

DEFICIÈNCIA D'ANTIQUITINA

QUÈ ÉS LA DEFICIÈNCIA D'ANTIQUITINA?

La **deficiència de l'enzim α -aminoadípnic semialdehid deshidrogenasa** (anomenada també **antiquitina**) és deguda a mutacions en el gen **ALDH7A1**, que codifica aquest enzim. Causa l'**encefalopatia epilèptica sensible a la piridoxina (vitamina B6)** més comú.

La seva prevalença s'estima entre 1: 20.000 a 1: 600.000 nounats vius, segons les àrees geogràfiques i les possibilitats diagnòstiques.

QUÈ ÉS L'ANTIQUITINA?

És un enzim del catabolisme de l'aminoàcid lisina, que catalitza la conversió de α -aminoadípnic semialdehid (α AASA) en àcid α -aminoadípnic (α AA), en una reacció de oxidoreducció que necessita nicotinamida adenín-dinucleòtid (NAD) com a cofactor. El nom "antiquitina" deriva de l'aparent origen antic d'aquesta proteïna.

La lisina es metabolitza per dues vies, una peroxisomal, que dóna lloc a **àcid pìpecòlic** al cervell i una altra mitocondrial, que dóna lloc a sacaropina i **α -AASA**, que funciona primordialment en el fetge. El α -AASA es converteix en α AA mitjançant l'acció de l'antiquitina.

Les dues vies es troben en equilibri i convergeixen en la formació de Δ -piperideine-6-carboxilat (P6C).

PER QUÈ ES PRODUUEIX LA DEFICIÈNCIA D'ANTIQUITINA?



Herència autosòmica recessiva



La deficiència d'antiquitina es produeix a causa de mutacions en el gen **ALDH7A1**, que codifica aquesta proteïna enzimàtica. La deficiència d'antiquitina es transmet amb un tipus **d'herència autosòmica recessiva**, és a dir, tots dos pares solen ser portadors d'una mutació en el gen **ALDH7A1**, tot i que no pateixen cap manifestació clínica per ser portadors.

Si ambdós pares transmeten al fill un al·lel mutat d'aquest gen, el nen patirà una **deficiència d'antiquitina**.

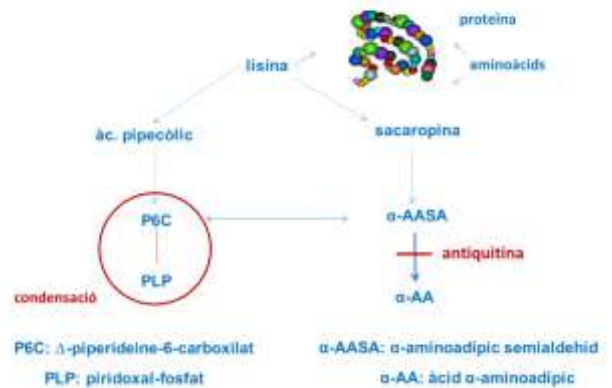
QUINES CONSEQÜÈNCIES METABÒLIQUES TÉ LA DEFICIÈNCIA D'ANTIQUITINA?

El defecte d'activitat d'antiquitina interfereix en la conversió de α AASA a α AA. Com a conseqüència d'això, s'acumula α AASA, transformant-se en P6C.

L'excés de P6C es condensa amb el piridoxal fosfat (PLP, que és la forma activa de la vitamina B6 o piridoxina), causant una **deficiència secundària de vitamina B6**. S'acumula també àcid piperòlic.

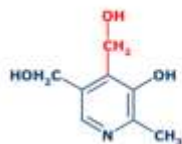
En resum, les conseqüències metabòliques es deuen per una banda, a l'**acumulació de α AASA i P6C**, que causen la **deficiència de vitamina B6**. Aquesta actua com a coenzim en nombroses reaccions de transaminació i descarboxilació d'aminoàcids i precursors de neurotransmissors. D'altra banda, s'acumula també **àcid piperòlic**, que pot contribuir a les convulsions, perquè és un modulador del neurotransmissor inhibidor GABA.

Deficiència d'antiquitina



MANIFESTACIONS CLÍNiques DE LA DEFICIÈNCIA D'ANTIQUITINA

Manifestacions clíniques de la deficiència d'antiquitina



Epilepsia que respon a piridoxina

La deficiència d'antiquitina causa una **encefalopatia epilèptica resistent a fàrmacs antiepilèptics**.

Típicament, s'inicia en el període neonatal o en la lactància amb convulsions o encefalopatia epilèptica resistent a fàrmacs comuns, però sensible a altes dosis de piridoxina. El tipus de convulsions és variable fins i tot individualment, i poden ser mioclòniques, clòniques o tònic-clòniques, o crisis parcials, amb propensió a desenvolupar un status epilèptic (situació de crisis gairebé contínues durant molt de temps).

L'**espectre clínic de la deficiència d'antiquitina és ampli** i s'estén des d'una ventriculomegalia detectada en l'ecografia fetal per moviments fetals anormals, a un trastorn neonatal multisistèmic, fins i tot a l'aparició de convulsions i trets autistes després del primer any de vida, tot i que aquesta última presentació és bastant més atípica.

La ressonància magnètica cerebral pot ser normal o mostrar anomalies estructurals inespecífiques com hipoplàsia del cos callós, megacisterna magna, ventricles engrandits i atròfia cerebral difusa de les substàncies blanca i grisa.

Tot i el bon control de l'epilèpsia, alguns pacients presenten a llarg termini retard del desenvolupament i discapacitat intel·lectual.

DIAGNÒSTIC DE LA DEFICIÈNCIA D'ANTIQUITINA

El diagnòstic clínic de la deficiència d'antiquitina pot ser un repte pel fet que en ocasions hi ha resposta parcial als fàrmacs antiepilèptics habituals. D'altra banda, en nens amb patologia multisistèmica, la resposta a la piridoxina pot no ser immediata i òbvia, i les anomalies estructurals del cervell poden coexistir i ser considerades una causa suficient de l'epilèpsia, i no relacionar-les amb una possible deficiència de antiquitina.

És molt important la sospita clínica a causa de la possibilitat de tractament.

Hi ha dos marcadors bioquímics diagnòstics: el **α AASA** i l'**àcid pipecòlic** en orina, plasma i LCR. L'àcid pipecòlic és un marcador molt sensible però poc específic, perquè també està elevat en altres malalties metabòliques i, a més a més, disminueix amb el tractament amb piridoxina.

S'han descrit altres alteracions bioquímiques secundàries, com l'elevació d'alguns aminoàcids (possiblement secundàries al defecte de piridoxina), acidèmia làctica, hipoglucèmia, baixos nivells de GABA i elevats de glutamat.

És important el **diagnòstic diferencial** amb altres causes d'**epilèpsia sensible a piridoxina** o els seus vitàmers, sobretot la **deficiència de piridox(am)ina fosfat oxidasa** (PNPO) sensible a piridoxal fosfat (PLP, forma activa de vitamina B6), que es presenta també amb una **encefalopatia epilèptica neonatal**. La resposta diferent al tractament amb piridoxina o PLP i, sobretot, l'estudi mutacional són la base del diagnòstic diferencial.

La **confirmació diagnòstica** es realitza per anàlisi mutacional del **gen *ALDH7A1***, la qual cosa permet el consell genètic i el diagnòstic prenatal, si cal.

TRACTAMENT DE LA DEFICIÈNCIA D'ANTIQUITINA

El tractament es basa en la **suplementació amb dosis farmacològiques de piridoxina** de per vida.

Per interrompre les convulsions s'acostuma a administrar una dosi de piridoxina per via endovenosa, per la qual cosa cal una adequada monitorització de les constants vitals (freqüència cardíaca, respiració, saturació d'oxigen ...) en una unitat de cures intensives. Si no és possible fer-ho per via endovenosa, es pot administrar per via oral (o sonda nasogàstrica).

Diagnòstic de la deficiència d'antiquitina



Sospita clínica?

Estudi bioquímic



γ -lactat
glucosa
aminoàcids

α -AASA
 α -AA

Estudi genètic



Mutacions
en gen *ALDH7A1*

Tractament de la ↓ d'antiquitina

Piridoxina



Piridoxal fosfat: Respon també la deficiència de PNPO

Dieta restringida en lisina? Disminueix la formació de metabòlits potencialment tòxics: α -AASA, α -AA, P6C

La resposta pot ser tardana o estar emmascarada, de manera que el tractament amb piridoxina per via oral / enteral s'ha de mantenir fins que la deficiència d'antiquitina s'exclouï per proves bioquímiques o genètiques negatives.

Les dosis de tractament a llarg termini varien entre 15 i 30 mg / kg / dia en els lactants o bé fins a 200 mg / dia en els nadons i 500 mg / dia en adults.

Davant el dubte que es tracti d'una deficiència de PNPO, que és una altra causa d'epilèpsia sensible a la

vitamina B6, en aquest cas a PLP, o bé un defecte d'antiquitina, es pot **administrar directament PLP** al pacient. Tant el defecte de PNPO com el defecte de antiquitina responen al tractament amb PLP, que és la forma activa de la piridoxina. En ocasions es prova primer durant 3 dies amb piridoxina (més fàcil d'obtenir en alguns països) i si no hi ha resposta, s'administra el PLP, ara ja amb més sospita d'un defecte de PNPO.

La deficiència d'antiquitina és una acidúria orgànica causada per una degradació deficient de lisina. Per això, una dieta restringida en lisina podria millorar la toxicitat potencial de l'acumulació de α AASA, P6C i àcid pipecòlic. No obstant, cal un estudi multicèntric sobre els resultats a llarg termini per documentar els beneficis potencials d'aquest tractament addicional.

La deficiència de antiquitina és una **malaltia neurometabòlica** de conseqüències potencialment greus. El diagnòstic i tractament precoç milloren el pronòstic i la qualitat de vida dels nens afectats.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.