinika Neurologii Rozwojowej  
Katedra Neurologii AMG  
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk  
tel.: 0 58 349 23 96, faks: 0 58 349 23 95  
e-mail: mmazur@amg.gda.pl