

# **ZABURZENIA NAPADOWE PADACZKOWE / NIEPADACZKOWE**

**PRZYCZYNY PADACZEK W CHOROBAH NEUROMETABOLICZNYCH,  
ZABURZENIA NIEPADACZKOWE W ZABURZENIACH METABOLICZNYCH,**

**KRYSTYNA SZYMAŃSKA**

**INSTYTUT MATKI I DZIECKA  
DSK PRACOWNIA NEURODIAGNOSTYKI  
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

# OKRES NOWORODKOWY- ETIOLOGIA DRGAWEK

- 46% HIPOKSJA, ISCHEMIA
- 17% INFЕКCJE UKŁADU NERWOWEGO
- 10% KRWAWIENIA DO OUN
- **5% OSTRE ZABURZENIA METABOLICZNE**
- **4% WRODZONE BŁĘDY METABOLIZMU**
- 4% MALFORMACJE
- 2% IDIOPATYCZNE

*Evans, Levene, 1998*

# PRZYCZYNY DRGAWEK / PADACZKI WIEKU NIEMOWLECEGO / DZIECIĘCEGO

## USZKODZENIA OUN SPOWODOWANE CZYNNIKAMI ŚRODOWISKOWYMI:

PONIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNE  
POZAPALNE (m.in. ZAKAŻENIA WRODZONE)  
POURAZOWE

**WADY MÓZGU:** SPEKTRUM ZABURZEŃ PRZODOMÓZGOWIA (HOLOPROZENCEFALIA)  
ZABURZENIA PROLIFERACJI, MIGRACJI, ORGANIZACJI KORY

**GENETYCZNE:** CHROMOSOMOPATIE  
MIKRODELECJE (do. 10% padaczek niemowlęcych)

KANAŁOPATIE / MUTACJE RECEPTORÓW DLA NT  
GENY KLUCZOWE ROZWOJU OUN (*ARX, CDKL5, FOXG1, MEF2C, DCX*)  
GENY SPECYFICZNYCH MALFORMACJI (*TSC1, TSC2*)

## METABOLICZNE:

# OKRES NOWORODKOWY

NADMIERNA DEPOLARYZACJA BŁONY KOMÓRKOWEJ

ZALEŻNA OD NIEWYDOLNOŚCI

ATP ZALEŻNEJ POMPY SODOWO-POTASOWEJ,

UNIEMOŻLIWIA KOMÓRCE

UTRZYMANIE STABILNEGO POTENCJAŁU BŁONOWEGO

(NIEDOTLENIENIE I HIPOGLIKEMIA)

Volpe JJ Neurology of the newborn\_6ed

# OKRES NOWORODKOWY

NADMIAR NEUROPRZEKAŹNIKÓW POBUDZAJĄCYCH,  
SZCZEGÓLNI W ODNIESIENIU DO GLUTAMINIANU  
(GŁÓWNEGO NEUROPRZEKAŹNIKA POBUDZAJĄCEGO)  
MOŻE WYNIKAĆ ZE ZWIĘKSZONEGO UWALNIANIA  
I / LUB ZMNIEJSZONEGO WYCHWYTU ZWROTNEGO  
W PRESYNAPTYCZNYCH ZAKOŃCZENIACH NERWOWYCH I GLEJU

NADMIAR KOLIGANDA RECEPTORA POBUDZAJĄCEGO NMDA - GLICYNY

Volpe JJ Neurology of the newborn\_6ed

# OKRES NOWORODKOWY

W NIEDOJRZAŁYM MÓZGU WYSTĘPUJE  
WZGLĘDNY NIEDOBÓR NEUROPRZEKAŹNIKÓW HAMUJĄCYCH  
WZGLĘDEM POBUDZAJĄCYCH  
PROWADZĄCY DO NADMIERNEJ DEPOLARYZACJI

STĘŻENIE KWASU GAMMA-AMINOMASŁOWEGO (GABA),  
GŁÓWNEGO NEUROPRZEKAŹNIKA HAMUJĄCEGO,  
JEST NIŻSZE W MÓZGU NOWORODKA NIŻ W WIEKU DOROSŁYM

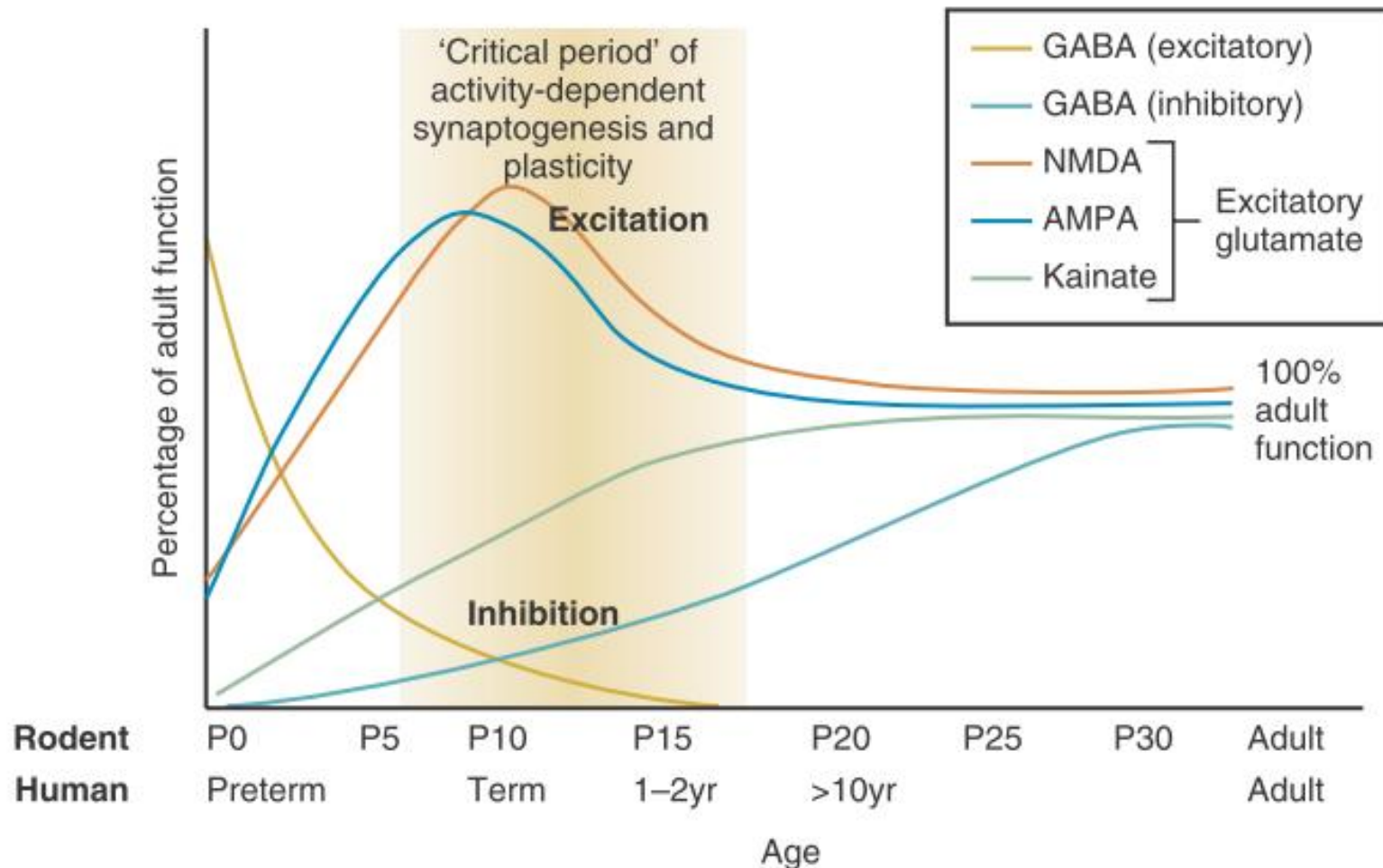
Volpe JJ Neurology of the newborn\_6ed

RECEPTORY GABA WE WCZESNYM OKRESIE ŻYCIA

SĄ PARADOKSALNIE POBUDZAJĄCE I DEPOLARYZUJĄCE

Z POWODU ODWRÓCENIA GRADIENTU CHLORKÓW

W NIEDOJRZAŁYCH NEURONACH W PORÓWNANIU Z DOROSŁYMI



# PODSTAWOWE MECHANIZMY NAPADÓW U NOWORODKÓW NIE SĄ W PEŁNI ZROZUMIAŁE

AKTUALNE DANE SUGERUJĄ,  
ŻE NADMIERNA DEPOLARYZACJA MOŻE WYSTĄPIĆ Z POWODU  
PRZEWAGI W OUN POBUDZENIA NAD HAMOWANIEM

Volpe J.J. 2018

**NAPAD PADACZKOWY JEST NASTĘPSTWEM**

**NAGŁEJ, SPONTANICZNEJ I SYNCHRONICZNEJ**

**AKTYWNOŚCI GRUPY NEURONÓW**

**PRZEJAWIAJĄCEJ SIĘ**

**DEZORGANIZACJĄ**

**JEDNEJ LUB WIĘCEJ FUNKCJI MÓZGU**



**Fundusze Europejskie**  
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita  
Polska**



**Instytut  
Matki i Dziecka**

**Unia Europejska**  
Europejski Fundusz Społeczny



# **NAPAD PADACZKOWY**

**NAGŁA ZMIANA CZYNNOŚCI BIOELEKTRYCZNEJ MÓZGU**

**Z TOWARZYSZĄCYMI SUBIEKTYWNYMI LUB OBIEKTYWNYMI**

**ZMIANAMI FUNKCJI POZNAWCZYCH,  
ZACHOWANIA LUB STANU CZUWANIA**



**Fundusze Europejskie**  
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita  
Polska**



**Instytut  
Matki i Dziecka**

**Unia Europejska**  
Europejski Fundusz Społeczny



# PADACZKA

**SCHORZENIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO  
DEFINIOWANE JAKO WYSTĄPIENIE JEDNEGO Z PONIŻSZYCH:**

**CO NAJMNIEJ 2 NAPADÓW NIEPROWOKOWANYCH (LUB ODRUCHOWYCH)  
WYSTĘPUJĄCYCH NIEZALEŻNIE OD SIEBIE W ODSTĘPIE > 24 GODZIN**

**WYSTĄPIENIE 1 NIEPROWOKOWANEGO (LUB ODRUCHOWEGO) NAPADU  
I PRAWDOPODOBIENSTWO WYSTĄPIENIA KOLEJNYCH NAPADÓW  
W PERSPEKTYWIE 10-LETNIEJ  
TAKIE JAK PO DWÓCH NIEPROWOKOWANYCH NAPADACH  
( RYZYKO NAWROTU NA POZIOMIE CO NAJMNIEJ 60%),**

# PADACZKA

KIEDY MOŻNA POSTAWIĆ ROZPOZNANIE – PADACZKA ?

## DEFINICJA

SCHORZENIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO  
DEFINIOWANE JAKO WYSTĄPIENIE JEDNEGO Z PONIŻSZYCH:

**CO NAJMNIEJ 2 NAPADÓW NIEPROWOKOWANYCH (LUB ODRUCHOWYCH)**  
WYSTĘPUJĄCYCH NIEZALEŻNIE OD SIEBIE W ODSTĘPIE > 24 GODZIN

**WYSTĄPIENIE 1 NIEPROWOKOWANEGO (LUB ODRUCHOWEGO) NAPADU**  
**I PRAWDOPODOBIENSTWO WYSTĄPIENIA KOLEJNYCH NAPADÓW**  
W PERSPEKTYWIE 10-LETNIEJ  
TAKIE JAK PO DWÓCH NIEPROWOKOWANYCH NAPADACH  
( RYZYKO NAWROTU NA POZIOMIE CO NAJMNIEJ 60%),



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



IDIOPATYCZNA



GENETYCZNA

OBJAWOWA



STRUKTURALNA/METABOLICZNA

SKRYTOPOCHODNA



NIEZNANEGO POCHODZENIA



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



**PADACZKI ZWIĄZANE Z ZABURZENIAMI  
STRUKTURALNYMI LUB METABOLICZNYMI  
WIAŻĄ SIĘ  
Z OKREŚLONYM ZABURZENIEM STRUKTURALNYM  
LUB ZABURZENIEM METABOLICZNYM**

**NIE PRZYPISANO IM JAK DOTĄD  
SWOISTEGO ZESTAWU  
NIEPRAWIDŁOWOŚCI ELEKTROFIZJOLOGICZNYCH**

**są mniej swoiste niż dwie wymienione wyżej grupy**



**Fundusze  
Europejskie**  
Wiedza Edukacja Rozwój

**Unia Europejska**  
Europejski Fundusz Społeczny



# **PADACZKA UWARUNKOWANA STRUKTURALNIE LUB METABOLICZNIE**

**USZKODZENIA STRUKTURALNE  
OBEJMUJĄ RÓWNIEŻ ZMIANY NABYTE,  
BĘDĄCE NP. NASTĘPSTWEM UDARU, URAZU LUB ZAKAŻENIA**

**PRZYCZYNĄ MOGĄ BYĆ RÓWNIEŻ  
CHOROBY UWARUNKOWANE GENETYCZNIE,  
KTÓRE ZGODNIE Z OBECNĄ WIEDZĄ  
POŚREDNIO PROWADZĄ DO ROZWOJU PADACZKI,**

**jak np. STWARDNIENIE GUZOWATE lub MAŁFORMACJE ROZWOJOWE KORY  
MÓZGOWEJ O PODŁOŻU GENETYCZNYM**



**Fundusze Europejskie**  
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita  
Polska**



**Instytut  
Matki i Dziecka**

**Unia Europejska**  
Europejski Fundusz Społeczny



# **ELEKTROKLINICZNY ZESPÓŁ PADACZKOWY**

**GRUPA JEDNOSTEK KLINICZNYCH,  
KTÓRE MOŻNA WIARYGODNIE WYKRYWAĆ  
NA PODSTAWIE ZESTAWU  
CHARAKTERYSTYCZNYCH CECH  
ELEKTROFIZJOLOGICZNYCH I KLINICZNYCH**



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# **ENCEFALOPATIA PADACZKOWA**

**NAPADY PADACZKOWE**

**I WYŁADOWANIA CZYNNOŚCI BIOELEKTRYCZNEJ**

**PRZYCZYNIAJĄ SIĘ DO WYSTĄPIENIA**

**ZABURZEŃ POZNAWCZYCH I ZABURZEŃ ZACHOWANIA**

**WIĘKSZYCH NIŻ WYNIKAŁOBY TO Z PATOLOGII LEŻĄCEJ U PODŁOŻA**

# **ENCEFALOPATIA PADACZKOWA**

**POTWIERDZONE OPÓŹNIENIE  
TEMPA ROZWOJU INTELEKTUALNEGO  
W PORÓWNANIU Z RÓWIEŚNIKAMI,  
REGRESJA ZDOBYTYCH ZDOLNOŚCI I UMIEJĘTNOŚCI ALBO  
POGORSZENIE CZYNNOŚCI POZNAWCZYCH  
LUB ZABURZENIA ZACHOWANIA U OSÓB DOROSŁYCH  
JAKO NASTĘPSTWO  
NIEKORZYSTNEGO WPŁYWU SAMEJ AKTYWNOŚCI  
PADACZKOWEJ**



# ENCEFALOPATIA PADACZKOWA

## NAPADY PADACZKOWE

## I WYŁADOWANIA CZYNNOŚCI BIOELEKTRYCZNEJ

## PRZYCZYNIAJĄ SIĘ DO WYSTĄPIENIA

## ZABURZEŃ POZNAWCZYCH I ZABURZEŃ ZACHOWANIA

WIĘKSZYCH NIŻ WYNIKAŁOBY TO Z PATOLOGII LEŻĄCEJ U PODŁOŻA



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



**ENCEFALOPATIA Z PADACZKĄ**

**NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ DZIECKA Z PADACZKĄ**

**WYNIKA Z BIOLOGICZNEGO PODŁOŻA SCHORZENIA**

**ROZWOJOWA ENCEFALOPATIA PADACZKOWA**

**NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ DZIECKA Z PADACZKĄ**

**WYNIKA Z BIOLOGICZNEGO PODŁOŻA SCHORZENIA**

**JAK I Z**

**AKTYWNOŚCI PADACZKOWEJ**



**Fundusze Europejskie**  
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita  
Polska**



**Instytut  
Matki i Dziecka**

**Unia Europejska**  
Europejski Fundusz Społeczny



- Wczesna miokloniczna encefalopatia Aicardiego
- Zespół Ohtahara
- Niemowlęca padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi
- Zespół Westa
- Zespół Dravet
- Padaczka z napadami miokloniczno atonicznymi (z. Doose)
- Padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości
- Zespół Lennox-Gastouta
- Encefalopatia pad. z ciągłymi iglica-fala we śnie (CSWS)
- Zespół Landau-Kleffnera
- Postępujące padaczki miokloniczne
- Zespół Rasmussena
- Napady śmiechu z hamartomatem podwzgórza
- HHE hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy
- Strukturalne/ metaboliczne niespecyficzny z. padaczkowy



# ZESPÓŁ WESTA

## WEST SYNDROME (INFANTILE SPASMS)

### TRIADA OBJAWÓW (DWA KONIECZNE):

- NAPADY ZGIĘCIOWE,
- EEG HYPsARYTMIA
- ZABURZENIA ROZWOJU PSYCHORUCHOWEGO



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# ETIOLOGIA

## STRUKTURALNA:

NIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNA  
STWARDNIENIE GUZOWATE  
ZESPÓŁ STURGE-WEBERA  
WADY OUN

## METABOLICZNA

## AUTOIMMUNOLOGICZNA

## GENETYCZNA:

*ARX*

*CDKL5*

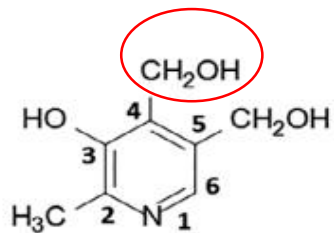
*FOXG1*

*SLC25A22*

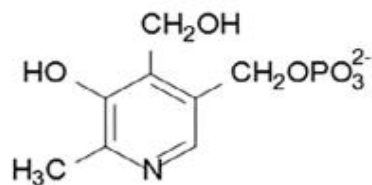
*STXBP1*

*PCDH8*

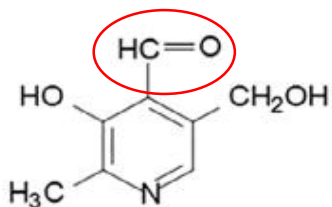
**Z.W. IDIOPATYCZNY**



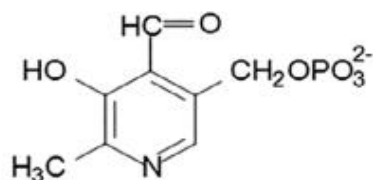
Pyridoxine (pyridoxol)



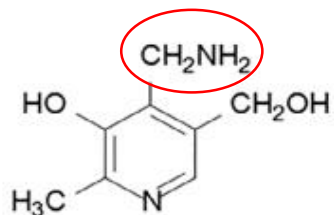
Pyridoxine 5'-phosphate



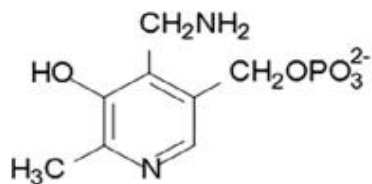
Pyridoxal



Pyridoxal 5'-phosphate



Pyridoxamine



Pyridoxamine 5'-phosphate

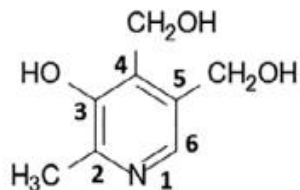
# WITAMINA B6

## PODSTAWNIKIEM C4 JEST:

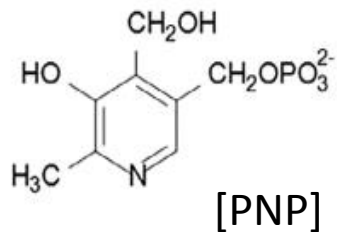
GRUPA HYDROKSYMETYLOWA (-CH<sub>2</sub>OH)  
W PIRYDOKSYNIE,

GRUPA ALDEHYDOWA (-CHO)  
W PIRYDOKSALU

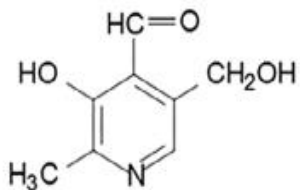
GRUPA AMINOMETYLOWA (-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)  
W PIRYDOKSAMINIE



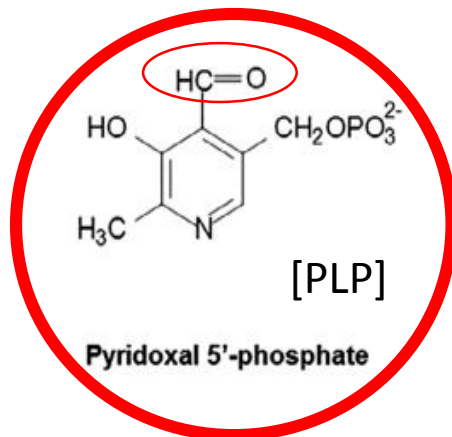
Pyridoxine (pyridoxol)



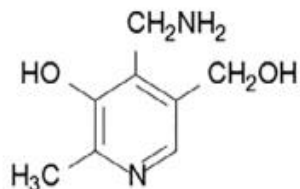
Pyridoxine 5'-phosphate



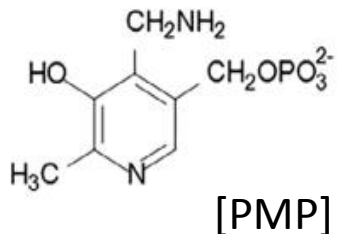
Pyridoxal



Pyridoxal 5'-phosphate



Pyridoxamine



Pyridoxamine 5'-phosphate

Wilson MP et al. 2019

FORMĄ AKTYWNĄ BIOLOGICZNIE JEST

**FOSFORAN PIRYDOKSALU**

(KOFAKTOR)

JEST MOŻLIWE DZIĘKI JEGO

**REAKTYWNEJ GRUPIE ALDEHYDOWEJ**

140 aktywności zależnych od PLP

(odpowiada ~ 4% wszystkich sklasyfikowanych aktywności)

**OKOŁO 70 Z NICH WYSTĘPUJE U LUDZI**

# REAKCJE W KTÓRYCH **FOSFORAN PIRYDOKSALU** SŁUŻY JAKO KOFAKTOR

METABOLIZM AMINOKWASÓW

METABOLIZM NEUROPRZEKAŹNIKÓW,

METABOLIZM FOLIANÓW I 1-WĘGLA,

SYNTEZA BIAŁEK

POLIAMIN,

METABOLIZM WĘGLOWODANÓW I LIPIDÓW,

FUNKCJA MITOCHONDRIÓW

ERYTROPOEZA



# OBRAZ KLINICZNY SPOWODOWANY NIEPRAWIDŁOWĄ FUNKCJĄ ENZYMÓW ZALEŻNYCH OD PLP W STANIE NIEDOBORU PLP

## NAPADY PADACZKOWE / DRGAWKI

### AMINOTRANSFERAZA AMINOKWASÓW ROZGAŁĘZIONYCH (BCAT1 + 2; EC 2.6.1.42)

Główne źródło glutaminianu w mózgu

DEKARBOKSYLAZA GLUTAMINIANOWA (GAD1 + 2; EC 4.1.1.15) – METABOLIZM GABA  
GABA-TRANSAMINAZA (GABA-T; EC 2.6.1.19) – METABOLIZM GABA

ZABURZENIA MIGRACJI, OGNISKA DYSPLAZJI KOROWYCH  
I ZAB NEROTRANSMISJI POPRZECZ RECEPTORY NMDA

RACEMAZA L-SERYNY (EC 5.1.1.18) D-SERYNA KOLIGAT DLA RECEPTORÓW NMDA

# WITAMINA B6 A PŁÓD

ZWIERZĘTA - POZBAWIENIE MATKI WITAMINY PODCZAS CIĄŻY I LAKTACJI

SPECYFICZNIE OGRANICZA ROZWÓJ PODTYPU RECEPTORA

N-metylo-d-asparagianu NMDA u młodych

WITAMINA B 6 ODGRYWA KLUCZOWĄ ROLĘ **W SYNTEZIE NEUROPRZEKAŹNIKÓW:**

DOPAMINY, NORADRENALINY, SEROTONINY I KWASU  $\Gamma$ -AMINOMASŁOWEGO (GABA),

A TAKŻE SFINGOLIPIDÓW (MIELINIZACJA) I POLIAMIN.

# WITAMINA B6 A PŁÓD

**UTRATA ARBORIZACJI DENDRYTYCZNEJ** W NIEDOBORZE WITAMINY B6

UWAŻA SIĘ, ŻE TE ZMIANY LEŻĄ U PODSTAW ZGŁASZANYCH SKUTKÓW

**UPOŚLEDZENIA UCZENIA SIĘ** U POTOMSTWA ZWIERZĄT I LUDZI Z NIEDOBOREM WITAMINY B6

JEST NIEZBĘDNA DO **BIOSYNTETY SFINGOLIPIDÓW**

POPRAZEC ZALEŻNĄ OD PLP PALMITOILOTRANSFERAZĘ SERYNOWĄ

I INNE ENZYMY BIORĄCE UDZIAŁ **W SYNTETIE FOSFOLIPIDÓW.**

# NAPADY PADACZKOWE / DRGAWKI SPOWODOWANE NIEDOBOREM PLP

## 1. DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

### mutacja w genie *ALDH7A1*

kodującym dehydrogenazę semialdehydu  $\alpha$ -amino-adypinowego – ALDH7A1

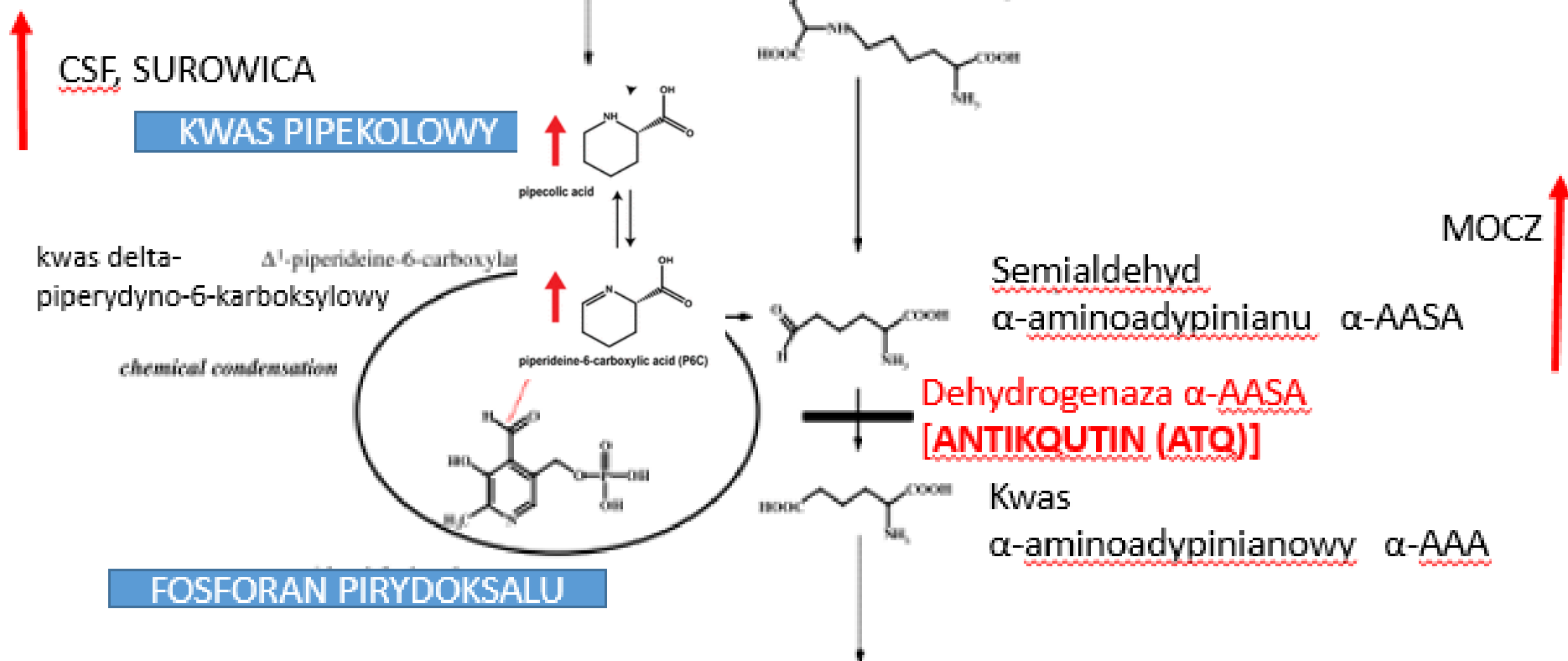
## 2. NIEDOBÓR OKSYDAZY FOSFORANU PIRYDOKSY(AMI)NY (PNPO) – DRGAWKI ZALEŻNE OD FOSFORANU PIRYDOKSALU;

# DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

AR - MUTACJA W OBRĘBIE **GENU ALDH1A7**

- **ANTIQUOTIN (ATQ)**

Vit B6 15-30 mg/kg/d w 3 dawkach  
lub PLP 30 mg/kg/d w 3 dawkach



POCHODNA KWASU PIPEKOLOWEGO:

- ŁĄCZY SIĘ Z FOSFORANEM PIRYDOKSALU
- MODULUJE FUNKCJĘ GABA

$\alpha$ -AASA mocz/ osocze  
Kwas pipekolowy osocze/CSF

Stockler S. i in 2011

# DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

## mutacja w genie *ALDH7A1*

kodującym dehydrogenazę semialdehydu  $\alpha$ -amino-adypinowego – ALDH7A1

POCZĄTEK NAPADÓW WEWNĄTRZMACICZNY

ROZPOZNAWANE PRZEZ CIĘŻARNĄ JAKO CZKAWKA

ALBO GWAŁTOWNE RYTMICZNE RUCHY PŁODU,

OBSERWOWANE SZCZEGÓLNIIE W TRZECIM TRYMESTRZE

NOWORODEK MOŻE URODZIĆ SIĘ ZDROWY,

CZĘSTO STWIERDZA SIĘ NISKĄ PUNKTACJĘ W SKALI APGAR

ORAZ NIEPRAWIDŁOWĄ GAZOMETRIĘ KRWI PĘPOWINOWEJ.



W KLASYCZNEJ POSTACI PDE TRUDNE DO OPANOWANIA DRGAWKI  
WYSTĘPUJĄ W PIERWSZYCH DNIACH/TYGODNIACH ŻYCIA DZIECKA

POCZĄTEK NAPADÓW:

PRENATALNY

0 – 6 m.ż.

6 – 12 m.ż.

DZIECIŃSTWO

WIEK MŁODZIEŻOWY



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

RODZAJ NAPADÓW MOŻE BYĆ BARDZO RÓŻNY

NAWET U TEGO

SAMEGO PACJENTA:

**OGNISKOWE, WIELOOGNISKOWE I UOGÓLNIONE**

**KLONICZNE, TONICZNE, MIOKLONICZNE**

**NAPADY ZGIĘCIOWE**

**MOGĄ RÓWNIEŻ WYSTĘPOWAĆ NIEPRAWIDŁOWE RUCHY GAŁEK OCZNYCH**



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

## STANY PADACZKOWE

## DRGAWKI GORĄCZKOWE

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

### CIAŻA

- RYTMICZNE RUCHY PŁODU
- NIERYTMICZNE ZRYWY

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

0 – 6 MIESIĘCY

6-12 MIESIĘCY

DZIECIŃSTWO

OKRES DOJRZEWANIA

TYPOWO NAPADY PADACZKOWE < 1 m. ż.

NAPADY NIEREAGUJĄCE NA LECZENIE PRZECIWPADACZKOWE (LEKOOPORNE)

CZĘŚCIOWA ODPOWIEDŹ NA PIRYDOKSYNĘ

GLOBALNE ZABURZENIA ROZWOJU / NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ INTELEKTUALNA  
<75% PACJENTÓW

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



MIMO PEŁNEJ KONTROLI NAPADÓW  
U PONAD 75% CHORYCH WYSTĘPUJĄ  
ZABURZENIA NEURORÓZWOJOWE  
oraz  
NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ INTELEKTUALNA  
W WIEKU PÓŹNIEJSZYM



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## LECZENIE PADACZKI

# PIRYDOKSYNA

### OPRÓCZ PIRYDOKSYNY:

LEKI PRZECIWPADACZKOWE

FOSFORAN PIRYDOKSALU

DIETA Z OGRANICZENIEM LIZYNY

SUPLEMENTACJA ARGININĄ

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

LECZENIE PIRYDOKSYNĄ  
POZWALA NA PEŁNĄ KONTROLĘ DRGAWEK  
U OK. 70–80% PACJENTÓW,  
U KOLEJNYCH 10–15% CHORYCH  
KONIECZNE DOŁĄCZENIE KLASYCZNYCH LEKÓW  
PRZECIWPADACZKOWYCH



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# NIEDOBÓR OKSYDAZY FOSFORANU PIRYDOKSY(AM)NY (PNPO) – DRGAWKI ZALEŻNE OD FOSFORANU PIRYDOKSALU;

W KLASYCZNEJ POSTACI PNPO TRUDNE DO OPANOWANIA DRGAWKI  
WYSTĘPUJĄ W PIERWSZYCH DNIACH/TYGODNIACH ŻYCIA DZIECKA

POCZĄTEK NAPADÓW:

## PRENATALNY

**Typowo < 2 tyg.ż.** - pacjenci z napadami noworodkowymi odpowiadającymi na PLP

**1 – 12 m.ż.**

- pacjent z napadami zgięciowymi (początek 5 miesięcy) odpowiadający na PLP
- pacjenci z napadami padaczkowymi rozpoczynającymi się przed 3 miesiącem życia, odpowiadający na pirydoksynę.

**1 – 3 r.ż.**

RODZAJ NAPADÓW W PNPO MOŻE BYĆ BARDZO RÓŻNY :

**OGNISKOWE, UOGÓLNIONE**

**KLONICZNE, TONICZNE, MIOKLONICZNE**

**NAPADY ZGIĘCIOWE**

**STANY PADACZKOWE**

**DRGAWKI GORĄCZKOWE**



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# OBJAWY NEUROLOGICZNE W PNPO

**HIPOTONIA**

**HIPERTONIA**

**DYSTONIA OROFACIALNA**

**DYSKINEZY**

**EPIZODY NIEUZASADNIONEJ DRAŻLIWOŚCI**

**OBNIŻONA REAKTYWNOŚĆ NA BODŹCE**

**ENCEFALOPATIA**

**NADREAKTYWNOŚĆ**

# Folate Receptor Alpha Defect Causes Cerebral Folate Transport Deficiency: A Treatable Neurodegenerative Disorder Associated with Disturbed Myelin Metabolism

Robert Steinfeld,<sup>1,5,\*</sup> Marcel Grapp,<sup>1,5</sup> Ralph Kraetzner,<sup>1</sup> Steffi Dreha-Kulaczewski,<sup>1</sup> Gunther Helms,<sup>2</sup> Peter Dechent,<sup>2</sup> Ron Wevers,<sup>3</sup> Salvatore Grosso,<sup>4</sup> and Jutta Gärtner<sup>1</sup>

The American Journal of Human Genetics 85, 354–363, September 11, 2009

3 CHORYCH

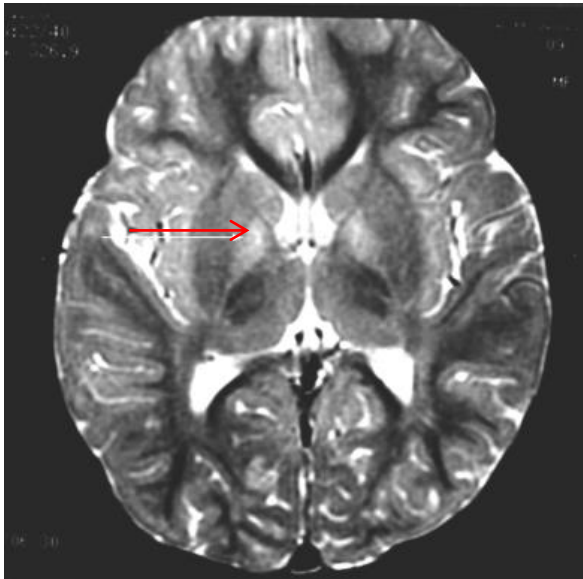
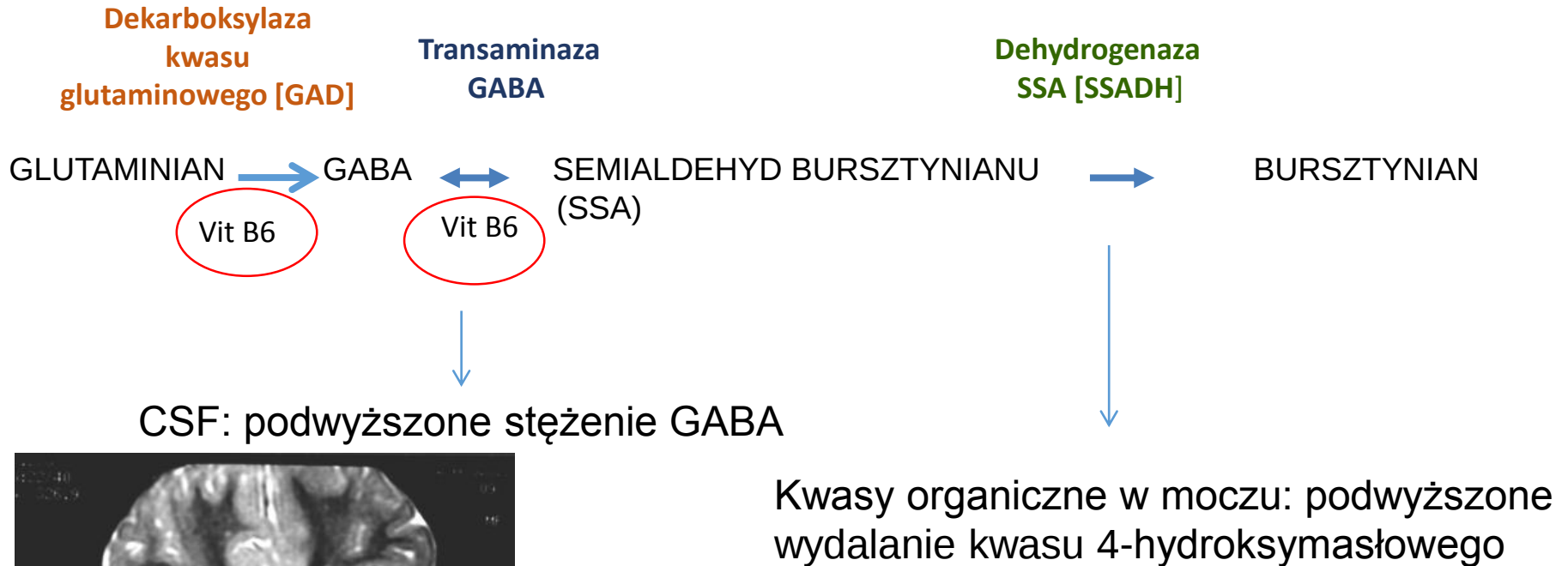
## MUTACJE W *FOLR1* – GEN KODUJĄCY RECEPTOR ALFA FR $\alpha$

POSTĘPUJĄCE ZABURZENIA RUCHOWE, REGRES PSYCHORUCHOWY I PADACZKA

OBNIŻONE STĘŻENIA KWASU FOLIOWEGO W CSF

Steinfeld R. et al. 2009

# METABOLIZM GABA



**MRI w DEFICYCIE SSADH**

NAPADY TONICZNO-KLONICZNE,  
NIETYPOWE NAPADY NIEŚWIADOMOŚCI,  
RZADZEJ MIOKLONICZNE

# HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

DEFEKT ENZYMATYCZNEGO KOMPLEKSU ROZSZCZEPIANIA GLICYNY

## GLICYNA

**KOLIGAND DLA RECEPTORÓW POBUDZAJĄCYCH NMDA W KORZE MÓZGU -**

przewlekłe objawy choroby

(padaczka lekooporna, głębokie zaburzenia rozwoju, zespół neurologiczny).

**NEUROPRAZKAŹNIK HAMUJĄCY NA POZIOMIE PNIA MÓZGU I RDZENIA -**

ODPOWIADA PRAWDOPODOBNIIE

ZA WCZESNE ZABURZENIA ODDYCHANIA.

# PRZEMIJAJĄCA HIPERGLICYNEMIA NOWORODKOWA

## NORMALIZACJA GLICYNY

W OSOCZU I PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM

W CIĄGU 2 – 8 TYGODNI

(ZALEŻY OD NIEDOJRZAŁOŚCI ENZYMATYCZNEJ)



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

PŁYN MÓZGOWO – RDZENIOWY  
OSOCZE

$> 0,08$  NKH

$< 0,05$  NORMA



# HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

**CIAŻA** - POCZĄTEK NAPADÓW MOŻE BYĆ WEWNĄTRZMACICZNY

**NOWORODKI** - HIPOTONIA, BRAK REAKTYWNOŚCI NA BODŹCE, ŚPIĄCZKA, BEZDECHY,  
NAPADY DRGAWEK Z LUB BEZ ZAPISU WYŁADOWANIE – CISZA W EEG

**NIEMOWLĘTA** - SŁABA LUB BRAK REAKTYWNOŚCI NA BODŹCE, ŚPIĄCZKA, HIPOTONIA,  
NAPADY PADACZKOWE OPORNE NA LECZENIE,  
TRUDNOŚCI W KARMIENIU,  
OPÓŹNIENIE ROZWOJU WE WSZYSTKICH SFERACH

# HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

**DZIECI** - OPÓŹNIENIE ROZWOJU (Z MOWĄ CZYNNĄ BARDZIEJ UPOŚLEDZONĄ NIŻ BIERNĄ),  
NADPOBUDLIWOŚĆ Z LUB BEZ PLĄSAWICY,  
EPIZODY POGORSZEŃ STANU KLINICZNEGO

OSOBY Z IZOLOWANYM PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM GLICYNY W OSOCZU,  
SZCZEGÓLNIIE GDY WIĄŻE SIĘ TO Z NADAKTYWNOŚCIĄ,  
OPÓŹNIENIEM ROZWOJU I / LUB **NAPADAMI PADACZKOWYMI**  
LUB DOWOLNE Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW



# HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

NAPADY PADACZKOWE OPORNE NA LECZENIE,

DOKUMENTACJA NORMALNEGO STĘŻENIA

FOSFORANU PIRYDOKSALU W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM

POMAGA WYKLUCZYĆ ZABURZENIA METABOLIZMU

FOSFORANU PIRYDOKSALU , KTÓRE MOGĄ PODOBNIÉ PODNIEŚĆ

STĘŻENIE GLICYNY W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

## NIEPRAWIDŁOWOŚCI W OBRAZOWANIU MRI W SEKWENCJI DWI

WSZYSTKIE NIEMOWLĘTA Z NKH MAJĄ W PIERWSZYCH 3 MIESIĄCACH ŻYCIA  
OGRANICZENIE DYFUZJI W:

TYLNEJ ODNODZE TOREBKI WEWNĘTRZNEJ,  
PRZEDNIEJ CZĘŚCI PNIA MÓZGU,  
ŚRODKOWYM ODCINKU NAKRYWKI MOSTU  
MÓŻDŻKU

Stence NV et al. 2019

# **HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA**

**NAPADY PADACZKOWE:**

**MIOKLONICZNE**

**ZGIĘCIOWE**

**OGNISKOWE (MOGĄ BYĆ SUBKLINICZNE)**

**NEONATAL MYOCLONIC ENCEPHALOPATHY**