

Convulsões Piridoxina-Dependentes. A Propósito de Um Caso Clínico

SUSANA KOEHLER, CARMEN CARRAL, ARMANDO LARANJEIRA, SÉRGIO MENDANHA, JOSÉ REI AMORIM

Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Luzia

Resumo

As convulsões piridoxina-dependentes constituem uma doença autossómica recessiva rara que cursa na sua forma típica com um quadro convulsivo grave de início no período pré-natal ou neonatal, atraso de desenvolvimento psicomotor e morte nos doentes não tratados ⁽¹⁾.

As convulsões são refractárias à terapêutica anti-convulsivante e cedem de forma rápida à administração de piridoxina, sendo necessário tratamento de manutenção durante toda a vida ^(1, 2).

Os autores descrevem um caso clínico de convulsões piridoxina-dependentes de apresentação no período neonatal e discutem os critérios de diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

Palavras-Chave: Convulsões neonatais; dependência à piridoxina; doença do metabolismo do GABA.

Summary

Pyridoxine-Dependent Seizures. Report of a Case

Pyridoxine-dependent seizures constitute a rare autosomal recessive disease causing in its typical form a severe seizure disorder of prenatal or neonatal onset, psychomotor retardation and death in untreated patients ⁽¹⁾.

Seizures do not respond to anticonvulsant medication, and cease quickly following administration of pyridoxine, which must be continued life-long (1, 2).

The authors describe a case of pyridoxine-dependent seizures presenting in the neonatal period and briefly discuss the diagnosis, therapy and prognosis.

Key-Words: Neonatal seizures; pyridoxine-dependence; inborn error of GABA metabolism.

Introdução

A primeira descrição de convulsões controladas por piridoxina foi feita por Hunt et al. em 1954 ⁽³⁾. Desde então foram descritos menos de 100 casos, metade dos quais correspondem a diagnósticos efectuados retrospectivamente em irmãos falecidos de crianças portadoras da doença ^(1, 4).

Trata-se de uma doença metabólica de transmissão autossómica recessiva que se manifesta classicamente no período neonatal por convulsões refractárias à terapêutica anticonvulsivante, mas que respondem rapidamente à administração de piridoxina endovenosa ^(1, 2, 5).

A fisiopatologia deste distúrbio não está bem esclarecida pensando-se que é causado por uma deficiência da descarboxilase do ácido glutâmico que cataliza a conversão do ácido glutâmico (neurotransmissor excitatório) em ácido γ -aminobutírico (GABA) ^(1, 2, 5). Esta deficiência condiciona um defeito na ligação com a sua coenzima – fosfato de piridoxal, verificando-se uma diminuição da concentração de ácido γ -aminobutírico no líquor e cérebro, com consequente diminuição do limiar convulsivo ^(1, 2, 5). A ausência de manifestações extra-neurológicas ou sinais de carência de piridoxina, corroboram a hipótese de se tratar de um erro específico do metabolismo cerebral ⁽⁶⁾. Um estudo do metabolismo da vitamina B6 nestes doentes sugeriu a existência de uma instabilidade no complexo albumina-fosfato de piridoxal, e que diferenças anatomo-fisiológicas tornariam as enzimas cerebrais mais vulneráveis a tal instabilidade ⁽⁶⁾.

Os autores apresentam um caso clínico de convulsões piridoxina-dependentes de apresentação típica no período neonatal e fazem algumas considerações sobre o diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

Caso Clínico

I.M.S., recém-nascido do sexo feminino é o primeiro filho de um casal jovem, não consanguíneo, com história familiar irrelevante.

Correspondência: Susana Koehler
Av. 5 de Outubro n.º 234
4440 Valongo
Telef.: 224 227 531

Aceite para publicação em 20/03/2001.
Entregue para publicação em 10/07/2000.

A gestação de 40 semanas, vigiada, decorreu sem incidentes, embora *a posteriori* a mãe refira ter notado «movimentos convulsivos do feto» desde o terceiro trimestre.

Parto por cesariana emergente por sofrimento fetal agudo, com prolapso do cordão umbilical e líquido amniótico tingido de mecónio. Índice de Apgar: 6/9 tendo sido reanimado com ventilação com máscara e ambu®; peso ao nascer 3.840g.

Internado na Unidade de Neonatologia logo após o nascimento por apresentar sinais de dificuldade respiratória e «choro gritado». Com 1 hora de vida iniciou agitação intensa e tremores das extremidades tendo sido administrada dose de caraga de fenobarbital que não surtiu efeito e, cerca de 30 minutos depois, iniciou convulsões clónicas multifocais, tónicas e mioclónicas que não responderam à administração de fenitoína.

A avaliação laboratorial revelou leucocitose acentuada com fórmula leucocitária normal; a glicemia, ionograma, calcemia e magnesiemia foram normais e os marcadores enzimáticos de asfixia foram positivos. A ecografia transfontanelar não revelou alterações. Não foi efectuado exame do líquido céfalo-raquidiano pela agitação em que se encontrava o recém-nascido, tendo sido instituída terapêutica antibiótica em doses meníngeas.

O doente manteve agitação intensa, «choro gritado» e convulsões progressivamente mais frequentes que evoluíram para um estado de mal epiléptico refractário à terapêutica instituída (fenobarbital e fenitoína) pelo que, às 56 horas de vida, foi administrada 100 mg de piridoxina endovenosa com controlo imediato das convulsões.

Sob tratamento contínuo com piridoxina na dose recomendada de 5 a 10 mg/kg/dia (50 mg/dia durante o 1.º ano de vida e 75 mg/dia no 2.º ano), a criança manteve-se sem actividade comicial, excepto durante intercorrências infecciosas, em que se verificou necessidade de ajuste de dose.

O E.E.G. realizado sob terapêutica não revelou alterações e a R.M.N. cerebral efectuada com 1 ano de vida também foi normal.

Aos 22 meses, em regime de internamento, foi realizada uma prova terapêutica em que se verificou convulsão tónico-clónica generalizada dois dias após a suspensão do tratamento com vitamina B6 que reverteu imediatamente com administração de 100 mg de piridoxina endovenosa.

O desenvolvimento psico-motor avaliado regularmente mostra um ligeiro atraso com particular expressão nas áreas da motricidade global e da linguagem. Actualmente, com 22 meses de idade apresenta um desenvolvimento psico-motor global de 18 meses, segundo a escala de Brunet-Lezine.

Discussão

As convulsões piridoxina-dependentes manifestam-se classicamente no período neonatal precoce, respondendo apenas à administração de piridoxina endovenosa^(1, 2, 5). Estão descritas convulsões intra-uterinas em cerca de 20% dos casos, após os 5 meses de gestação^(1, 7), tal como provavelmente se verificou na nossa doente.

Sinais de sofrimento fetal e líquido amniótico meconial, como descritos neste caso, são frequentes nestes recém-nascidos levando muitas vezes ao diagnóstico erróneo de encefalopatia hipóxico-isquémica como causa das convulsões e condicionando algum atraso na instituição de uma prova terapêutica com piridoxina^(2, 4, 8, 9).

Outras alterações neurológicas descritas, também presentes neste caso, são o «choro gritado», a irritabilidade e a agitação⁽¹⁾. Alguns doentes apresentam vômitos e distensão abdominal simulando quadros de abdómen agudo⁽⁹⁾.

O diagnóstico definitivo desta entidade é clínico, as convulsões respondem permanentemente à piridoxina, recorrem com a sua suspensão e respondem prontamente à sua re-introdução⁽⁶⁾. Apesar de um correcto controlo da actividade convulsiva estes doentes apresentam frequentemente um atraso de desenvolvimento psico-motor ligeiro a grave^(1, 2, 5), com particular expressão na área da linguagem expressiva⁽⁹⁾.

A dose de manutenção de piridoxina oral é variável, e os doentes ficam sem convulsões com doses que variam entre 2 mg e 300 mg por dia⁽¹⁾. A maioria dos doentes necessita de 20 mg a 100 mg/dia, sendo necessário proceder a um ajuste da dose durante intercorrências infecciosas e períodos de crescimento rápido⁽¹⁾. Um estudo recente parece apontar para um melhor desenvolvimento psico-motor com doses superiores às necessárias para suspender a actividade convulsiva, mas a dose ideal não está estabelecida, parecendo contudo andar à volta de 5-10 mg/kg/dia^(7, 9). No caso de suspeita de convulsões intrauterinas deve ser iniciada a administração de 100 mg/dia de piridoxina, por via oral, à mãe⁽⁷⁾.

A nossa doente está actualmente medicada com 75 mg/dia apresentando um desenvolvimento psico-motor razoável, verificando-se a necessidade de aumento da dose durante intercorrências infecciosas.

Além da forma clássica acima descrita tem sido chamada a atenção, por vários autores, de forma atípicas de convulsões piridoxina-dependentes que apresentam um início tardio da sintomatologia (idade superior a 18 meses), resposta parcial aos anticonvulsivantes e/ou um período livre de convulsões, por vezes de vários meses, após suspensão da piridoxina^(1, 2, 5, 8).

Assim é actualmente recomendada a realização de uma prova terapêutica com piridoxina a todas as crianças com

início precoce de convulsões de difícil controlo, ou estado de mal epilético, independentemente da causa ⁽⁴⁾.

Esta recomendação deve incluir todos os recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquémica, pois cerca de um terço dos casos de convulsões piridoxina-dependentes de apresentação neonatal apresenta-se com aparente asfixia peri-natal ⁽⁴⁾. A prova terapêutica deve ser efectuada em regime de internamento em unidade de cuidados intensivos, sob monitorização cardio-respiratória, uma vez que a administração de piridoxina pode provocar uma depressão neurológica e respiratória prolongada ⁽⁷⁾.

Bibliografia

1. Haenggeli CA, Girardin E, Paunier L. Pyridoxine-dependent seizures, clinical and therapeutic aspects. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 452-5.
2. Gonçalves I, Gonçalves O, Teixeira R, Gomes R, Borges L: Convulsões piridoxina-dependentes. Dois casos clínicos. *Rev Port Pediatr* 1992; 23: 102-4.
3. Hunt AD, Stokes J, McCrory WW, Stroud HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* 1954; 13: 140-5.
4. Baxter P. Epidemiologia das convulsões piridoxina dependentes e com resposta à piridoxina no Reino Unido. *Actualidade Pediatria* 2000; VIII: 26-30.
5. Bankier A, Turner M, Hopkins IJ: Pyridoxine dependent seizures – a wider clinical spectrum. *Arch Dis Childh* 1983; 58: 415-8.
6. Heeley A, Pugh RJP, Clayton BE, Shepherd J, Wilson J. Pyridoxol metabolism in vitamin B6-responsive convulsions of early infancy. *Arch Dis Childh* 1978; 53: 794-802.
7. Jaeken J, Jakobs C, Wevers R. Disorders of Neurotransmission. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Bergh G, eds. *Inborn Metabolic Diseases*, 2th ed, Spinger 1999; 301-11.
8. Coker SB. Postneonatal vitamin B6 – dependent epilepsy. *Pediatrics* 1992; 90(2): 221-3.
9. Baxter P, Griffiths P, Kelly T, Gardner-Medwin. Pyridoxine-dependent seizures: demographic, clinical, MRI and psychometric features, and effect of dose on intelligence quotient. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 998-1006.