

NIEUWSBRIEF 1/2011

EPILEPSIE EN METABOLE STOORNIS – KLINISCHE RELEVANTIE

In het algemeen wordt epilepsie zelden veroorzaakt door een stofwisselingsziekte. De frequentie bedraagt ongeveer 1- 2% van alle patiënten met epilepsie. Nochtans is het belangrijk deze op te sporen, daar sommigen behandelbaar en erfelijk zijn.

Epilepsie kan ontstaan als een complicatie van een metabole stoornis (bv. hypoglycemie), of als een neonatale of infantiele epileptische encefalopathie. Verder kan het gaan om specifieke behandelbare vorm van epilepsie, als een vroegtijdig teken van neuro-degeneratieve ziekte, of als een specifieke epilepsie met een metabole stoornis in de hersenen zoals de GLUT1 transporter deficiëntie.

Al in de neonatale periode moet er bij baby's die veelvuldige convulsies ontwikkelen of een status epilepticus zonder voorafbestaande asfyxie of bestaande meningitis/ encefalitis ook gedacht worden aan een metabole oorzaak. Ook bij het syndroom van West moet een uitgebreid bilan worden gemaakt.

Bij oudere kinderen zal de epilepsie vaker gebonden zijn aan hersenletsels (MELAS) of aan genetische erfelijk epilepsie syndromen (zoals de channelopathien).

Suggestieve tekens en symptomen wijzend op een progressieve neurodegeneratieve ziekte zijn onder andere actie myoclonus, progressieve dysarthrie, spraakproblemen, mentale deterioratie, gedragsproblemen, dysmorphe veranderingen of andere tekens van stapeling (vergroete lever, milt, skeletafwijkingen, stijve gewrichten).

Bij iedere eerste aanval van epilepsie (zonder koorts) dient naast beeldvorming van de hersenen steeds in bloed glucose, calcium, NH₄, lactaat, acylcarnitines en in urine organische zuren en ketostix worden getest.

In de neonatale periode is er een belangrijke groep van convulsies die een specifieke behandeling vergen. Eerst en vooral zijn er de pyridoxine (Vitamine B6) responsieve convulsies, die repetitief kunnen optreden, veralgemeend of als focale status, uitgelokt door excitatie en huilen. Deze aanvallen stoppen na toediening van een intraveneuze injectie van 100mg pyridoxine. Recent werd het gen gekarakteriseerd van deze aandoening. Het gaat om antiqutin ALDH7A1 gen coderend voor alpha aminoadipic semialdehyde dehydrogenase. Defect van dit enzyme leidt tot accumulatie van alpha -aminoadipic semialdehyde (ASAA), wat kan worden opgespoord in urine. Zo kan de diagnose worden gesteld. Ook in cerebrospinaal vocht (CSV) vindt men een stijging van AASA en pipecolzuur.

Verder kunnen er in de neonatale periode ook pyridoxaal fosfaat responsieve convulsies optreden. Hier kan laag HVA and 5HIAA (neurotransmitters) en hoog glycine en threonine in CSV (cerebrospinaal vocht) worden gevonden. Het gen is PNPO coderend voor pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. Patiënten met deze aandoening reageren prompt op orale toediening van pyridoxaal fosfaat. Andere metabole oorzaken in de neonatale periode zijn defecten in de serine synthese. Deze patiënten hebben naast vroegtijdige convulsies ook microcefalie en zullen ernstige psychomotore retardatie ontwikkelen. De diagnose wordt vermoed bij lumbale punctie waar laag serine en lage glycine wordt gevonden terwijl plasma serine normaal is. Vroegtijdige behandeling met serine kan verbetering brengen. Er bestaat ondertussen ook een juveniele vorm waarbij absence aanvallen worden gezien.

Bij defecten in adenylsuccinaat lyase (stoornis in purine metabolisme) kan tevens een vroegtijdige epilepsie optreden, later vaak psychomotore achterstand en autisme. Bij een vroegtijdige ernstige epileptische encefalopathie moet men ook denken aan niet -ketotische hyperglycinemia, met hypotonie, myoclonieën, hikken, en ademhalingsproblemen. Het EEG is typisch burst suppression en er is verhoogd glycine in bloed, CSV en urine. Een gelijkaardige klinisch beeld kan gevonden worden bij sulfite oxidase deficiëntie of molybdenum deficiëntie.

Na de neonatale periode komen nog andere metabole aandoeningen voor. Defecten in biotinidase kunnen aanleiding geven tot het starten van convulsies in de eerste 3 levensmaanden, soms, maar niet altijd, gepaard gaande met huidletsels gelijkend op eczeem en met kaalheid. Toediening van 5-10mg biotine per dag leidt tot volledige normalisatie. In België wordt deze aandoening opgespoord via de hielprik op 5^{de} levensdag.

Andere behandelbare aandoeningen die kunnen leiden tot convulsies zijn defecten in het creatine metabolisme. Er zijn 3 verschillende defecten, GAMT, AGAT en de X gebonden creatine transporter.

Creatine supplementering, vermindering van arginine en supplementering van ornithine kunnen de epileptische aanvallen verminderen. Andere symptomen zijn vertraagde spraak en taal ontwikkeling, mentale retardatie, en bij GAMT een bewegingsstoornis.

Door guanidoacetaat en creatine in urine en CSV te bepalen en een MRS magnetische resonantie spectroscopie (afwezig creatine piek) uit te voeren kan men deze ziekten opsporen.

Recent werden patiënten beschreven met een defect in de folaat receptor 1 (FOL1) met bewegingsstoornissen, epilepsie en mentale achteruitgang bij jonge kinderen. De diagnose kan vermoed worden door het bepalen van 5MTHF in CSV. Deze aandoening kan behandeld worden met folinezuur (Elvorine).

Tenslotte moet een GLUT 1 transport defect uitgesloten worden bij alle kinderen met onverklaarbare vormen van epilepsie op iedere leeftijd. De aandoening gaat gepaard met een laag glucose in CSV, terwijl bloed glucose spiegel normaal zijn. Deze patiënten verbeteren door aangepast ketogeen dieet, waarbij de ketonen als extra energie bron worden gebruikt in de hersenen.

In de zuigelingen periode kan een syndroom van West optreden en ook hier moet uitgebreid nazicht worden verricht om een stofwisselingsstoornis op te sporen.

In de groep van kleuters en schoolgaande kinderen kunnen een aantal neurodegeneratieve aandoeningen zich presenteren met epilepsie.

Binnen de groep van neuronale ceroid lipofuscinosis is moeilijk te controleren epilepsie een belangrijk teken. In de infantiele vorm (NCL1) beginnen de epilepsie aanvallen einde eerste leerjaar, in de laat infantiele vorm is er eerst een spraakachterstand waarna allerlei vormen van epilepsie zich kunnen voordoen tussen 2-4 jaar. Een afwijkend EEG bij trage lichtstimulatie is typisch. De diagnose wordt hier gesteld door electronenmicroscopie van de huid alsook enzymatische bepaling op witte bloedcellen

Een derde vorm van neuronale ceroid lipofuscinosis (NLC3) begint later met eerst een gezichtsvermindering en nadien epilepsie in de tienerjaren. De diagnose wordt hier weer gesteld door huidbiopt en gen analyse.

Ook mitochondriale aandoeningen met te kort aan energie, kunnen gepaard gaan met epilepsie zoals in MELAS and MERRF, en vooral in ziekte van Alpers waar een epilepsia partialis continua een eerste teken kan zijn van deze aandoening, veroorzaakt door mutaties in het Polymerase gamma gen, leidend tot mitochondriale DNA depletie.

Voor deze aandoening zijn er twee frequente mutaties die kunnen worden opgespoord. Naast beeld van Alpers kunnen mutaties in POLG ook een epileptisch syndroom veroorzaken met begin in occipitale streken of met eenvoudige partiële aanvallen. Ook andere vormen van epilepsie worden beschreven bij deze aandoening.

In de adolescentie en bij volwassenen kan een myoclonie epilepsie deel uitmaken van het klinisch tableau bij ziekte van Lafora, Sialidosis, Nieman Pick type C, Gaucher type 3, mucopolipidosis type 1, chorea van Huntington en ziekte van Wilson.

Besluit:

Het belangrijkste is om steeds aan een metabole ziekte te denken vooral als er geen goede respons is op de voorgeschreven anti-epileptica, of bij verergering van de aanvallen, of wanneer er verschillende vormen van epilepsie bij één patiënt aanwezig zijn, en wanneer er ook progressieve neurologische tekens zich ontwikkelen.

Deze nieuwsbrief kwam tot stand onder redactie van Prof. Dr. Linda De Meirleir en de Raad van bestuur van de Vlaamse Liga tegen Epilepsie, vzw. Het gebruik van de informatie vermeld in deze Nieuwsbrief doet niets af van de persoonlijke en professionele verantwoordelijkheid van de arts/hulpverlener.

Aanbevolen referenties:

- *Epilepsy and inborn errors of metabolism in children*, Wolf NI et al., *J. Inherit Metab Dis*, 2009 Oct, 32(5):609-17
- *POLG1 manifestation in childhood*, Isohanni P et al., *Neurology*, 2001 Mar, 1: 76(9):811-5
- *Mitochondria and neonatal epileptic encephalopathies with suppression burst*, Molinari F. *J Bioenerg Biomembr*. 2010 Dec, 42(6):467-71
- *Expanding the clinical spectrum of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency*, Tabatabaie L. et al, *J. Inherit Metab Dis*. 2011 Feb, 34(1):181-4
- *Recent insight into pre- and postnatal pyridoxal phosphate deficiency, a treatable metabolic encephalopathy*, Baxter P. *Dev Med Child Neurol.*, 2010 Jul, 52(7):597-8
- *Early onset epilepsy and inherited metabolic disorders: diagnosis and management*, Prasad AN, Hoffmann GF, *Can J Neurol Sci*. 2010 May, 37(3):350-8
- *GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice*, Klepper, J. *Epilepsy Res*. 2001 Mar 5
- *Pyridoxine depend epilepsy and antiquitin deficiency clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Stockler S et al., *JL. Mol Genet Metab*. 2011 May 24