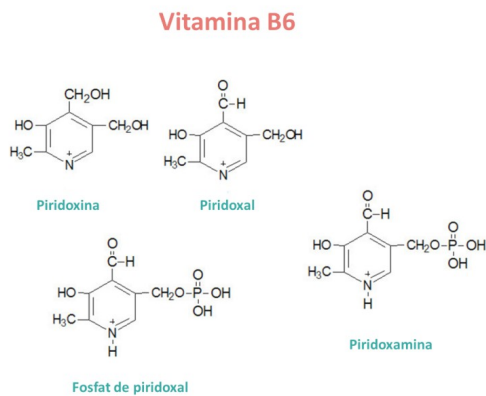


DEFICIÈNCIA DE PNPO

QUÈ ÉS LA DEFICIÈNCIA DE PIRIDOX(AM)INA 5'-FOSFAT OXIDASA (PNPO)?



La deficiència de piridox (am) ina 5'-fosfat oxidasa (PNPO) és un error congènit del metabolisme de la vitamina B6, que causa una **encefalopatia epilèptica, sensible a piridoxal-5-fosfat (PLP)**. Està causada per mutacions al gen **PNPO** que codifica a aquest enzim.

QUÈ ÉS EL PIRIDOXAL-5-FOSFAT (PLP)?

La **vitamina B6** és un conjunt de sis vitàmers hidrosolubles: piridoxina, piridoxamina i piridoxal i els seus èsters fosforilats: piridoxina-5'-fosfat, piridoxamina 5'-fosfat i **piridoxal 5'-fosfat (PLP)**. Tot i que tots ells mostren

igual activitat biològica, el **PLP és la forma fisiològicament activa de la vitamina B6** i el principal component del plasma humà.

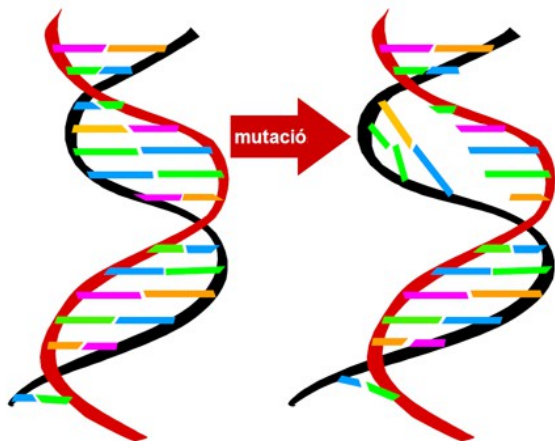
El PLP és el cofactor de més de 140 reaccions enzimàtiques en el nostre organisme, moltes d'elles implicades en la **síntesi i degradació d'aminoàcids i amines** que serveixen de **neurotransmissors o neuromoduladors** del cervell.

QUINA FUNCIO TÉ L'ENZIM PNPO?

La PNPO és una oxidasa que depèn de flavin-mononucleòtid (FMN) i actua en la **síntesi de PLP** a partir dels èsters fosfòrics de piridoxina i piridoxamina.



PER QUÈ ES PRODUUEIX UNA DEFICIÈNCIA DE PNPO?

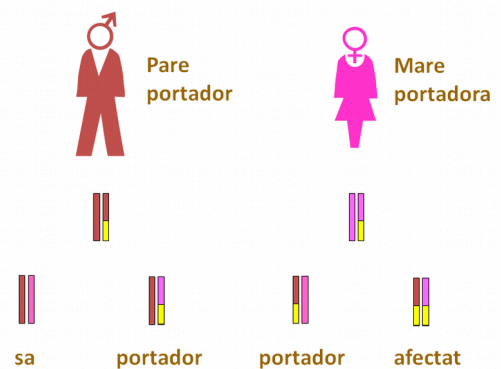


La deficiència de PNPO es produeix degut a **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en el **gen PNPO**, que codifica a aquesta proteïna enzimàtica.

La deficiència de PNPO es transmet amb un tipus **d'herència autosòmica recessiva**, és a dir, tots dos pares acostumen a ser portadors d'una mutació en el **gen PNPO**, encara que no pateixen cap manifestació clínica per això.

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

Herència autosòmica recessiva



MANIFESTACIONS CLÍNiques DE LA DEFICIÈNCIA DE PNPO

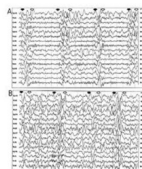
Els primers pacients descrits mostraven una **encefalopatia neonatal, refractària a fàrmacs i sensible a PLP**. No obstant això, un recent estudi ha demostrat que l'espectre clínic de la deficiència de PNPO és molt més ampli, particularment pel que fa a la resposta a PLP.

Manifestacions clíniques de la deficiència de PNPO



Epilèpsia neonatal que respon a PLP

Resistència a fàrmacs antiepilèptics i bona resposta a PLP



En alguns pacients amb mutacions en PNPO s'ha observat prematuritat del part, així com també algunes dificultats respiratòries neonatals, que poden necessitar intubació i respiració assistida. No obstant això, molts nens neixen a terme i no presenten malaltia en néixer.

Les convulsions acostumen a començar en les primeres hores de vida, tot i que alguns pocs nens les presenten en els primers mesos de vida. Poden anar acompanyades d'hipotonia i irritabilitat. S'han descrit moviments intrauterins anormals i signes de patiment fetal en alguns pacients.

Els factors que poden influir en la presentació clínica són la gravetat de les mutacions, que permetin una certa activitat residual de PNPO, així com l'estat vitamínic del noutat, tant de piridoxina com de riboflavina, perquè la PNPO és un enzim que depèn de un derivat d'aquesta vitamina, flavin-mononucleòtid (FMN).

S'han descrit infertilitat i avortaments prematurs en famílies portadores d'algunes mutacions en el gen **PNPO**.

La resistència a fàrmacs antiepilèptics és total en més de la meitat dels pacients i parcial en la resta i contrasta amb la bona resposta a PLP.

La majoria de pacients tractats amb PLP sobreviuen i l'espectre de seqüeles neurològiques és ampli des d'un retard psicomotor evident a alteracions lleus, com dislèxia o altres problemes d'aprenentatge.

DIAGNÒSTIC DE DEFICIÈNCIA DE PNPO

Davant la sospita clínica i la resposta positiva al tractament, el diagnòstic es basa en **excloure els marcadors bioquímics d'altres encefalopaties epilèptiques neonatals**, especialment la **deficiència de antiquitina** (que cursa amb elevació de α -aminoadípíc semialdehid i àcid α -aminoadípíc en plasma, orina i LCR).

La **quantificació de PLP en LCR** mostra uns valors disminuïts d'aquest vitàmer de la vitamina B6, però aquesta dada, encara que molt sensible, és poc específica.

El diagnòstic definitiu es basa en l'**estudi mutacional del gen PNPO**, que permet el consell genètic i el diagnòstic prenatal si cal.

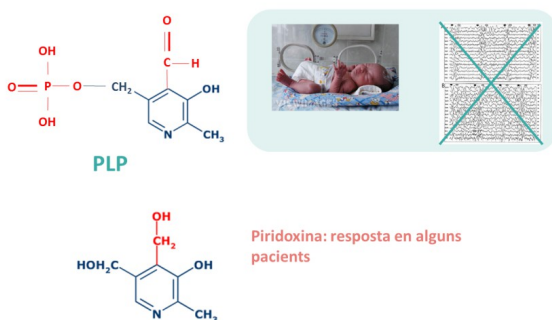
Diagnòstic de deficiència de PNPO



TRACTAMENT DE LA DEFICIÈNCIA DE PNPO

Els primers pacients descrits només responien al tractament amb PLP i no amb piridoxina. No obstant, estudis recents identifiquen 3 grups de pacients en relació amb la seva resposta al tractament:

Tractament de deficiència de PNPO



- Pacients amb epilèpsia neonatal que responen al tractament amb PLP
- Un pacient amb espasmes infantils d'inici als 5 mesos, que respon a PLP
- Pacients amb epilèpsia que responen a piridoxina.

El pas de tractament amb piridoxina a teràpia amb PLP pot empitjorar el control de l'epilèpsia en alguns pacients, la qual cosa, encara que sembla paradoxal, podria explicar-se pel fet que una elevada concentració de PLP inhibeix l'activitat enzimàtica residual de PNPO.

Nivells elevats de PLP poden ser tòxics per al fetge, per la qual cosa s'ha de monitoritzar la funció hepàtica en els pacients en tractament.

La deficiència de PNPO no tractada generalment té molt mal pronòstic.

La resposta a piridoxina en pacients amb deficiència de PNPO s'explica perquè algunes mutacions d'PNPO permeten una activitat enzimàtica residual, capaç de convertir piridoxina a PLP. No obstant això, també

podrien influir en aquesta resposta a piridoxina altres factors com prematuritat, l'edat del pacient i el seu estat de riboflavina, perquè la PNPO és un enzim dependent de flavina-mononucleòtid.

La deficiència de PNPO causa una encefalopatia epilèptica greu. El diagnòstic i tractament precoç milloren el pronòstic i la qualitat de vida dels pacients.



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.