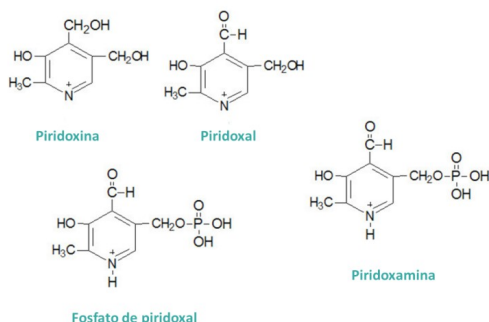


DEFICIENCIA DE PNPO

¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE PIRIDOX(AM)INA 5'-FOSFATO OXIDASA (PNPO)?

Vitamina B6



La deficiencia de piridox(am)ina 5'-fosfato oxidasa (PNPO) es un error congénito del metabolismo de la vitamina B6, que causa una encefalopatía epiléptica, sensible a piridoxal-5-fosfato (PLP). Está causada por mutaciones en el gen *PNPO* que codifica a esta enzima.

¿QUÉ ES EL PIRIDOXAL-5-FOSFATO (PLP)?

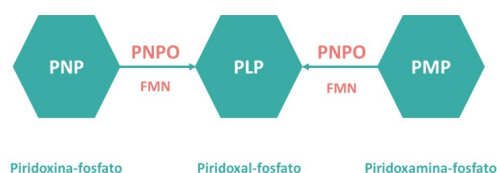
La vitamina B6 es un conjunto de seis vitámeros hidrosolubles: piridoxina, piridoxamina y piridoxal y sus ésteres fosforilados: piridoxina-5'-fosfato, piridoxamina 5'-fosfato y piridoxal 5'-fosfato (PLP). Aunque todos ellos muestran igual actividad biológica, el PLP es la forma fisiológicamente activa de la vitamina B6 y el principal componente del plasma humano.

El PLP es el cofactor de más de 140 reacciones enzimáticas en nuestro organismo, muchas de ellas implicadas en la síntesis y degradación de aminoácidos y aminas que sirven de neurotransmisores o neuromoduladores del cerebro.

¿QUÉ FUNCIÓN TIENE LA ENZIMA PNPO?

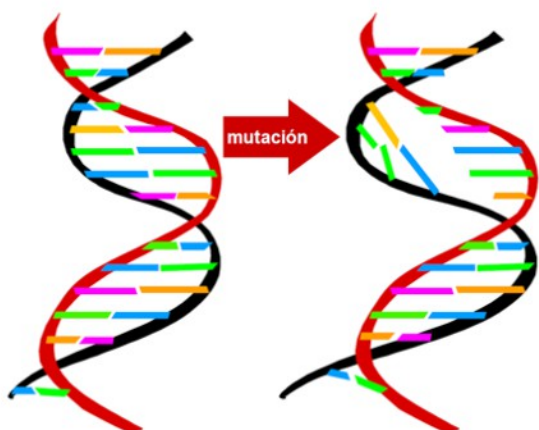
La PNPO es una oxidasa que depende de flavin-mononucleótido (FMN) y actúa en la síntesis de PLP a partir de los ésteres fosforados de piridoxina y piridoxamina.

Función de PNPO



PNPO: piridox(am)ina 5'-fosfato oxidasa; FMN: flavin-mononucleótido, el cofactor de esta reacción

¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DE PNPO?

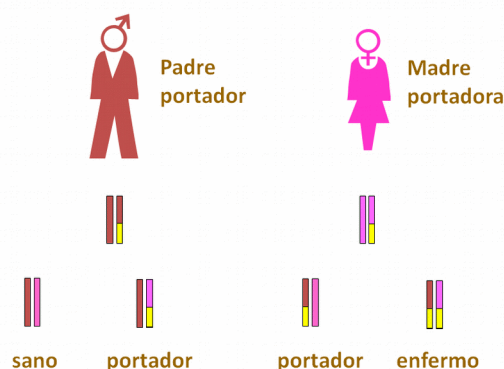


La deficiencia de PNPO se produce debido a **mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en el **gen PNPO**, que codifica a esta proteína enzimática.

herencia autosómica recesiva, es decir, ambos padres suelen ser portadores de una mutación en el gen **PNPO**, aunque no padecen ninguna manifestación clínica por ello. Si ambos padres pasan al hijo un alelo mutado de este gen, el niño sufrirá una **deficiencia de PNPO**.

La deficiencia de PNPO se transmite con un tipo de

Herencia autosómica recesiva



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE PNPO

Los primeros pacientes descritos mostraban una **encefalopatía neonatal, refractaria a fármacos y sensible a PLP**. No obstante, un reciente estudio ha demostrado que el espectro clínico de la deficiencia de PNPO es mucho más amplio, particularmente en lo que se refiere a la respuesta a PLP.

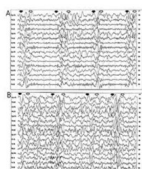
En algunos pacientes con mutaciones en PNPO se ha observado prematuridad del parto, así como también ciertas dificultades respiratorias neonatales, que pueden requerir intubación y respiración asistida. No obstante, muchos niños nacen a término y no presentan enfermedad al nacer.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de PNPO



Epilepsia neonatal que responde a PLP

Resistencia a fármacos antiepilépticos y buena respuesta a PLP



Las convulsiones suelen comenzar en las primeras horas de vida, aunque algunos pocos las presentan en los primeros meses de vida. Pueden ir acompañadas de hipotonía e irritabilidad. Se han descrito movimientos intrauterinos anormales y signos de sufrimiento fetal en algunos pacientes.

Los factores que pueden influir en la presentación clínica son la gravedad de las mutaciones, que permitan una cierta actividad residual de PNPO, así como el estado vitamínico del neonato, tanto de piridoxina como de riboflavina, ya que la PNPO es una enzima que depende de un derivado de esta vitamina, flavinomononucleótido (FMN).

Se han descrito infertilidad y abortos prematuros en familias portadoras de algunas mutaciones en el gen PNPO.

La resistencia a fármacos antiepilépticos es total en más de la mitad de los pacientes y parcial en el resto y contrasta con la buena respuesta a PLP.

La mayoría de pacientes tratados con PLP sobreviven y el espectro de secuelas neurológicas es amplio desde un retraso psicomotor evidente a alteraciones leves, como dislexia u otros problemas de aprendizaje.

DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA DE PNPO

Ante la sospecha clínica y la respuesta positiva al tratamiento, el diagnóstico se basa en **excluir los marcadores bioquímicos de otras encefalopatías epilépticas neonatales**, especialmente la deficiencia de antitriptina (que cursa con elevación de α -aminoácido semialdehído y ácido α -aminoácido en plasma, orina y LCR).

La **cuantificación de PLP en LCR** muestra unos valores disminuidos de este vitámero de la vitamina B6, pero este dato, aunque muy sensible, es poco específico.

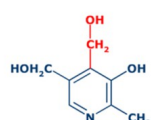
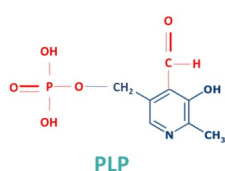
El diagnóstico definitivo se basa en el **estudio mutacional del gen PNPO**, que permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal si se requiere.

Diagnóstico de deficiencia de PNPO



TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE PNPO

Tratamiento de deficiencia de PNPO



Piridoxina: Respuesta en algunos pacientes

Los primeros pacientes descritos sólo respondían al tratamiento con PLP y no con piridoxina. No obstante estudios recientes identifican 3 grupos de pacientes en relación con su respuesta al tratamiento:

- Pacientes con epilepsia neonatal que responden al tratamiento con PLP
- Un paciente con espasmos infantiles de inicio a los 5 meses, que responde a PLP
- Pacientes con epilepsia que responden a piridoxina.

El paso de tratamiento con piridoxina a terapia con PLP puede empeorar el control de la epilepsia en algunos pacientes, lo que, aunque parece paradójico, podría explicarse debido a que una elevada concentración de PLP inhibe la actividad enzimática residual de PNPO.

Niveles elevados de PLP pueden ser tóxicos para el hígado, por lo que se debe monitorizar la función hepática en los pacientes en tratamiento.

La deficiencia de PNPO no tratada generalmente tiene muy mal pronóstico.

La **respuesta a piridoxina** en pacientes con deficiencia de PNPO se explica porque algunas mutaciones de PNPO permiten una actividad enzimática residual, capaz de convertir piridoxina en PLP. No obstante, también podrían influir en esta respuesta a piridoxina otros factores como prematuridad, la edad del paciente y su estado de riboflavina, ya que la PNPO es una enzima dependiente de flavina-mononucleótido.

La **deficiencia de PNPO** causa una encefalopatía epiléptica grave. El diagnóstico y tratamiento precoces mejoran el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.