

Anemia fetal grave y encefalopatía epiléptica neonatal causada por una nueva mutación en el gen *PNPO*

José M. Lloreda-García, José R. Fernández-Fructuoso, Carmen Martínez-Ferrández, Carmen Fuentes-Gutiérrez

Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia, España.

Correspondencia: Dr. Jose María Lloreda García. Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Santa Lucía. Mezquita, s/n. Paraje Los Arcos. E-30202 Cartagena (Murcia).

E-mail: jmlloreda@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 03.07.17.

Cómo citar este artículo: Lloreda-García JM, Fernández-Fructuoso JR, Martínez-Ferrández C, Fuentes-Gutiérrez C. Anemia fetal grave y encefalopatía epiléptica neonatal causada por una nueva mutación en el gen *PNPO*. Rev Neurol 2017; 65: 335-6.

© 2017 Revista de Neurología

El déficit de piridoxamina 5'-fosfato oxidasa (PNPO; OMIM 610090) es un error innato del metabolismo de herencia autosómica recesiva que provoca una deficiencia de piridoxal 5'-fosfato (PLP), la forma activa de la vitamina B₆, lo que causa una encefalopatía epiléptica neonatal muy poco frecuente que responde al PLP (y en algunos casos a la piridoxina). El gen *PNPO*, ubicado en el cromosoma 17q21.32, está implicado en la conversión de piridoxina y piridoxamina a PLP [1]. El PLP es necesario para más de 140 reacciones enzimáticas, muchas de ellas relacionadas con el metabolismo proteico y de neurotransmisores.

Muchos de estos niños nacen de forma prematura. Las crisis convulsivas aparecen en el nacimiento e incluso intraútero en algunos casos [2]. Si no se tratan, existe riesgo de que se desarrolle disfunción cerebral grave y muerte [3-5]. En nuestro conocimiento, hay menos de 50 casos descritos en la bibliografía [6].

Presentamos un nuevo caso de PNPO con dos mutaciones, una no descrita previamente, con anemia fetal grave que requirió transfusión intrauterina, y un estado epiléptico neonatal refractario al tratamiento, con buena evolución clínica tras la administración de PLP.

Embarazo espontáneo de madre de 26 años de origen marroquí con consanguinidad familiar (primos). Tuvo un aborto y un prematuro de 27 semanas de gestación que falleció en otro hos-

pital por un cuadro séptico a los 22 días de vida. Este prematuro tuvo un episodio de anemia no filiada en la primera semana de vida.

En la semana 30, la madre desarrolló un oligoamnios y se demostró un aumento del pico de velocidad sistólica en la arteria cerebral media, sugerente de anemia fetal, por lo que recibió una transfusión intrauterina de concentrado de hematíes. El nivel de hemoglobina fetal era de 8 g/dL (anemia hipocrómica), y se descartaron infecciones y talasemias.

Una semana más tarde se volvió a encontrar un aumento en el pico de velocidad sistólica en la arteria cerebral media, que no se confirmó en posteriores mediciones. El paciente nació mediante cesárea a las 32 semanas por sospecha de pérdida del bienestar fetal. La recién nacida era una niña con peso de 1.703 g (0,26 DE); perímetro cefálico, 30,5 cm (0,49 DE); longitud, 41 cm (-0,34 DE); gasometría de arteria umbilical, pH, 7,17; exceso de base, -6,8; lactato, 8,5 mmol/L; y Apgar 6-7. Presentaba mal estado general, con mala perfusión y coloración y distrés respiratorio. Desde el nacimiento presentó irritabilidad marcada, hiperexcitabilidad, llanto inconsolable, parpadeo y chupeteo continuos, con movimientos erráticos de las extremidades y mioclonías multifocales. El electroencefalograma mostró un patrón de brote-supresión y crisis convulsivas. La ecografía cerebral a las 12 horas de vida mostraba edema cerebral. Además, presentó fiebre (hasta 40 °C) en la primera hora de vida e hipertensión arterial.

La analítica inicial era anodina, sin anemia (hemoglobina, 14,6 g/dL), hipoglucemia o hiperamoniemia. Las serologías ampliadas y la reacción en cadena de la polimerasa para virus en el líquido cefalorraquídeo fueron normales. Con la sospecha de enfermedad infecciosa, se iniciaron antibióticos tras la recogida de cultivos, además de fenobarbital, levetiracetam, fenitoína y midazolam para las crisis, respondiendo de forma muy parcial al último.

A las 24 horas se administraron 100 mg de piridoxina intravenosa, sin efecto clínico ni electroencefalográfico, y a las 36 horas se inició tratamiento con PLP por sonda nasogástrica (30 mg/kg/día), con cese de la clínica a los 60 minutos y normalización del trazado electroencefalográfico, que a las 24 horas del inicio era normal. Los episodios de fiebre e hipertensión también desaparecieron.

La ecografía cerebral a las 72 horas y el estudio metabólico ampliado fueron normales, in-

cluyendo aminoácidos en el líquido cefalorraquídeo y ácido α -aminoadípico semialdehído (α -AASA) en el plasma.

Se realizó una resonancia magnética cerebral a los 14 días, sin alteraciones. La secuenciación del gen *PNPO* encontró dos cambios en homocigosis: una transversión de una citosina por guanina (c.157C>G), que produce una sustitución de leucina por valina (p.Leu53Val), un cambio no descrito ni en la bibliografía ni en las bases de datos, probablemente patógena para *Mutation Taster* y *Sift*; y una transición de guanina a adenina (c.422G>A), que produce la sustitución de arginina por histidina (p.Arg141His), descrita en dbSNP (rs759335202), probablemente de significado patológico.

La paciente no requirió nuevas transfusiones y la evolución neurológica a los 4 meses de vida es normal, con una dosis de 30 mg/kg/día de PLP cada ocho horas. Tuvo una nueva crisis clínica coincidiendo con una enfermedad febril y el cese de la administración de la medicación durante 24 horas, con excelente respuesta al PLP oral. Sus patrones de crecimiento y desarrollo neurológico son normales a los 4 meses.

La encefalopatía epiléptica neonatal que responde a PLP y no a piridoxina fue descrita por primera vez en 2002 por Kuo [3]. En 2005, Mills et al [1] describieron mutaciones en el gen *PNPO* en el cromosoma 17q21.32 como responsables de las crisis dependientes de PLP. Los primeros pacientes sólo respondían al tratamiento con PLP y no con piridoxina. Sin embargo, recientes estudios identifican tres grupos en relación con la respuesta al tratamiento [2,7-9]: pacientes con epilepsia neonatal que responde al tratamiento con PLP, un paciente con espasmos infantiles de inicio a los 5 meses y pacientes con epilepsia que responden a piridoxina.

La presentación clásica [3] es la de encefalopatía epiléptica neonatal intratable, con convulsiones, acidosis láctica e hipoglucemia. Guerin et al [6] revisaron 41 casos. Menos del 20% de los pacientes murió en el período neonatal o en la infancia temprana. Más de la mitad de los casos fueron partos prematuros asociados a pérdida del bienestar fetal o acidosis láctica. El inicio de las crisis fue en el primer día de vida en el 66%, la mayoría mioclónicas (57%) y con patrón electroencefalográfico de brote-supresión (71%). El 62% de los supervivientes tenía alteraciones en el neurodesarrollo, y solamente el 38% tenía un neurodesarrollo normal.

Algunos pacientes responden a piridoxina, y el cambio en el tratamiento de piridoxina a PLP puede empeorar las crisis [7]. Esta reacción, que parece paradójica, puede explicarse en parte porque una alta concentración de PLP inhibe la actividad residual de la enzima PNPO.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en la respuesta positiva al tratamiento. Se deben medir otros marcadores bioquímicos de encefalopatías epilépticas, como el déficit de antitriptina, que causa elevación de α -AASA en el plasma, la orina y el líquido cefalorraquídeo. Así, un test genético negativo para la deficiencia de antitriptina o unos valores normales de α -AASA deben hacer pensar en incluir la PNPOD en el diagnóstico diferencial. En contraste con el déficit de antitriptina, la PNPOD conlleva un déficit sistémico de PLP, lo que explica la afectación de diferentes órganos [3].

El síndrome de Ohtahara y las encefalopatías mioclónicas neonatales son síndromes encefalopáticos graves de inicio precoz, y un tratamiento temprano con piridoxina y PLP (en no respondedores a la piridoxina) es mandatorio, por ser una causa subyacente tratable.

Recientemente, Mathis et al [4] encontraron niveles plasmáticos elevados de piridoxamina sin relación con la suplementación con vitamina B₆, con una *ratio* piridoxamina/ácido piridóxico significativamente elevada, lo que representa un biomarcador de PNPOD.

El diagnóstico definitivo se basa en el estudio de las mutaciones en el gen *PNPO*. Al menos se han descrito 25 mutaciones, y se postula una relación genotipo-genotipo [2]. Algunos factores que pueden influir en la presentación clínica son la gravedad de la mutación, que puede permitir alguna actividad residual del gen *PNPO*,

y el estado vitamínico del recién nacido (riboflavina y piridoxina), porque la enzima PNPO depende de la flavina. Se han descrito en algunos casos infertilidad y partos prematuros. La suplementación materna con PLP puede desempeñar un papel en la edad de presentación de los síntomas.

El tratamiento precoz puede asociarse a un neurodesarrollo normal en la infancia. Algunos autores sugieren un tratamiento activo en cualquier neonato con encefalopatía, incluyendo los que presentan una supuesta encefalopatía hipóxico-isquémica [7-9].

El PLP es necesario para la síntesis de hemoglobina. El espectro clínico de la PNPOD se está ampliando, debido a los pocos casos confirmados, y algunos de los descritos tenían anemia [1, 2, 5], aunque ninguno en forma de anemia fetal grave como presentación clínica, como en nuestro caso. Un incremento en el pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media se asocia a anemia fetal, pero en nuestro caso, después de la transfusión fetal, este aumento fue alternante, sin anemia real en el nacimiento. La velocidad del flujo sanguíneo cerebral se incrementa durante las crisis [10], por lo que postulamos que esta alteración en la medida de la velocidad pudo deberse a éstas.

La deficiencia de PNPO causa una encefalopatía epiléptica grave. Un diagnóstico y un tratamiento precoces mejoran el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. El electroencefalograma muestra un patrón de brote-supresión. La anemia fetal grave puede ser otro hallazgo clínico, como en nuestro paciente. Los pediatras a cargo de neonatos con encefalopatía epiléptica, particularmente los nacidos prematuramente con anemia y encefalopatía

hipóxico-isquémica, deberían iniciar de forma precoz un ensayo terapéutico con PLP y no retrasar el tratamiento hasta obtener una evidencia completa de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1077-86.
2. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain* 2014; 137: 1350-60.
3. Pearl PL. Amenable treatable severe pediatric epilepsies. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23: 158-66.
4. Mathis D, Abela L, Albersen M, Bürer C, Crowther L, Beese K, et al. The value of plasma vitamin B₆ profiles in early onset epileptic encephalopathies. *J Inher Metab Dis* 2016; 39: 733-41.
5. Ruiz A, García-Villoria J, Ormazabal A, Zschocke J, Fiol M, Navarro-Sastre A, et al. A new fatal case of pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 216-8.
6. Guerin A, Aziz AS, Mutch C, Lewis J, Go CY, Mercimek-Mahmutoglu S, et al. Pyridox(am)ine-5-phosphate oxidase deficiency treatable cause of neonatal epileptic encephalopathy with burst suppression: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2015; 30: 1218-25.
7. Plecko B, Paul K, Mills P, Clayton P, Paschke E, Maier O, et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology* 2014; 82: 1425-33.
8. Pearl PL, Hyland K, Chiles J, McGavin CL, Yu Y, Taylor D, et al. Partial pyridoxine responsiveness in PNPO deficiency. *JIMD Rep* 2013; 9: 139-42.
9. Jaeger B, Abeling NG, Salomons GS, Struys EA, Simas-Mendes M, Geukers VG, et al. Pyridoxine responsive epilepsy caused by a novel homozygous PNPO mutation. *Mol Genet Metab Rep* 2016; 6: 60-3.
10. Boylan GB, Panerai RB, Rennie JM, Evans DH, Rabe-Hesketh S, Binnie CD. Cerebral blood flow velocity during neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F105-10.