

Обзор

Пиридоксин-зависимая эпилепсия и недостаточность антиквитина, приводящая к терапевтически-резистентным неонатальным судорогам

Конрад Каминюв¹, Магдалена Паяк¹, Рената Паяк¹ и Юстина Папроцкая^{2,*}



Формат цитирования статьи: Kaminiów, K.; Pajak, M.; Pajak, R.; Paprocka, J. Pyridoxine-Dependent Epilepsy and Antiquitin Deficiency Resulting in Neonatal-Onset Refractory Seizures. *Brain Sci.* 2022, 12, 65. <https://doi.org/10.3390/brainsci12010065>

Научные редакторы: Клаудио Цукка, Джованни Пеллегрини

Рукопись получена: 6 декабря 2021
Принята в печать: 29 декабря 2021
Опубликована: 31 декабря 2021

От издателя: Издательство MDPI придерживается нейтральности в отношении утверждений о границах юрисдикций в публикуемых картах, а также в отношении утверждений о принадлежности авторов к институтам.

Авторские права принадлежат коллективу авторов © 2021.

Лицензиат: MDPI, Базель, Швейцария. Настоящая статья является статьей с открытым доступом, распространяемой согласно с положениями и условиями лицензии **Creative Commons Attribution** (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Русский перевод: Тимеев Артём Геннадьевич, Екатеринбург, январь 2023, cukettle@gmail.com



¹ Студенческое научное общество, Отделение детской неврологии, Факультет медицинских наук, Силезский медицинский университет в Катовицах, 40-752 Катовице, Польша; moc.liamg@k.woinimak (K.K.); moc.liamg@6269kajapaneladgam (M.P.); moc.liamg@kajap.ainer (R.P.)

² Отделение детской неврологии, Факультет медицинских наук, Силезский медицинский университет в Катовицах, 40-752 Катовице, Польша

* Адрес для корреспонденции: lp.ude.mus@akcorpapi

Аннотация. Пиридоксин-зависимая эпилепсия (ПЗЭ) представляет собой аутосомно-рецессивное нейрометаболическое заболевание, вызываемое недостаточностью (в связи с мутацией в гене ALDH7A1) альфа-аминоадипиновой полуальдегид-дегидрогеназы, более известной под названием «антиквитин» (ATQ). ATQ принадлежит к числу ферментов, участвующих в окислении лизина, и, как следствие, его недостаточность приводит к накоплению токсичных метаболитов в биологических жидкостях организма. Пациенты с ПЗЭ отличаются наличием стойких, повторяющихся неонатальных судорог, плохо поддающихся контролю противоэпилептическими препаратами, при этом у них наблюдается клинический и электрографический ответ на ежедневную супплементацию пиридоксином (витамином B6). Характер течения болезни по фенотипическому спектру можно подразделить на типичный и атипичный, однако в обоих случаях наблюдается зависимость от терапии пиридоксином. Диагностика может вызывать затруднения, в основном из-за редкости заболевания, а также ввиду того, что иногда эпилептические приступы развиваются с запозданием – в детском либо позднем подростковом возрасте. Более того, после получения первой дозы пиридоксина у пациентов может не наблюдаться явного клинического или электроэнцефалографического ответа. Эффективная терапия подразумевает пожизненную фармакологическую супплементацию пиридоксином, при этом ограничение потребления с пищей лизина и обогащение диеты аргинином должно улучшить прогноз пациента и уберечь его от задержки нервно-психического развития и умственной отсталости. Целью настоящего обзора является краткое обобщение новейших публикаций об этиологии, клинических симптомах, диагностике и ведении пациентов, страдающих пиридоксин-зависимой эпилепсией.

Ключевые слова: пиридоксин-зависимая эпилепсия, эпилептические приступы, врожденные нарушения метаболизма, метаболическая эпилепсия, ALDH7A1

1. Введение

Пиридоксин-зависимая эпилепсия в своем классическом проявлении диагностируется у новорожденных с эпилептическими приступами, резистентными к противоэпилептическим препаратам, но поддающимся терапии пиридоксином. Вместе с тем заболевание может проявляться атипично, с поздним дебютом, при котором не наблюдается быстрого терапевтического ответа на пиридоксин, и приступы удается поставить под контроль только при продолжении пиридоксиновой терапии на протяжении нескольких месяцев. Несмотря на то, что вышеописанная терапия позволяет большинству пациентов избегать возникновения эпилептических приступов, у 75% из них отмечается значительная умственная отсталость и отставание в развитии. Показатели заболеваемости разнятся от исследования к исследованию, от 1 случая на 20 тысяч человек в Германии до 1 случая на 276 тысяч в Нидерландах и 1 случая на 783 тысячи в Великобритании. Тот факт, что диагноз зачастую ставится со значительной задержкой, делает это заболевание идеальным кандидатом для неонатального скрининга, по крайней мере, при эпилепсии. Ранняя постановка диагноза и раннее назначение терапии остаются наиболее важными факторами, влияющими на прогноз показателей неврологического развития ребенка [1,2,3].

При пиридоксин-зависимой эпилепсии может развиваться как рефрактерный эпилептический статус (РЭС) – эпилептический статус (ЭС), не поддающийся лечению назначенными в адекватной дозировке противоэпилептическими препаратами первой и второй линии, так и супер-рефрактерный эпилептический статус (СРЭС), который диагностируют, если эпилептический статус длится более 24 часов или продолжается после того, как пациент впал в кому либо повторяется по окончании комы. Эти состояния обычно проявляются как генерализованный судорожный ЭС или фокальный ЭС с нарушением сознания, при этом применяется терапия анестетиками общего действия мидалозамом и пропофолом, и барбитуратами. Иные формы фармакологической терапии могут также включать иные анестетики, такие как кетамин и изофлуран, а также иммуномодулирующую терапию кортикостероидами, плазмаферез, и внутривенную терапию иммуноглобулином. Нефармакологические методы терапии, включая кетогенную диету, терапевтическую гипотермию, нейростероиды (аллопрегнанолон), электросудорожную терапию, и даже транскраниальную магнитную стимуляцию, также могут быть применены и дать приемлемые результаты. В некоторых случаях требуется проведение хирургических резекций различного объема. Исследования показали, что резекция эпилептогенной области у пациентов с фокальным ЭС в 7 из 10 случаев приводила к избавлению от приступов [4]. Операции также назначаются пациентам с очень тяжелой эпилепсией; в некоторых случаях такое вмешательство подразумевает резекцию одной или более долей мозга, или даже гемисферэктомию или рассечение связей мозга (например, операцию по перерезке мозолистого тела) [5,6]. Необходимо также проведение мониторинга пациента с помощью непрерывной электроэнцефалографии (нЭЭГ). Были опробованы и другие соединения, в исследованиях на животных моделях (оксид азота; результаты крайне противоречивы, действие препарата зависит от типа эпилепсии) и на клетках мозга, полученных от пациентов (ифендоприл снижает нейрональную возбудимость, а в животных моделях ослабляет поведенческие проявления заболевания) [7,8,9].

2. Этиология

Пиридоксин-зависимая эпилепсия является одним из наиболее распространенных дефектов метаболизма, приводящих к развитию эпилептических приступов. Она вызывается недостаточностью фермента альфа-аминоадипиновой полуальдегид-дегидрогеназы (α -AASA), одного из участников цепочки катаболизма лизина [10,11,12,13,14,15,16]. Причина заключается в мутациях гена, кодирующего антиквитин (ALDH7A1), который является членом генетического семейства альдегиддегидрогеназ (ALDH). Ген ALDH7A1 (открыт в 2006 году), расположенный в хромосомной области 5q32.2 и содержащий 18 экзонов, кодирует РНК-транскрипт, состоящий из 4964 оснований и порождающий белок, состоящий из 539 аминокислот [1,10,16,17]. К настоящему моменту в литературе описано более 165 патогенных вариантов гена ALDH7A1, наиболее

распространенным (30%) из которых является миссенс-мутация p.E399 в экзоне 14 [1,10,16,17,18]. У подавляющего большинства пациентов были обнаружены биаллельные патогенные варианты гена ALDH7A1, что согласуется с аутосомно-рецессивным характером наследования заболевания [2,10,19,20]. В процессе интерпретации результатов генетического анализа важно помнить, что распространенная синонимичная замена p.Val278Val (историческая номенклатура: c.750G > A, r.748_787del) приводит к образованию скрытого сайта сплайсинга [2,21], и что внутригенные делеции встречаются относительно часто [2,18,22]. ATQ (ALDH7A1) принимает участие в катаболизме лизина в тканях мозга и печени. Катаболизм лизина протекает двумя путями: через преобразование в сахаропин в клетках печени и фибробластах (преимущественный путь) и через преобразование в пипеколиновую кислоту (в основном в ЦНС). Внутриклеточная компарментализация процессов также различается в зависимости от пути катаболизма лизина. Реакции сахаропинового пути протекают в основном в митохондриях, в то время как реакции пипеколинового пути в основном осуществляются в пероксисомах. Слияние двух вышеупомянутых цепочек реакций происходит на этапе формирования альфа-аминоадипинового полуальдегида (α -AASA) в цитозоли клетки. Лизин считается донором азота, наличие которого позволяет альфа-кетоглутарату в центральной нервной системе преобразовываться в глутамат [12,13]. Пипеколиновая кислота, формирующаяся в пипеколиновом пути лизинового метаболизма, модулирует активность ГАМК, являющейся основным тормозным нейромедиатором [2,17,18]. Дегидрогеназа альфа-аминоадипинового полуальдегида (α -AASA-дегидрогеназа, или ATQ) окисляет α -AASA до альфа-аминоадипиновой кислоты, а недостаточность этого фермента приводит к накоплению в организме токсичных метаболитов: пипеколиновой кислоты [2,23,24], а также α -AASA [2,25,26] и его циклического партнера, находящегося с ним в равновесном состоянии - Δ 1-пиперидеин-6-карбоксилата (Δ 1-P6C) [2,27]; данные вещества деактивируют пиридоксальфосфат (ПЛФ) – активную форму витамина B6. Это особенно заметно в центральной нервной системе (ЦНС) – концентрация пиридоксальфосфата в спинномозговой жидкости (СМЖ) значительно снижена у пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией.

Пиридоксаль-5'-фосфат (ПЛФ) представляет собой крайне важное соединение, поскольку от его наличия зависит правильное протекание множества ферментных реакций, в которых он играет роль кофактора. ПЛФ участвует как минимум в 140 биохимических реакциях, протекающих в организме человека, что составляет около 4% всех описанных реакций [1,28]. ПЛФ является коферментом во всех реакциях трансаминирования и в определенных реакциях декарбоксилирования, дезаминирования и рацемизации аминокислот [29]. Помимо прочего, он участвует в метаболических цепочках трансаминирования и декарбоксилирования нейромедиаторов (гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), дофамина, серотонина), играющих важную роль в патофизиологии эпилептических приступов [2,17,18]. ПЛФ также играет роль в процессах гликогенфосфорилирования в тканях печени, почек, в ЦНС, влияет на степень активации стероидных гормонов, участвует в экспрессии множества генов [29]. Нарушение работы антиквитина, приводящее к повышению концентрации альфа-аминоадипинового полуальдегида (α -AASA), приводит к тому, что в тканях мозга снижается активность нескольких ферментов, регулирующих передачу сигналов между нейронами и процессы развития мозга [2,16]. Как уже было сказано выше, предполагается, что накопление Δ 1-P6C приводит к его связыванию с активным витамином пиридоксина (пиридоксаль-5'-фосфатом) в реакции конденсации Кнёвенагеля (с образованием химического комплекса P6C-ПЛФ), и для преодоления возникшей вторичной недостаточности пиридоксаль-5'-фосфата применяются фармакологические дозировки пиридоксина [1,2,16,17,18,19]. У пациентов с эпилептическими приступами, купируемыми витамином B6, в спинномозговой жидкости (СМЖ) при исследованиях было выявлено значительное снижение концентрации ПЛФ, в то время как уровни ПЛФ в плазме крови у них не отличались от таковых у здоровых лиц из контрольных групп и у пациентов с приступами, не реагирующими на витамин B6 [17]. Таким образом, истощение запасов ПЛФ, судя по всему, происходит в основном в тканях мозга, и расчет отношения концентрации ПЛФ в СМЖ к концентрации в плазме крови, возможно, пригодится в качестве вспомогательного маркера при диагностике заболевания и мониторинге результатов терапии [17]. Повышенные уровни глутамата и сниженные уровни ГАМК из-за недостаточной активности ПЛФ-зависимого фермента

глутаматдекарбоксилазы могут вызывать дисбаланс между возбуждающими (глутамат) и тормозными (ГАМК) нейромедиаторами, и этим отчасти можно объяснить наличие энцефалопатии, а также характер эпилептических приступов при пиридоксин-зависимой эпилепсии [16,17,18].

Более того, высказывались предположения, что накапливающийся в тканях α -AASA и родственные с ним соединения могут представлять собой органические кислоты, токсичные для нервных клеток, и это может способствовать ухудшению когнитивных показателей, часто наблюдаемому у пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией [2,17].

Таким образом, мутации гена, кодирующего антиквитин, вносят вклад в нарушение работы системы тремя способами: во-первых, за счет накопления α -AASA и его гетероциклической формы $\Delta 1$ -P6C в качестве прямого последствия недостаточности АТQ; во-вторых, через развитие недостаточности ПЛФ из-за накопления токсичных продуктов метаболизма лизина; в-третьих, через накопление пипеколиновой кислоты в качестве опосредованного последствия недостаточности АТQ [17].

Детальная схема метаболизма лизина представлена на рисунке 1.

Описанная выше мутация гена ALDH7A1, приводящая к недостаточности дегидрогеназы альфа-аминоадипинового полуальдегида, представляет собой наиболее распространенную причину пиридоксин-зависимой эпилепсии, однако существуют и другие генетически-обусловленные причины развития эпилептических приступов, при которых применение витамина B6 приводит к терапевтическому ответу [2,16,17,30]. При наличии приступов, дающих терапевтический ответ на витамин B6 в отсутствие каких-либо биохимических либо молекулярных маркеров пиридоксин-зависимой эпилепсии, требуется осуществление дополнительной диагностики для выявления состояний, общее описание которых приведено в разделе «дифференциальная диагностика» - таких, как пиридоксальфосфат-зависимая эпилептическая энцефалопатия, связанная с недостаточностью пиридоксамин-5'-фосфатоксидазы (ПНФО); недостаточность тканеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ); семейная гиперфосфатемия (недостаточность PIGV) и гиперпролинемия II типа [1,15,17,30,31,32].

Помимо этих четко очерченных моногенных дефектов существует также группа эпилептических заболеваний, дебют которых отмечается в неонатальном и младенческом периоде и при которых супплементация пиридоксином купирует приступы, но при этом такие состояния не являются пиридоксин-зависимыми, поскольку при отмене супплементации витамином B6 не наблюдается рецидива эпилептических приступов. Пиридоксин может оказывать неспецифическое терапевтическое воздействие на пациентов, страдающих различными типами криптогенных и симптоматических эпилепсий. В частности, у пациентов с эпилептическими спазмами (синдромом Веста) или иными катастрофическими формами эпилепсии может отмечаться положительный ответ при назначении пиридоксина в дополнение к стандартным средствам фармакологической терапии [2,11,17,28,33]. Стоит подчеркнуть то, что при этих состояниях гораздо реже отмечается эпилептический статус, и, как правило, у пациентов остаются сохранными показатели психомоторного, а впоследствии и интеллектуального развития [2,11,17,28,33].

У некоторых детей с резистентными приступами может отмечаться лишь частичное улучшение контроля приступов после добавления пиридоксина. В такой ситуации, или в случаях, когда рецидив приступов наблюдается на фоне продолжающегося приема пиридоксина после отмены противосудорожных препаратов, пациенты без подтвержденного молекулярными методами диагноза пиридоксин-зависимой эпилепсии должны получать диагноз «приступы с ответом на терапию пиридоксином», но не «пиридоксин-зависимая эпилепсия» [2,3,17].

Супплементация витамином B6 может не оказать воздействия на приступы, возникающие при гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), врожденных аномалиях развития центральной нервной системы (ЦНС), иных редких врожденных дефектах метаболизма (ВДМ),

генетически-обусловленных эпилептических синдромах, и на приступы, вызванные внутрочерепным кровоизлиянием либо инфекцией.

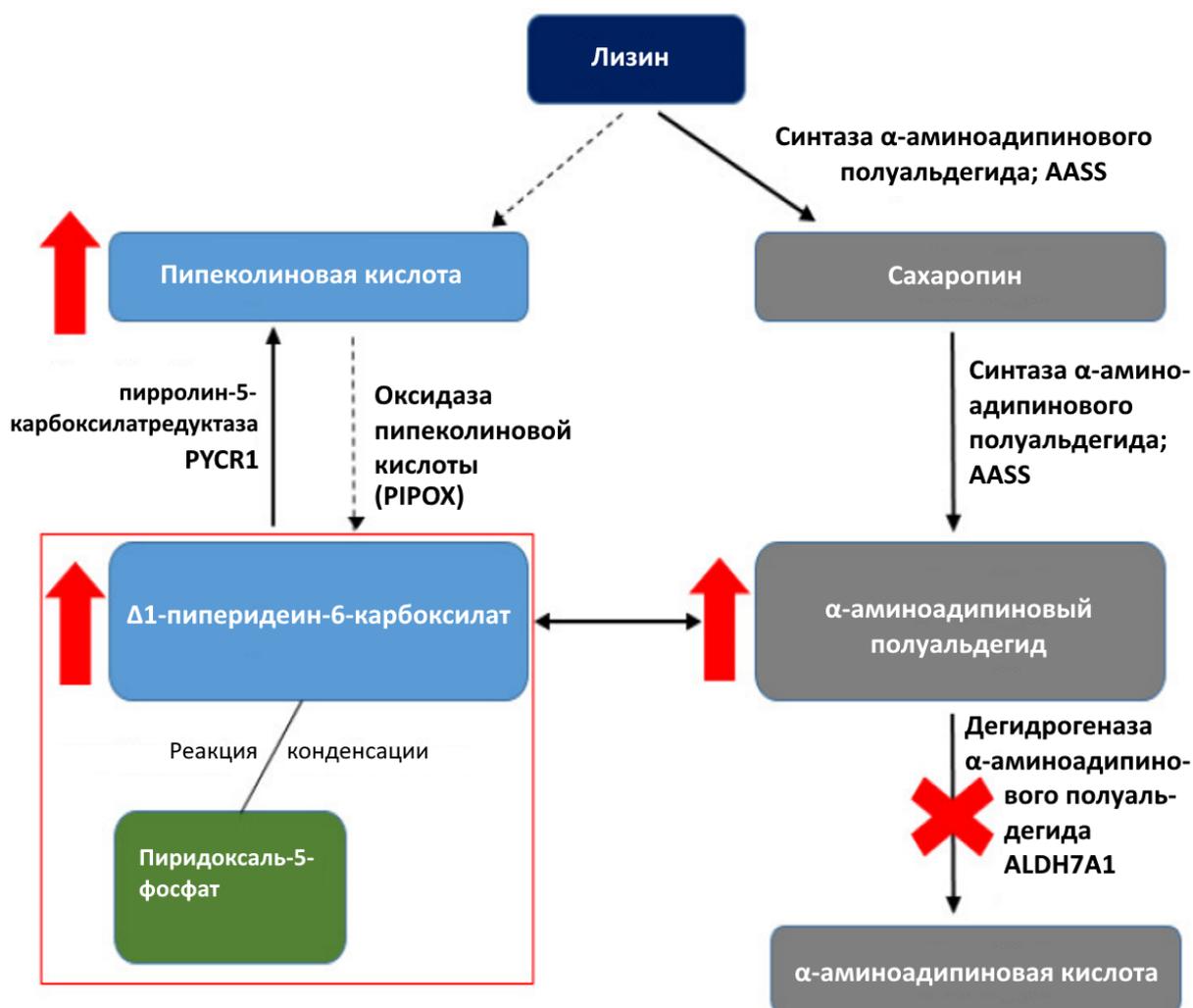


Рисунок 1. Упрощенная диаграмма лизинового метаболизма с детализацией (красным цветом) изменений, наблюдаемых в этом цикле реакций у пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией. Красной рамкой выделено основное нарушение, вызывающее пиридоксин-зависимую эпилепсию, а именно связывание активной формы витамина В6 (пиридоксаль-5-фосфата) промежуточными продуктами катаболизма лизина ($\Delta 1$ -пиперидеин-6-карбоксилат) [1,2,16,17,18,19].

Также стоит отметить, что у некоторых пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией исследование гена ALDH7A1 не выявляет мутаций. В таких случаях причина заболевания неизвестна [17,34,35,36].

3. Симптомы

Пиридоксин-зависимая эпилепсия имеет две разновидности: классическую и атипичную. Дебют заболевания при классическом течении пиридоксин-зависимой эпилепсии наблюдается в первые недели либо в первые месяцы жизни, и обычно состоит в возникновении неонатальных эпилептических приступов, не дающих терапевтического ответа на стандартные противоэпилептические препараты. В некоторых случаях начиная со второго триместра беременности мать пациента может отмечать необычные шевеления плода. В отсутствие лечения пиридоксин-зависимая эпилепсия быстро приводит к развитию рекуррентного эпилептического статуса и длительных эпилептических приступов, зачастую с аномальными движениями лицевых и

глазодвигательных мышц. Приступы могут быть парциальными или генерализованными, клоническими, миоклоническими или тоническими, а также сопровождаться младенческими судорогами; иногда также может наблюдаться ассоциация приступов с лихорадочными состояниями. Приступы могут предваряться проявлениями энцефалопатии, причем такая картина может отмечаться также у детей старшего возраста, испытывающих недостаток пиридоксина в период роста или из-за инфекции. При ЭЭГ-исследовании может отмечаться активность мозга, типичная для приступов, даже в отсутствие собственно проявлений приступов [1,3].

У пациентов может отмечаться умственная отсталость, особенно нарушения экспрессивной речи. Тяжесть симптомов зависит в основном от возраста начала заболевания (исход обычно хуже при более раннем дебюте заболевания) и от своевременности постановки диагноза (при запоздалой диагностике у пациентов отмечается более выраженная умственная отсталость). Разница особенно заметна в случаях, когда ребенок начинает получать терапию на стадии внутриутробного развития, поскольку у таких детей обычно наблюдаются более высокие значения IQ, чем у их сиблингов. Сообщалось о пациентах с нормальным интеллектом [3,29].

Определенно более сложной представляется диагностика атипичной пиридоксин-зависимой эпилепсии; первые приступы обычно развиваются более поздно, в возрасте более 2 месяцев. Вместе с тем дебют заболевания может быть значительно отложен – вплоть до подросткового возраста, согласно описанию одного пациента, диагноз которому был впервые поставлен в раннем взрослом возрасте [37]. Также у этих пациентов пиридоксин не дает немедленного ответа и позволяет поставить приступы под контроль лишь через несколько месяцев. Может отмечаться изначальный ответ на терапию противоэпилептическими препаратами с последующим прекращением эффекта. Также, как правило, у таких пациентов отмечается отсутствие приступов в первые несколько месяцев после отмены пиридоксина. Другим характерным признаком является ответ на терапию фолиновой кислотой, поскольку у некоторых младенцев на ранней стадии терапии пиридоксином отсутствует ответ на этот препарат, и помогает только фолиновая кислота. По аналогии с классическим фенотипом, при более позднем дебюте симптомов наблюдается более благоприятный когнитивный исход [3].

4. Диагностика

Подозрение на наличие пиридоксин-зависимой эпилепсии, связанной с геном ALDH7A1 (ПЗЭ-ALDH7A1), должно возникать при наличии описанных ниже клинических признаков, соответствующих результатов вспомогательных лабораторных тестов, а также при анализе семейного анамнеза [3]. В таблице 1 представлены клинические признаки, дающие повод к подозрению на наличие у пациента пиридоксин-зависимой эпилепсии.

Таблица 1. Клинические признаки, при которых следует подозревать наличие ПЗЭ [3].

1.	Наличие эпилептических приступов у любого ребенка в возрасте до одного года при отсутствии заметных нарушений формирования мозга либо приобретенных поражений головного мозга, могущих быть причиной эпилепсии
2.	Криптогенные приступы у прежде здорового младенца, не имевшего отклонений в периоде беременности и перинатальном периоде.
3.	У новорожденного ребенка отмечается фенотип, указывающий на гипоксически-ишемическую энцефалопатию, с наличием трудноконтролируемых эпилептических приступов
4.	Наличие длительных фокальных или односторонних эпилептических приступов, резистентных к терапии противоэпилептическими средствами, зачастую с частично сохраненным сознанием
5.	У младенца или ребенка наблюдаются приступы, частично купируемые противоэпилептическими препаратами, в особенности если при этом также наблюдается задержка развития и умственная отсталость
6.	Признаки энцефалопатии включают в себя раздражительность, неусидчивость, аномальный плач и рвоту, предваряющие и/или следующие за эпилептическим приступом

-
- | | |
|----|---|
| 7. | У младенца или ребенка в анамнезе описаны эпилептические приступы с ответом на фолиновую кислоту |
| 8. | У пациента ранее отмечался временный терапевтический ответ на пиридоксин, либо некое неопределенное воздействие пиридоксина на приступы |
-

Подозрение на пиридоксин-зависимую эпилепсию возникает в отношении пациентов с устойчиво повторяющимися приступами, не поддающимися контролю противоэпилептическими препаратами, в отсутствие определенного диагноза, который мог бы объяснить наличие таких приступов. Диагностически-терапевтическая процедура в таком случае будет заключаться во внутривенном введении 100 мг пиридоксина с мониторингом картины ЭЭГ, степени насыщения крови кислородом (сатурации), и показателей жизненно важных функций [2,3,17]. У пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией в таком случае обычно в течение нескольких минут прекращается клинический приступ, а если клинически-выраженный ответ на терапию не получен, то введение препарата повторяют вплоть до максимальной суммарной дозы 500 мг [2,3,17]. Стоит отметить, что после получения витамина В6 у пациента может развиваться кардиореспираторная депрессия; следовательно, важно наблюдать за больным и быть готовым предоставить ему поддержку в случае развития нежелательных реакций [2,3,17]. Предполагается, что возможной причиной, вызывающей снижение уровня сознания и развитие дыхательной недостаточности, является острое, сильное подавление церебральной активности. Механизм развития этого осложнения, связанного с инфузией пиридоксина, может быть связан с внезапным смещением баланса «глутамат-ГАМК» в центральной нервной системе. Внутривенное введение фармакологической дозы пиридоксина приводит к внезапному обогащению запасов кофермента, нормализуя кинетику реакций с участием глутаматдекарбоксилазы, которая до этого была неблагоприятной из-за нарушенного связывания фермента с субстратом. Внезапно обеспечив доступность больших объемов субстрата, внутривенная инфузия пиридоксина может привести к внезапному повышению концентрации ГАМК и развитию диффузного торможения, диапазон выраженности которого будет простирается от чрезмерной сонливости до коматозного состояния и до электрического молчания мозга [38,39].

Пиридоксин-зависимая эпилепсия не может быть подтверждена на основании результатов лабораторных анализов, хотя их проведение требуется для исключения других возможных причин устойчиво повторяющихся приступов. У пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией может отмечаться (помимо повышенных концентраций α -ААSА и Δ 1-Р6С) лактатацидоз, гипогликемия, нарушения электролитного баланса, и гипотиреоз. Часто наблюдаются отклонения в распределении нейромедиаторов в ЦНС и аномальные концентрации аминокислот (в образцах сыворотки и спинномозговой жидкости) [1,2,3,17,40]. Могут также наблюдаться повышенные концентрации глутамина и сниженные концентрации ГАМК и 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) в СМЖ. Важно отметить, что назначение витамина В6 приводит к компенсации большинства описанных отклонений, в связи с чем не следует откладывать с забором образцов материала (сыворотки, спинномозговой жидкости) для лабораторного анализа [1,2,3,17,40].

К сожалению, результаты электроэнцефалографического исследования имеют неоднородный и неспецифичный характер. Отсутствуют качественные описания ЭЭГ-сигнатур, которые были бы патогномичны для пиридоксин-зависимой ALDH7A1-ассоциированной эпилепсии с младенческим либо поздним дебютом, и этот факт подчеркивает важность осуществления тестирования для выявления этого заболевания у пациентов, этиология приступов которых неясна [2,41]. Электроэнцефалограмма может быть совершенно нормальной, могут наблюдаться высокоамплитудные дельта-волны, паттерн «вспышка-подавление» (burst-suppression), а гипсаритмия может развиваться редко. Аналогично результатам лабораторных анализов, картина ЭЭГ обычно нормализуется после назначения пиридоксина [1,29]. С помощью внутривенного введения пиридоксина можно добиться немедленного улучшения показателей ЭЭГ. Тем не менее, это не является критерием для диагностики ПЗЭ, поскольку известны как случаи, при которых у пациентов с ПЗЭ наблюдалась нормальная картина ЭЭГ, так и случаи, при которых у пациентов наблюдались изменения ЭЭГ (например, паттерн «вспышка-подавление») и

внутривенное введение пиридоксина не приводило к какому-либо улучшению картины ЭЭГ либо к купированию приступов [11,41].

Для диагностики пиридоксин-зависимых эпилептических приступов чаще всего используют биохимические маркеры. Как α -AASA, так и Δ 1-P6C считаются биохимическими маркерами пиридоксин-зависимой эпилепсии. В настоящее время α -AASA и Δ 1-P6C считаются надежными биомаркерами ПЗЭ, измерение которых показано у каждого пациента младенческого или раннего детского возраста с повторяющимися эпилептическими приступами. Вместе с тем следует помнить, что процесс диагностики не должен приводить к задержке начала терапии витамином B6 [1,15,17]. Измерение концентрации маркеров можно проводить в образцах сыворотки, мочи и спинномозговой жидкости. Концентрация α -AASA зависит от возраста пациента, характера мутации гена ALDH7A1, и количества потребляемого с пищей лизина. Эти соединения термически неустойчивы. При комнатной температуре они разлагаются за несколько часов; следовательно, собранные материалы следует хранить в холодильнике, а в идеале немедленно после сбора подвергать заморозке. Пипеколиновая кислота (ПК) является неспецифическим маркером недостаточности ALDH7A1, используемым в дополнение к α -AASA и Δ 1-P6C, поскольку повышенные уровни этой кислоты обнаруживаются и при других метаболических заболеваниях. В числе этих состояний – пероксисомные заболевания, гиперлизинемия, гиперпролинемия, а также нарушение работы печени. В некоторых случаях при взятии анализа после начала терапии пиридоксином могут быть отмечены нормальные уровни пипеколиновой кислоты [19,42]. Сообщалось об обнаружении новых биомаркеров, таких как 6-оксо-пипеколат, роль которого в диагностике и контроле терапии еще предстоит выяснить [43,44].

Во многих случаях на МРТ-снимках отмечаются такие находки, как гипоплазия мозолистого тела, расширение большой цистерны, внутримозговые кровоизлияния, вентрикуломегалия, гипоплазия мозжечка, незавершенная/замедленная миелинизация, очаги поражения белого вещества, в некоторых случаях были также описаны гидроцефалия, субэпендимальные кисты, и гипоплазия зрительного перекреста. Вместе с тем отсутствие отклонений на МРТ-изображениях не исключает наличия пиридоксин-зависимой эпилепсии [37,45,46].

Единственным надежным методом для осуществления скрининга членов семьи пациента на генетическое носительство, для постановки пренатального диагноза, и, что важно, для подтверждения клинического диагноза пиридоксин-зависимой эпилепсии является молекулярно-генетическое тестирование [1,2,15,17,47,48]. Осуществление биохимического тестирования необходимо при обнаружении единичного патогенного варианта или генетического варианта неопределенного значения [2]. Проспективный генетический анализ пациентов с эпилепсией позволил выявить лиц с ALDH7A1-ассоциированной пиридоксин-зависимой эпилепсией, которым не удавалось поставить диагноз иными методами [1,2,15,47,49]. Опубликованные недавно рекомендации предполагают проведение генетического тестирования всеми детьми, у которых имеются эпилептические приступы неизвестной этиологии [1,2,15,47,49].

5. Дифференциальная диагностика

Пиридоксин-зависимую эпилепсию (ПЗЭ-ALDH7A1) следует подозревать у пациента любого возраста, страдающего резистентными приступами неустановленной этиологии. Врачу следует уделить этой версии особое внимание в случае, если у новорожденного пациента отсутствуют убедительные признаки гипоксически-ишемической энцефалопатии либо иного выявляемого метаболического отклонения, способного объяснить наличие эпилептических приступов и энцефалопатии [49].

Список дифференциальных диагнозов для ПЗЭ-ALDH7A1 включает в себя:

- пиридоксальфосфат-зависимая эпилептическая энцефалопатия, вызванная недостаточностью фермента пиридоксамин-5'-фосфатоксидазы (недостаточностью ПНФО);
- Неонатальная/младенческая гипофосфатазия (недостаточность тканеспецифичной щелочной фосфатазы/ТНЩФ);

- Семейная гиперфосфатазия (недостаточность PIGV), хотя терапевтический ответ на пиридоксин или пиридоксальфосфат был описан лишь у нескольких пациентов [50]; диетическая недостаточность витамина B6 и еще неустановленные состояния [17].

Недостаточность пиридоксамин-5'-фосфатоксидазы (ген PNPO) – аутосомно-рецессивная эпилептическая энцефалопатия, поддающаяся терапии пиридоксаль-5'-фосфатом (ПЛФ). Дисфункциональные варианты ПНФО не в состоянии катализировать реакцию производства ПЛФ; в связи с этим требуется супплементация ПЛФ в дозировке 30 мг/кг/сутки [51]. Эта терапия обеспечила контроль приступов во всех исследованных случаях, хотя примерно у половины пациентов с ПЛФ-зависимой эпилепсией была отмечена умственная отсталость либо задержка развития. В число основных симптомов недостаточности ПНФО входят резистентные эпилептические приступы, развивающиеся на первом году жизни, недоношенность, и дистресс плода [51].

PLPBP-ассоциированная пиридоксин-зависимая эпилепсия (ПЗЭ-PLPBP), или недостаточность ПЛФ-связывающего белка, вызывается рецессивной мутацией, приводящей к образованию патогенных вариантов белка PLPBP. Потеря эффективности и недостаточность фермента проявляются энцефалопатией, а также резистентными эпилептическими приступами с ранним дебютом, дающими терапевтический ответ при назначении пиридоксина и/или ПЛФ. В число дополнительных клинических признаков входят задержка развития и структурные аномалии мозга, в особенности наличие кистоподобных структур, прилежащих к передним рогам, и упрощенная картина рельефа извилин. У некоторых пациентов при биохимическом исследовании обнаруживается гиперлактатемия и гиперглицинемия [52].

Гипофосфатазия (ГФ) вызывается мутациями в гене, кодирующем тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ТНЩФ). ТНЩФ экспрессирована в печени и почках, в зубной и костной ткани. В число субстратов фермента входят неорганический пирофосфат, фосфоэтанолламин (ФЭА), и пиридоксаль-5'-фосфат (ПЛФ)/витамин B6. ТНЩФ играет важную роль как в минерализации, так и в росте и развитии костей и зубов. Соответственно, гипофосфатазия может привести к гипоминерализации с последующей деформацией конечностей, а в некоторых случаях и к почти полному отсутствию у пациента костей и черепа, дыхательной недостаточности и развитию эпилептических приступов из-за недостаточности витамина B6. В число иных симптомов входят: гиперкальциемический криз, рахит, краниосиностоз, одонтогипофосфатазия, замедление прибавки в весе и замедление роста. Часто случаются переломы, проявляющиеся такими симптомами, как усталость и хроническая боль. Основные признаки гипофосфатазии – повышенные уровни кальция, сниженная концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ), а также повышенные уровни ПЛФ и фосфоэтанолламина (ФЭА). Основу терапии составляет подкожное введение действующей на костную ткань рекомбинантной формы ТНЩФ (асфотаза альфа), специфически предназначенной для осуществления реакций в минерализованных тканях [53].

Подробная сводка заболеваний, подлежащих рассмотрению при дифференциальной диагностике пиридоксин-зависимой эпилепсии, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Заболевания, приводящие к развитию B6-зависимых/купируемых эпилепсий [1,15,17,30,31,32,50,51,52,53].

Болезнь/Ген. дефект	ПЗЭ (недост. АТQ)	ПЛФ-зависимая эпилептическая энцефалопатия (недост. ПНФО)	Гипофосфатазия (недост. ТНЩФ)	Семейная гиперфосфатазия (недост. PIGV)	Гиперпролинемия типа 2 (недост. P5CD)
Ген (локус)	ALDH7A1 (5q23.2)	PNPO (17q.21.32)	ALPL (1p36.1–34)	PVIG (1p.36.11), PIGO (9p13.3), PGAP2 (11p15.4)	P5CDH (1p36.13)
Клин. картина	Неонатальная/младенческая эпилепт. энцефалопатия	Неонатальная эпилепт. энцефалопатия	Остеомаляция, гиперкальциемия, гипофосфатемия, при тяжелых формах также	ЗР/УО, эпилепт. приступы, дисморфические черты лица, брахителефалангия	Задержка развития, умственная отсталость, эпилепт. приступы, легковыраженная

			неонатальная эпилепт. энцефалопатия		атаксия
Диагностика/биомаркеры	М-AASA, П-Пип, П-AASA, П-P6C	Ванилиллактат в моче; ГВК, HIAA, треонин и глицин в СМЖ	↓ П-ЩФ, ↑ П-ПЛФ, ↑ М-фосфатидилэтаноламин	↑ П-ЩФ	P-пролин, М-P5C
Терапия	Пиридоксин	Пиридоксальфосфат	Пиридоксин	Пиридоксин	Пиридоксин
Исход терапии	(Почти) полный контроль приступов, ЗР/УО	Ослабление приступов, тяжелая задержка развития	Контроль приступов, (летальная) костная патология	Контроль приступов	Непрогресс. ЗР/УО, редкие приступы

ЩФ = щелочная фосфатаза; АТQ = антиквитин; СМЖ = спинномозговая жидкость; ЗР/УО = задержка развития/умственная отсталость; HIAA = гидроксипиридоксальная кислота; ГВК = гомованилиновая кислота; П-AASA = альфа-аминоадипиновый полуальдегид плазмы крови; PIGV = белок класса 5 биосинтеза фосфатидилинозитолгликанового якоря; ПЛФ = пиридоксальфосфат; ПНФО = пиридокс(ам)ин-фосфатоксидаза; П-Пип = пиперидиновая кислота плазмы крови; P5C = пирролин-5-карбоксилат; P5CD = Δ1-пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназа; П-P6C = Δ1-пиперидеин-6-карбоксилат плазмы крови; ТНЩФ = тканенеспецифическая щелочная фосфатаза; М-AASA = альфа-аминоадипиновый полуальдегид мочи.

6. Терапия

Эффективная терапия ПЗЭ требует пожизненной фармакологической супплементации пиридоксина. Терапия обеспечивает контроль эпилептических приступов; вместе с тем примерно у 75% пациентов наблюдается задержка развития и умственная отсталость, несмотря на применение витамина B6. В связи с этим в схему терапии были внесены дополнения [13].

Супплементация пиридоксина остается терапевтическим методом первой линии при пиридоксин-зависимой эпилепсии. Редкость заболевания делает невозможным проведение контролируемых исследований, которые критически важны для оценки оптимальной дозы препарата [49]. В новейших руководствах рекомендуются следующие дозировки:

- Новорожденные – 100 мг/сутки;
- Младенцы – 30 мг/кг/сутки (максимальная доза - 300 мг/сутки);
- Взрослые – 200-500 мг/сутки [2].

Младенцам с острыми судорожными приступами показано введение одной (или более) доз по 100 мг пиридоксина внутривенно [15]. Этот специфический сценарий начала терапии связан с повышенным риском развития апноэ; в связи с этим препарат следует вводить в контролируемой обстановке, в которой должны быть доступны средства респираторной поддержки и, если это возможно, оборудование для ЭЭГ [17]. У некоторых пациентов с ПЗЭ при заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой, могут наблюдаться прорывные эпилептические приступы. В первые три дня после начала такого заболевания доза пиридоксина может быть удвоена [2].

Применение пиридоксина в избыточной дозировке может привести к поражению периферической нервной системы и развитию обратимой сенсорной нейропатии [49,54]. Следовательно, все пациенты, получающие супплементацию данным витамином, должны проходить клинический скрининг на наличие нейропатии. Скрининг включает в себя электродиагностику, которая назначается при возникновении подозрений на наличие нейропатии, либо один раз в 1-2 года пациентам, получающим высокие дозы пиридоксина (>500 мг/сутки) [2].

Было показано, что пренатальная супплементация пиридоксина в случае, если у плода имелся риск развития заболевания (при этом в ходе беременности не производилась постановка

диагноза) или в случае, если диагноз ПЗЭ был подтвержден, была эффективна в предотвращении развития приступов, а в некоторых случаях (миссенс-мутации в гене E399Q) приводила к удовлетворительному дальнейшему развитию пациента [55]. Согласно руководствам, рекомендованная доза при беременности составляет 100 мг [2] – такая же доза используется в лечении рвоты беременных. Терапию следует начинать на ранней стадии беременности. Генетическое тестирование должно осуществляться на 11-й или 12-й неделе гестационного срока, и, если наличие мутаций в гене ATQ было исключено, терапия должна быть прекращена. При таком ведении терапии не сообщалось о развитии побочных эффектов у плода [17].

Если пиридоксин не удалось прервать первый острый эпилептический статус у пациента с подозрением на пиридоксин-зависимые приступы, следует применить пиридоксальфосфат. Отсутствие ответа на пиридоксин обычно наблюдается при недостаточности ПНФО (пиридокс(ам)инфосфатоксидазы), однако такое может случаться и при идиопатической эпилепсии [56,57,58]. Рекомендованная доза составляет 30 мг/кг/сутки [2]. Следует отметить, что высокие дозировки ПЛФ могут приводить к нарушению работы печени и развитию судорог [15].

При неполном терапевтическом ответе на пиридоксин или при развитии прорывных приступов следует применить фолиевую кислоту. Механизм, лежащий в основе терапевтического эффекта, неизвестен. *Фолиевая* кислота, напротив, способна привести к усугублению приступов при использовании в больших дозах [17]. Рекомендованная дозировка фолиевой кислоты: 3-5 мг/кг/сутки [2].

Недостаточность антиквитина (AQT) приводит к накоплению промежуточных продуктов, порождаемых нарушением катаболизма лизина, таких, как альфа-аминоадипиновый полуальдегид (α -AASA), пипекотиновая кислота, и Δ 1-пиперидеин-6-карбоксилат (P6C). Хотя супплементация пиридоксин в большинстве случаев эффективна в предотвращении эпилептических приступов, концентрация промежуточных продуктов катаболизма лизина продолжает оставаться повышенной на всем протяжении терапии [14]. Предполагается, что эти промежуточные продукты могут приводить к развитию нарушений у пациентов, получающих терапию при ПЗЭ. Было показано, что диета с ограничением лизина, в отличие от терапии пиридоксин, эффективно снижает концентрацию производных лизина и может способствовать улучшению работы мозга [15]. Вместе с тем из группы численностью 27 пациентов информация о неврологических исходах на фоне терапии с ограничением лизина была представлена только в отношении 10 из них. Следовательно, эту терапию можно использовать только в качестве добавочной терапии пациентов, получающих супплементацию пиридоксин. Важно отметить, что уровни лизина в плазме следует поддерживать в нижней части диапазона возрастной нормы [2].

Для ежедневного контроля за потреблением белка пациентам с ПЗЭ рекомендуется употреблять в пищу аминокислотные смеси, не содержащие лизина. В продаже имеется множество смесей, зарегистрированных для применения при глутарацидурии I типа (GA-1). Причиной заболевания является недостаточность или отсутствие функционального фермента глутарил-КоА-дегидрогеназы (ГКДГ) - это приводит к накоплению побочных продуктов распада триптофана [11]. Как следствие, эти виды смесей содержат малые количества триптофана, и употребление смесей без дополнительной супплементации этой аминокислотой может вызвать симптомы её недостаточности. Если смеси недоступны, либо у пациента имеется непереносимость к ним, можно прибегнуть к диете с ограничением природного белка [17].

Аргинин соревнуется с лизином за связывание с транспортером катионных аминокислот 1 (CAT1), присутствующим на клетках гематоэнцефалического барьера, а также за связывание с митохондриальными переносчиками орнитина (ORNT1, ORNT2), присутствующими на митохондриальных мембранах. В связи с этим было выдвинуто предположение, что применением фармакологических доз аргинина можно снизить избыточный приток лизина через гематоэнцефалический барьер, и, как следствие, снизить концентрацию промежуточных продуктов распада лизина в спинномозговой жидкости [15]. Исследования показали, что супплементация аргинином и пиридоксин, даже в отсутствие диеты с ограничением лизина,

приводит к общему улучшению состояния пациентов, а также их двигательных и вербальных функций [59]. Рекомендуемый размер начальной дозы аргинина, согласно руководствам, составляет 200 мг/сутки, в качестве монотерапии либо в комбинации с диетой с ограничением лизина [2].

В таблице 3 дана краткая сводка по терапии пиридоксин-зависимой эпилепсии (недостаточности антиквитина).

Таблица 3. Препараты, используемые для терапии пиридоксин-зависимой эпилепсии [2,17].

Препарат	Способ введения	Дозировка	Показания	Мониторинг	Побочные эффекты
Пиридоксин	в/в	100 мг, однократная доза	Для прерывания первого эпилептического статуса или длительной серии прорывных приступов	ЭЭГ, при наличии	Может привести к остановке дыхания. Применять при доступности респираторной поддержки
Пиридоксин	Оральный/энтеральный	15–30 мг/кг/сутки Разделить на максимум три приема До 300 мг/сутки у новорожд. и 500 мг/сутки у взрослых	Длительная терапия	Клинические и электрофизиол. признаки нейропатии	Продолжение терапии дозами, превышающими указанный диапазон, допустимо только в случаях, когда без этого невозможно установить эффективный контроль над приступами
Пиридоксин	Пренатальный (мать)	100 мг/сутки	Профилактика внутриутробных эпилептических приступов и необратимых повреждений мозга. Терапия - с ранней стадии беременности и до конца беременности в случае пренатально установленного диагноза либо если пренатальной диагностики не осуществлялось	После родов необходим мониторинг для выявления судорог и энцефалопатии в условиях отделения реанимации новорожденных/отделения патологии новорожденных. При судорогах у новорожденных рассмотрите возможность в/в введения пиридоксина	Сразу после родов возобновите супплементацию пиридоксином 30 мг/кг/сутки орально/энтерально, а также немедленно начните биохимические и молекулярно-генет. исследования для подтверждения либо исключения недостаточности АТQ
Пиридоксаль фосфат	Оральный/энтеральный	30 мг/кг/сутки с разделением максимум на три приема	Прерывание первого эпилепт. статуса: дополнительно к пиридоксину в/в, если его введение не позволило поставить судороги под контроль.	Такой же, как и при назначении пиридоксина (ЭЭГ при доступности)	Такие же, как и у пиридоксина

			Длительная терапия: Как альтернатива пиридоксину		
Фолиновая кислота	Оральный/энтеральный	3–5 мг/кг/сутки с разделением максимум на 3 приема	Дополн. терапия при невозм. контролировать приступы пиридоксином или ПЛФ	Специальный мониторинг не нужен	Нет

Сокращения: в/в = внутривенное введение

7. Заключение

Ввиду значительной фенотипической гетерогенности пациентов, а также ограниченной осведомленности врачей о недостаточности альфа-аминоадипиновой полуальдегид-дегидрогеназы (и особенно антиквитина) как о редкой, но потенциально поддающейся коррекции причине развития эпилепсии, диагностика может вызывать затруднения. Учитывая редкость заболевания, число качественных исследований с использованием репрезентативной выборки невелико, и, как следствие, доступные данные ограничены. Поскольку осуществление проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в отношении редких заболеваний затруднено, исследователям и врачам из разных стран важно обмениваться своими идеями относительно симптоматики, диагностики и схем терапии пиридоксин-зависимой эпилепсии. Однозначно важной задачей является осуществление многоцентровых исследований, поскольку это позволит оценить методику терапии и её результаты. Можно создать схему лечения, облегчающую процесс принятия решений и улучшающую предоставление терапии пациентам с ПЗЭ-ALDH7A1 на унифицированных началах. Чем больше нам удастся узнать, тем легче будет диагностировать пациентов и внедрять адекватные методы терапии, снижающие риск последующих повреждений; появится возможность улучшить прогноз заболевания и повысить качество жизни больных, в основном за счет поддержания оптимальных неврологических показателей.

Вклад авторов

Разработка концепции - автор J.P. Методология - авторы К.К., М.П., Р.П. и J.P. Программное обеспечение - К.К., М.П., Р.П. и J.P. Валидация - К.К., М.П., Р.П. и J.P. Формальный анализ - J.P. Исследование - К.К., М.П., Р.П. и J.P. Предоставление ресурсов - К.К., М.П., Р.П. и J.P. Курирование данных - К.К., М.П., Р.П. и J.P. Написание статьи: исходный черновик был написан авторами К.К., М.П., Р.П. и J.P. Написание: проверка и редактирование осуществлены авторами К.К., М.П., Р.П. и J.P. Визуализация - К.К., М.П., Р.П. и J.P. Контроль - J.P. Управление проектом - J.P. Получение финансирования - J.P. Все авторы ознакомились с опубликованной версией рукописи и одобрили её.

Финансирование

Внешнего финансирования не потребовалось.

Конфликты интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. Van Karnebeek C.D., Tiebout S.A., Niermeijer J., Poll-The B.T., Ghani A., Coughlin C.R., 2nd, Van Hove J.L., Richter J.W., Christen H.J., Gallagher R., et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding

- Clinical Spectrum. *Pediatr. Neurol.* 2016;59:6–12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Coughlin C.R., 2nd, Tseng L.A., Abdenur J.E., Ashmore C., Boemer F., Bok L.A., Boyer M., Buhas D., Clayton P.T., Das A., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J. Inher. Metab. Dis.* 2021;44:178–192. doi: 10.1002/jimd.12332. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 3. Gospe S.M., Jr. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang. Gung. Med. J.* 2010;33:1–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 4. Alexopoulos A., Lachhwani D.K., Gupta A., Kotagal P., Harrison A.M. Resective surgery to treat refractory status epilepticus in children with focal epileptogenesis. *Neurology.* 2005;64:567–570. doi: 10.1212/01.WNL.0000150580.40019.63. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 5. Rai S., Drislane F.W. Treatment of Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus. *Neurotherapeutics.* 2018;15:697–712. doi: 10.1007/s13311-018-0640-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 6. Vasquez A., Farias-Moeller R., Tatum W. Pediatric Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus. *Seizure.* 2019;68:62–71. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 7. Hrnčić D., Rašić-Marković A., Djurić D., Šušić V., Stanojlović O. The Role of Nitric Oxide in Convulsions Induced by Lindane in Rats. *Food Chem. Toxicol.* 2011;49:947–954. doi: 10.1016/j.fct.2010.12.019. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 8. Hrnčić D., Rasić-Marković A., Susić V., Djurić D., Stanojlović O. Influence of NR2B-selective NMDA antagonist on lindane-induced seizures in rats. *Pharmacology.* 2009;84:234–239. doi: 10.1159/000238055. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 9. Wang X., He X., Li T., Shu Y., Qi S., Luan G. Anti-Epileptic Effect of Ifenprodil on Neocortical Pyramidal Neurons in Patients with Malformations of Cortical Development. *Exp. Ther. Med.* 2017;14:5757–5766. doi: 10.3892/etm.2017.5311. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 10. Mills P.B., Footitt E.J., Mills K.A., Tuschl K., Aylett S., Varadkar S., Hemingway C., Marlow N., Rennie J., Baxter P., et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency) *Brain.* 2010;133:2148–2159. doi: 10.1093/brain/awq143. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 11. Kaur S., Pappas K. Genetic Etiologies of Neonatal Seizures. *Neoreviews.* 2020;21:663–672. doi: 10.1542/neo.21-10-e663. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Van Karnebeek C.D., Hartmann H., Jaggumantri S., Bok L.A., Cheng B., Connolly M., Coughlin C.R., 2nd, Das A.M., Gospe S.M., Jr., Jakobs C., et al. Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: First evidence and future trials. *Mol. Genet. Metab.* 2012;107:335–344. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 13. Coughlin C.R., 2nd, van Karnebeek C.D., Al-Hertani W., Shuen A.Y., Jaggumantri S., Jack R.M., Gaughan S., Burns C., Mirsky D.M., Gallagher R.C., et al. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome. *Mol. Genet. Metab.* 2015;116:35–43. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.05.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 14. Van Karnebeek C.D., Stockler-Ipsiroglu S., Jaggumantri S., Assmann B., Baxter P., Buhas D., Bok L.A., Cheng B., Coughlin C.R., 2nd, Das A.M., et al. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Rep.* 2014;15:1–11. doi: 10.1007/8904_2014_296. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 15. Van Karnebeek C.D., Jaggumantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015;17:335. doi: 10.1007/s11940-014-0335-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Mills P.B., Struys E., Jakobs C., Plecko B., Baxter P., Baumgartner M., Willemsen M.A., Omran H., Tacke U., Uhlenberg B., et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat. Med.* 2006;12:307–309. doi: 10.1038/nm1366. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Stockler S., Plecko B., Gospe S.M., Jr., Coulter-Mackie M., Connolly M., van Karnebeek C., Mercimek-Mahmutoglu S., Hartmann H., Scharer G., Struijs E., et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol. Genet. Metab.* 2011;104:48–60. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.05.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Coughlin C.R., 2nd, Swanson M.A., Spector E., Meeks N., Kronquist K.E., Aslamy M., Wempe M.F., van Karnebeek C., Gospe S.M., Jr., Aziz V.G., et al. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: A common epileptic encephalopathy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42:353–361. doi: 10.1002/jimd.12045. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Scharer G., Brocker C., Vasiliou V., Creadon-Swindell G., Gallagher R.C., Spector E., Van Hove J.L. The genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy due to mutations in ALDH7A1. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33:571–581. doi: 10.1007/s10545-010-9187-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Plecko B., Paul K., Paschke E., Stoeckler-Ipsiroglu S., Struys E., Jakobs C., Hartmann H., Luecke T., di Capua M., Korenke C., et al. Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epilepsy and mutations of the antiquitin (ALDH7A1) gene. *Hum. Mutat.* 2007;28:19–26. doi: 10.1002/humu.20433. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Salomons G.S., Bok L.A., Struys E.A., Pope L.L., Darmin P.S., Mills P.B., Clayton P.T., Willemsen M.A., Jakobs C. An intriguing “silent” mutation and a founder effect in antiquitin (ALDH7A1) *Ann. Neurol.* 2007;62:414–418. doi: 10.1002/ana.21206. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Mefford H.C., Zemel M., Geraghty E., Cook J., Clayton P.T., Paul K., Plecko B., Mills P.B., Nordli D.R., Jr., Gospe S.M., Jr. Intragenic deletions of ALDH7A1 in pyridoxine-dependent epilepsy caused by Alu-Alu recombination. *Neurology.* 2015;85:756–762. doi: 10.1212/WNL.0000000000001883. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Willemsen M.A., Mavinkurve-Groothuis A.M., Wevers R.A., Rotteveel J.J., Jakobs C. Pípecolic acid: A diagnostic marker in pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann. Neurol.* 2005;58:653. doi: 10.1002/ana.20610. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Plecko B., Hikel C., Korenke G.C., Schmitt B., Baumgartner M., Baumeister F., Jakobs C., Struys E., Erwa W., Stöckler-Ipsiroglu S. Pípecolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics.* 2005;36:200–205. doi: 10.1055/s-2005-865727. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Struys E.A., Jakobs C. Alpha-aminoadipic semialdehyde is the biomarker for pyridoxine dependent epilepsy caused by alpha-aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2007;91:405. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.04.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Bok L.A., Struys E., Willemsen M.A., Been J.V., Jakobs C. Pyridoxine-Dependent seizures in Dutch patients: Diagnosis by elevated urinary alpha-aminoadipic semialdehyde levels. *Arch. Dis. Child.* 2007;92:687–689. doi: 10.1136/adc.2006.103192. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Struys E.A., Bok L.A., Emal D., Houterman S., Willemsen M.A., Jakobs C. The measurement of urinary Δ^1 -piperidine-6-carboxylate, the alter ego of α -aminoadipic semialdehyde, in Antiquitin deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012;35:909–916. doi: 10.1007/s10545-011-9443-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Percudani R., Peracchi A. A genomic overview of pyridoxal-phosphate-dependent enzymes. *EMBO Rep.* 2003;4:850–854. doi: 10.1038/sj.embor.embor914. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Bok L.A., Halbertsma F.J., Houterman S., Wevers R.A., Vreeswijk C., Jakobs C., Struys E., Van Der Hoeven J.H., Sival D.A., Willemsen M.A. Long-Term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev.*

Med. Child. Neurol. 2012;54:849–854. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04347.x. [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Horn D., Schottmann G., Meinecke P. Hyperphosphatasia with mental retardation, brachytelephalangy, and a distinct facial gestalt: Delineation of a recognizable syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2010;53:85–88. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.01.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Thompson M.D., Nezarati M.M., Gillessen-Kaesbach G., Meinecke P., Mendoza-Londono R., Mornet E., Brun-Heath I., Squarcioni C.P., Legeai-Mallet L., Munnich A., et al. Hyperphosphatasia with seizures, neurologic deficit, and characteristic facial features: Five new patients with Mabry syndrome [published correction appears in *Am J Med Genet A.* 2011 May;155A(5):1215. Mendoza, Roberto [corrected to Mendoza-Londono, Roberto]] *Am. J. Med. Genet. A.* 2010;152A:1661–1669. doi: 10.1002/ajmg.a.33438. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Krawitz P.M., Schweiger M.R., Rödelberger C., Marcelis C., Kölsch U., Meisel C., Stephani F., Kinoshita T., Murakami Y., Bauer S., et al. Identity-By-Descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat. Genet.* 2010;42:827–829. doi: 10.1038/ng.653. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Riikonen R., Mankinen K., Gaily E. Long-Term outcome in pyridoxine-responsive infantile epilepsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2015;19:647–651. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.08.001. [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Bennett C.L., Chen Y., Hahn S., Glass I.A., Gospe S.M., Jr. Prevalence of ALDH7A1 mutations in 18 North American pyridoxine-dependent seizure (PDS) patients. *Epilepsia.* 2009;50:1167–1175. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01816.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

35. Kabakus N., Aydin M., Ugur S.A., Durukan M., Tolun A. Very-Late-Onset pyridoxine-dependent seizures not linking to the known 5q31 locus. *Pediatr. Int.* 2008;50:703–705. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02712.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Bennett C.L., Huynh H.M., Chance P.F., Glass I.A., Gospe S.M., Jr. Genetic heterogeneity for autosomal recessive pyridoxine-dependent seizures. *Neurogenetics.* 2005;6:143–149. doi: 10.1007/s10048-005-0221-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Osman C., Foulds N., Hunt D., Jade Edwards C., Prevett M. Diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy in an adult presenting with recurrent status epilepticus. *Epilepsia.* 2020;61:e1–e6. doi: 10.1111/epi.16408. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Bass N.E., Wyllie E., Cohen B., Joseph S.A. Pyridoxine-Dependent epilepsy: The need for repeated pyridoxine trials and the risk of severe electrocerebral suppression with intravenous pyridoxine infusion. *J. Child. Neurol.* 1996;11:422–424. doi: 10.1177/088307389601100519. [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Grillo E., da Silva R.J., Barbato J.H., Jr. Pyridoxine-Dependent seizures responding to extremely low-dose pyridoxine. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2001;43:413–415. doi: 10.1017/S0012162201000767. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Mercimek-Mahmutoglu S., Horvath G.A., Coulter-Mackie M., Nelson T., Waters P.J., Sargent M., Struys E., Jakobs C., Stockler-Ipsiroglu S., Connolly M.B. Profound neonatal hypoglycemia and lactic acidosis caused by pyridoxine-dependent epilepsy. *Pediatrics.* 2012;129:e1368–e1372. doi: 10.1542/peds.2011-0123. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Bok L.A., Maurits N.M., Willemsen M.A., Jakobs C., Teune L.K., Poll-The B.T., de Coo I.F., Toet M.C., Hagebeuk E.E., Brouwer O.F., et al. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51:2406–2411. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02747.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Mercimek-Mahmutoglu S., Donner E.J., Siriwardena K. Normal plasma pipercolic acid level in pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 mutations. *Mol. Genet. Metab.* 2013;110:197. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.04.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Wempe M.F., Kumar A., Kumar V., Choi Y.J., Swanson M.A., Friederich M.W., Hyland K., Yue W.W., Van Hove J., Coughlin C.R., 2nd Identification of a novel biomarker for pyridoxine-dependent

epilepsy: Implications for newborn screening. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42:565–574. doi: 10.1002/jimd.12059. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Kuhara T., Akiyama T., Ohse M., Koike T., Shibasaki J., Imai K., Cooper A.L. Identification of new biomarkers of pyridoxine-dependent epilepsy by GC/MS-based urine metabolomics. *Anal. Biochem.* 2020;604:113739. doi: 10.1016/j.ab.2020.113739. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Jiao X., Xue J., Gong P., Wu Y., Zhang Y., Jiang Y., Yang Z. Clinical and Genetic Features in Pyridoxine-Dependent Epilepsy: A Chinese Cohort Study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2020;62:315–321. doi: 10.1111/dmcn.14385. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Navarro-Abia V., Soriano-Ramos M., Núñez-Enamorado N., Camacho-Salas A., Martínez-de Aragón A., Martín-Hernández E., Simón-de Las Heras R. Hydrocephalus in Pyridoxine-Dependent Epilepsy: New Case and Literature Review. *Brain Dev.* 2018;40:348–352. doi: 10.1016/j.braindev.2017.12.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Mercimek-Mahmutoglu S., Sidky S., Hyland K., Patel J., Donner E.J., Logan W., Mendoza-Londono R., Moharir M., Raiman J., Schulze A., et al. Prevalence of inherited neurotransmitter disorders in patients with movement disorders and epilepsy: A retrospective cohort study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015;10:12. doi: 10.1186/s13023-015-0234-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

48. Van Karnebeek C., Sayson B., Lee J., Tseng L.A., Blau N., Horvath G.A., Ferreira C.R. Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Front. Neurol.* 2018;9:1016. doi: 10.3389/fneur.2018.01016. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

49. Gospe S.M., Jr. Pyridoxine-Dependent Epilepsy—ALDH7A1. 2001 Dec 7 [updated 2021 Jul 29] In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. *GeneReviews*[®] [Internet] University of Washington; Seattle, WA, USA: 2021. [[Google Scholar](#)]

50. Thompson M.D., Killoran A., Percy M.E., Nezarati M., Cole D.E., Hwang P.A. Hyperphosphatasia with neurologic deficit: A pyridoxine-responsive seizure disorder? *Pediatr. Neurol.* 2006;34:303–307. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.020. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

51. Alghamdi M., Bashiri F.A., Abdelhakim M., Adly N., Jamjoom D.Z., Sumaily K.M., Alghanem B., Arold S.T. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. *Clin. Genet.* 2021;99:99–110. doi: 10.1111/cge.13843. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

52. Johnstone D.L., Al-Shekaili H.H., Tarailo-Graovac M., Wolf N.I., Ivy A.S., Demarest S., Roussel Y., Ciapaite J., van Roermund C., Kernohan K.D., et al. PLPHP deficiency: Clinical, genetic, biochemical, and mechanistic insights. *Brain.* 2019;142:542–559. doi: 10.1093/brain/awy346. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

53. Salles J.P. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *Clin. Biochem. Rev.* 2020;41:13–27. doi: 10.33176/AACB-19-00031. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Rankin P.M., Harrison S., Chong W.K., Boyd S., Aylett S.E. Pyridoxine-dependent seizures: A family phenotype that leads to severe cognitive deficits, regardless of treatment regime. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2007;49:300–305. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00300.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

55. Bok L.A., Been J.V., Struys E.A., Jakobs C., Rijper E.A., Willemsen M.A. Antenatal treatment in two Dutch families with pyridoxine-dependent seizures. *Eur. J. Pediatr.* 2010;169:297–303. doi: 10.1007/s00431-009-1020-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Hoffmann G.F., Schmitt B., Windfuhr M., Wagner N., Strehl H., Bagci S., Franz A.R., Mills P.B., Clayton P.T., Baumgartner M.R., et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30:96–99. doi: 10.1007/s10545-006-0508-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Bagci S., Zschocke J., Hoffmann G.F., Bast T., Klepper J., Müller A., Heep A., Bartmann P., Franz A.R. Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2008;93:F151–F152. doi: 10.1136/adc.2006.115162. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Wang H.S., Kuo M.F., Chou M.L., Hung P.C., Lin K.L., Hsieh M.Y., Chang M.Y. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch. Dis. Child.* 2005;90:512–515. doi: 10.1136/adc.2003.045963. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Mercimek-Mahmutoglu S., Cordeiro D., Cruz V., Hyland K., Struys E.A., Kyriakopoulou L., Mamak E. Novel therapy for pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 genetic defect: L-Arginine supplementation alternative to lysine-restricted diet. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2014;18:741–746. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.07.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]