

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-62-67>

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – заболевание под «масками» церебрального паралича и эпилепсии

Н.В. Чебаненко*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1***Контакты:** Наталья Владимировна Чебаненко nataqwe@yandex.ru

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) является редким аутосомно-рецессивным нейрометаболическим заболеванием, приводящим к тяжелому комбинированному дефициту серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина. Оно манифестирует уже в раннем детском возрасте такими неспецифическими клиническими симптомами, как гипотония, двигательные расстройства (окулогирный криз, дистония, гипокинезия), задержка развития и вегетативные симптомы.

В настоящее время определены критерии диагностики дефицита AADC, а также возможные опции коррекции состояния пациентов. Однако зачастую неспецифичность симптомов приводит к существенной задержке в установлении диагноза или вовсе неверному диагностированию заболевания. Выявление пациентов с дефицитом AADC позволит улучшить их качество жизни благодаря возможному посиндромальному лечению, облегчить уход за ними и продлить жизнь. В отсутствие правильного диагноза дети с дефицитом AADC длительное время могут наблюдаться с диагнозом детского церебрального паралича или эпилепсии и получать терапию, которая не имеет лечебного эффекта либо может приводить к ухудшению симптомов основного заболевания.

Ключевые слова: дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, нейромедиатор, дофамин, серотонин, церебральный паралич, эпилепсия

Для цитирования: Чебаненко Н.В. Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – заболевание под «масками» церебрального паралича и эпилепсии. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):62–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-62-67>

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency – disease under the masks of cerebral palsy and epilepsy

N.V. Chebanenko*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia***Contacts:** Natalya Vladimirovna Chebanenko nataqwe@yandex.ru

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is a rare autosomal recessive neurometabolic disorder that leads to a severe combined deficiency of serotonin, dopamine, norepinephrine and epinephrine. The disease manifests in early childhood with nonspecific symptoms such as hypotension, movement disorders (oculogyric crisis, dystonia, hypokinesia), developmental delay and vegetative symptoms.

Currently, diagnostic criteria for this disease have been determined, as well as possible options for correcting the patient's condition. However, often, the no specificity of AADC deficiency symptoms leads to a significant delay in diagnosis or even misdiagnosis in patients with AADC deficiency. Identification of patients with AADC deficiency will improve their quality of life due to possible syndromic treatment, facilitate their care and prolong life. In the absence of a correct diagnosis, children with AADC deficiency may be observed for a long time with diagnoses such as cerebral palsy or epilepsy and receive therapy that has no therapeutic effect or may lead to a worsening of the symptoms of the underlying disease.

Keywords: aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, neurotransmitter, dopamine, serotonin, cerebral palsy, epilepsy

For citation: Chebanenko N.V. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency – disease under the masks of cerebral palsy and epilepsy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):62–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-62-67>

Введение

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) – редкое моногенное аутосомно-рецессивное нейрометаболическое заболевание, приводящее к тяжелому сочетанному дефициту серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина (OMIM: 608643; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: E70.0) [1].

Распространенность дефицита AADC до сих пор точно не установлена и варьирует в зависимости от популяции. По данным разных источников, заболевание может встречаться с частотой от 1:32 000 на Тайване, от 1:42 000 до 1:190 000 в США и 1:116 000 в странах Европейского союза [1–3]. Результаты пилотных исследований скрининга новорожденных в Европе показали, что частота встречаемости дефицита AADC там существенно ниже и может составлять 1 случай на 500 тыс. живых новорожденных [4, 5]. В азиатских странах (особенно на Тайване) отмечается более высокая распространенность, по-видимому, вследствие эффекта основателя [6].

История заболевания

В 1990 г. K. Hyland and P. Clayton впервые описали монозиготных близнецов мужского пола, у которых с 2 мес отмечались тяжелая мышечная гипотония, отставание в развитии, раздражительность, окулогирные кризы, хореоатетойдные движения, цианоз, а впоследствии присоединились ортостатическая гипотензия и нарушение терморегуляции [6, 7]. У детей были понижены концентрации гомованилиновой кислоты (HVA) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), норадреналина в плазме крови и серотонина в цельной крови при повышенных уровнях L-допы, 5-гидрокситриптофана (5-НТР) в моче и 3-О-метилдопы (3-ОМД) в плазме крови [2]. В настоящее время в литературе описано около 350 подтвержденных случаев дефицита AADC [8].

Ген DDC

Ген *DDC* (7p12.2–p12.1, chr7[hg19]: 50526134–50633154) является высококонсервативным, содержит 15 экзонов и располагается на коротком плече 7-й хромосомы (7p12.1–12.3) [2, 9]. У человека ген *DDC* экспрессируется в основном в головном мозге, симпатических ганглиях, коре надпочечников, печени. *DDC* кодирует AADC, которая является одним из ключевых ферментов в синтезе дофамина, серотонина, адреналина и норадреналина [2, 3]. Число найденных патогенных вариантов гена *DDC* постоянно увеличивается и к настоящему времени насчитывает 82. В подавляющем большинстве

это гомозиготные варианты, редко – сложные гетерозиготные мутации, а вариант IVS6+4A>T/c.714+4A>T является наиболее распространенным [1, 2, 9]. При этом четкой взаимосвязи между тяжестью течения дефицита AADC и конкретными известными патогенными вариантами не установлено [2]. В основном любой патогенный вариант ведет к тяжелой форме заболевания, но есть мутации, которые делают фермент особо чувствительным к каким-либо веществам, например к пиридоксину [10]. Гендерных различий в течении заболевания не наблюдается [1].

Патогенез и клиническая картина заболевания

Фермент AADC катализирует последний этап биосинтеза моноаминовых нейротрансмиттеров дофамина и серотонина. Дофамин является предшественником синтеза адреналина и норадреналина. Таким образом, клинические особенности дефицита AADC обусловлены тяжелым сочетанным дефицитом дофамина, серотонина, адреналина и норадреналина [11]. Дефицит дофамина приводит к двигательным расстройствам в виде гипотонии, дистонии, гипо- или брадикинезии и окулогирным кризам, может влиять на когнитивные функции, а также эмоциональное состояние ребенка. Снижение уровней адреналина и норадреналина приводит к вегетативной дисфункции: влияет на настроение, внимание, нормальный сон, а также является причиной птоза, заложенности носа, гипергидроза, гиперсаливации, проблем с желудочно-кишечным трактом (диарея или запор). Изменение концентрации серотонина ведет к поведенческим нарушениям, раздражительности и чрезмерной плаксивости, нарушениям сна и памяти [1, 2, 11].

Одной из наиболее ярких особенностей дефицита AADC является широкий спектр клинических проявлений, наблюдаемых и описанных в литературе. Вследствие неспецифичности симптомов отмечается существенное отставание в установлении диагноза от момента дебюта заболевания. Так, по данным литературы, первые проявления дефицита AADC приходятся на ранний детский возраст, в среднем на 2,5 мес, а срок установления диагноза составляет 3,5 года (с диапазоном от 2 мес до 23 лет) [1]. У пациентов с дефицитом AADC наиболее часто описываются такие двигательные расстройства, как гипокинезия, проксимальная гипо- или гипертония, окулогирные кризы, задержка моторного развития, дистония. Наблюдаются вегетативные нарушения в виде птоза (полуптоза), повышенной потливости, заложенности носа, нарушения сна (бессонница/гиперсомния), нарушений

пищеварения. Может отмечаться улучшение самочувствия после сна, флуктуации в течение дня. Также у пациентов с дефицитом AADC могут присутствовать эпилептические судороги [1, 2, 12]. Помимо этого в течение первых лет жизни могут наблюдаться эпизоды гипогликемии во время интеркуррентных заболеваний [1]. Поэтому при подозрении на дефицит AADC необходимо учитывать совокупность симптомов, лежащих в основе моноаминовых нейромедиаторных нарушений: окулогирные кризы, которые встречаются у большинства пациентов и появляются в раннем детском возрасте, двигательные нарушения (особенно дистонию) и вегетативные нарушения [12].

Большинство детей с дефицитом AADC не проходят основные этапы психомоторного развития до года. Они не удерживают голову, не сидят, не встают у опоры, не ходят и никогда не смогут этого сделать. Рост пациентов замедляется, многие перестают набирать массу после 1-го года жизни. Из-за обездвиженности часто присоединяются пневмонии и другие инфекционные осложнения [1, 2, 9].

Тяжесть течения дефицита AADC варьирует от легкой до крайне высокой степени, в 70 % случаев наблюдается тяжелое течение с выраженной инвалидностью: врожденная тяжелая гипотония, акинезия, генерализованная дистония, младенческий паркинсонизм, затяжные окулогирные кризы, тяжелая задержка моторного развития, нарушения развития речи, судороги и тяжелые когнитивные нарушения. Корреляция между существующими описанными вариантами гена *DDC*, вызывающими дефицит AADC, и тяжестью течения заболевания отсутствует, как и корреляция между уровнем AADC в плазме крови и степенью тяжести заболевания [1, 9].

Дифференциальная диагностика

Исходя из симптомокомплекса заболевания, дифференциальную диагностику дефицита AADC стоит проводить с детским церебральным параличом (ДЦП), эпилепсией, последствиями перинатального поражения головного мозга, внутриутробных инфекций, демиелинизирующими и другими наследственными нейродегенеративными и нейрометаболическими заболеваниями.

Дефицит AADC как «маска» ДЦП. Генерализованные дистонии, спастичность, акинезия, гипотония, задержка моторного и когнитивного развития, судороги — эти симптомы наблюдаются и при ДЦП, и при дефиците AADC. Как же нам не пропустить заболевание?

Детский церебральный паралич представляет собой гетерогенное состояние с точки зрения как этиологии, так и степени тяжести нарушений. При этом у ~20 % пациентов с ДЦП отсутствует этиологический диагноз [13]. ДЦП с невыявленной и недоказанной этиологией остается большой проблемой. Если в анамнезе отсутствуют факторы риска и внешние причины: не было черепно-мозговой травмы, инсульта, гипоксии, нет пороков головного мозга, и наблюдаются нормальные резуль-

таты нейровизуализации, то именно в данной подгруппе пациентов стоит заподозрить диагноз дефицита AADC. Кроме того, характерные клинические признаки, включая окулогирные кризы и циркадные изменения двигательных симптомов, улучшение самочувствия после сна, вегетативная дисфункция должны натолкнуть на прицельную диагностику дефицита AADC [1, 14, 15].

Детский церебральный паралич без выявленной этиологии — это состояние, которое проявляется клиническим синдромом, соответствующим церебральному параличу, при отсутствии задокументированных этиологических факторов и/или патологий нейровизуализации, соответствующих травме головного мозга или врожденной церебральной мальформации. Проведение нейровизуализирующих исследований, в частности магнитно-резонансной томографии, является стандартным методом дифференциальной диагностики для данной группы детей [1].

Признаки, которые побудить клинициста к поиску лежащего в основе двигательных расстройств нейрогенного дефекта дефицита AADC, включают (но не ограничиваются ими):

- нормальные (реже микроструктурные) результаты магнитно-резонансной томографии при визуализации или аномалии, изолированные в бледном шаре;
- тяжелые симптомы при отсутствии в анамнезе перинатальной травмы и внутриутробной инфекции;
- модель наследования семейных заболеваний: в родословной семьи имеются больные братья или сестры;
- кровное родство родителей;
- регресс моторного, когнитивного и речевого развития;
- прогрессирующее ухудшение очаговой неврологической симптоматики;
- изолированную мышечную гипотонию;
- ригидность тонуса (в отличие от спастичности) при осмотре врачом;
- необъяснимую параплегию [14, 16–18].

Дефицит AADC как «маска» эпилепсии. Окулогирные кризы и генерализованные пароксизмальные экстрапиримидные двигательные расстройства при дефиците AADC часто ошибочно интерпретируются как эпилептические припадки [1, 19].

По данным литературы, у пациентов с дефицитом AADC эпилептические приступы встречаются нечасто [20, 21]. Отклонения от нормы в показателях электроэнцефалограммы были зарегистрированы у 25 % пациентов ($n = 28$) с дефицитом AADC, хотя они часто описываются как неспецифические и возникают у пациентов без каких-либо признаков клинических судорог [20, 21].

Точная диагностика происхождения приступов — как эпилептических, так и неэпилептических — у пациентов с дефицитом AADC необходима для назначения правильного лечения [20, 21].

Эпилептические синдромы, возникающие у новорожденных и у младенцев до 2 лет, разнообразны. Если клиническая дифференциация припадков затруднена, единственным способом является запись видеоэлектроэнцефалографического мониторинга во время припадка и синхронизация приступа с эпилептическими разрядами на электроэнцефалограмме [20, 21].

Наибольшее клиническое подобие дефициту AADC имеют несколько эпилептических синдромов, дебютирующих на 1-м году жизни (см. таблицу).

Для многих из этих синдромов также характерны гипотония, акинезия, приступы закатывания глаз, как

при окулогирном кризе. В отличие от них, во время приступа при дефиците AADC на электроэнцефалограмме не будет эпилептиформных разрядов [20, 21].

Таким образом, тестирование на дефицит AADC необходимо тем пациентам с ДЦП и эпилепсией, у которых имеются мышечный гипотонус, генерализованные дистонии, окулогирные кризы, переменный экстрапирамидный тонус, задержка моторного развития, вегетативные симптомы, и у которых результаты нейровизуализации не соответствуют тяжести клинической картины двигательной недостаточности [1, 2, 14, 16–19].

Эпилептические синдромы, являющиеся «масками» дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот
Epileptic syndromes that are the masks of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

Эпилептический синдром Epileptic syndrome	Возраст дебюта Age of debut	Симптомы, общие с дефицитом AADC Symptoms common with AADC deficiency	Симптомы, отличающие синдром от дефицита AADC Symptoms distinguishing the syndrome from AADC deficiency
Пиридоксин-/пиридоксаль-фосфатзависимая энцефалопатия развития эпилептическая, обусловленная генетически детерминированным метаболическим нарушением пути деградации лизина Pyridoxine-/pyridoxal phosphate-dependent developmental epileptic encephalopathy, caused by a genetically determined metabolic disorder of the lysine degradation pathway	С периода новорожденности в 75 % случаев From the neonatal period in 75 % of cases	Движения глаз как при окулогирном кризе, гипотония, резистентность к противосудорожным препаратам, положительный эффект лечения от пиридоксин-/пиридоксаль-фосфата Eye movements as in oculogyric crisis, hypotension, resistance to anticonvulsants, positive effect of treatment with pyridoxine/pyridoxal phosphate	До начала лечения на ЭЭГ может выявляться паттерн «разряд–угнетение». В других случаях могут наблюдаться региональные или мультирегиональные разряды эпилептиформной активности на фоне замедления основной активности Before treatment, EEG may show discharge–suppression pattern. In other cases, regional or multiregional discharges of epileptiform activity may be observed against a background of slowing of the main activity
Синдром дефицита CDKL5, возникающий в результате мутаций в гене циклинзависимой киназы 5-го типа (CDKL5) CDKL5 deficiency disorder, occurring as a result of mutations in the cyclin-dependent kinase-like 5 gene (CDKL5)	1,5 мес 1.5 months	Гипотония, задержка психомоторного развития, тяжелая умственная отсталость, дистония и паркинсонизм, акинезия, резистентность к противосудорожным препаратам Hypotonia, psychomotor retardation, severe mental retardation, dystonia and parkinsonism, akinesia, resistance to anticonvulsants	Интериктальная эпилептиформная активность на ЭЭГ Interictal epileptiform activity on EEG
PCDH19-ассоциированная эпилепсия с серийными приступами PCDH19-related epilepsy with serial seizures	10 мес 10 months	Версия головы и глаз, аутизм Versive head and eye movements, autism	Болеют только девочки. Эпилептиформные разряды на ЭЭГ Affects only females. Epileptiform discharges on EEG
Недостаточность транспортера глюкозы 1-го типа (дефицит GLUT1) Glucose transporter type 1 (GLUT1) deficiency	2,5–6,0 мес 2.5–6.0 months	Быстрые разнонаправленные движения глаз с движениями головой, микроцефалия в 50 % случаев Fast multidirectional eye movements with head movements, microcephaly in 50 % of cases	Эпилептиформные разряды на ЭЭГ Epileptiform discharges on EEG

Примечание. AADC — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; ЭЭГ — электроэнцефалограмма.
Note. AADC — aromatic L-amino acid decarboxylase; EEG — electroencephalogram

Скрининг и лабораторная диагностика дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот

На скрининговое тестирование дефицита AADC необходимо направлять детей с окулогирными кризами, мышечным гипотонусом, экстрапиримидным гипертономусом, гипо- и/или брадикинезией, задержкой моторного, речевого и психического развития, у которых по результатам магнитно-резонансной томографии отсутствует патология (что несовместимо с перечисленными клиническими симптомами), а также детей с вегетативными симптомами, имеющих птоз, чрезмерное потоотделение, заложенность носа, частые перепады температуры тела [1, 2].

Определение 3-ОМД в сухом пятне крови многими авторами предлагается как скрининговый метод, в том числе для скрининга дефицита AADC у новорожденных [4, 22]. Это легло в основу общей схемы диагностики дефицита AADC в России. В случае повышения концентрации 3-ОМД следующим этапом становится генетическое тестирование. Исследование гена *DDC* является точным методом диагностики, а генетическое подтверждение диагноза требует наличия патогенных вариантов в гене *DDC* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии.

Также, по данным литературы, при дефиците AADC наблюдаются следующие изменения лабораторных показателей:

1. Понижены уровни HVA, 3-метокси-4-гидрокси-фенилгликоля (MHPG) и 5-HIAA в ЦСЖ; повышены концентрации L-допы, 5-НТР, 3-ОМД в ЦСЖ.
2. Нормальные уровни птеринов (неоптерина, биоптерина) в ЦСЖ.
3. Понижен уровень AADC в плазме крови [1].

Для установления диагноза дефицита AADC консенсус по диагностике и лечению дефицита AADC требует выполнения как минимум 2 из 3 следующих диагностических тестов:

1. Низкие уровни HVA, MHPG, 5-HIAA, повышенные уровни L-допы, 5-НТР, 3-ОМД + нормальный уровень птеринов в ЦСЖ.
2. Генетически подтвержденный диагноз: патогенные варианты в гене *DDC* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии.
3. Низкий уровень AADC в плазме крови.

Лечение

Лечение пациентов, страдающих дефицитом AADC, требует мультидисциплинарного подхода с привлече-

нием физиотерапевта/реабилитолога, логопеда, специалиста по питанию и нейропсихолога, совместные усилия которых позволят бороться с вторичными осложнениями заболевания. Существующая в настоящее время в Российской Федерации лекарственная терапия позволяет проводить посиндромальное лечение и ограничивается попытками увеличить выработку моноаминовых нейротрансмиттеров. Для лечения дефицита AADC могут применяться агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, перголид, прамипексол, ротиготин, ропинирол), ингибиторы моноаминоксидазы (селегелин), пиридоксин/пиридоксаль-5-фосфат. Дополнительно могут использоваться антихолинергические препараты, фолиниевая кислота, леводопа с карбидопой или без него, 5-гидрокситриптофан, бензодиазепины, мелатонин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Рекомендуется избегать назначения пациентам с дефицитом AADC антагонистов дофаминовых рецепторов (нейролептики, метоклопрамид и т.д.), антагонистов серотониновых рецепторов [1]. Ответ на проводимую симптоматическую терапию, к сожалению, в основном неудовлетворительный, и пациенты погибают в течение I декады жизни [23].

В 2022 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) была одобрена генная терапия для лечения пациентов в возрасте 18 мес и старше с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом дефицита AADC [24].

Заключение

Дефицит AADC — наследственное тяжелое нарушение синтеза нейромедиаторов, в основе которого лежит мутация гена *DDC*. Несмотря на раннее появление симптомов (в течение 1-го года жизни), почти у всех пациентов наблюдается значительная задержка в установлении точного диагноза [2]. С конца 2020 г. в Российской Федерации действует программа диагностики дефицита AADC, открыта бесплатная горячая линия для приема заявок на диагностику заболевания из любой точки страны по номеру телефона 8-800-100-17-60 [25]. Своевременное выявление дефицита AADC позволит пациентам с тяжелыми нарушениями моторных и вегетативных функций продлить жизнь и улучшить ее качество, получить лечение, профилактировать вторичные осложнения и избежать раннего летального исхода за счет имеющихся и новых лечебных опций, таких, например, как генная терапия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
- Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M. et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab* 2019;127:12–22. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.03.009
- Monteleone B., Hyland K. Case report: discovery of 2 gene variants for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in 2 African American siblings. *BMC Neurol* 2020;20(1):12. DOI: 10.1186/s12883-019-1596-8
- Brennenstuhl H., Kohlmüller D., Gramer G. et al. High throughput newborn screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by analysis of concentrations of 3-O-methyldopa from dried blood spots. *J Inher Metab Dis* 2020;43(3):602–10.
- Burlina A., Giuliani A., Polo G. et al. Detection of 3-O-methyldopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: the north-eastern Italian experience. *Mol Genet Metab* 2021;133:56–62.
- Lee H.F., Tsai C.R., Chi C.S. et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(2):135–40.
- Hyland K., Clayton P. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inher Metab Dis* 1990;13:301–4.
- Himmelreich N., Bertoldi M., Alfaridhel M. et al. Prevalence of DDC genotypes in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and *in silico* prediction of structural protein changes. *Mol Genet Metab* 2023;139(3):107624. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107624
- Hwu W.L., Chien Y.H., Lee N.C., Li M.H. Natural history of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *JIMD Rep* 2018;40:1–6.
- Helman G., Pappa M.B., Pearl P.L. Widening phenotypic spectrum of AADC deficiency, a disorder of dopamine and serotonin synthesis. *JIMD Rep* 2014;17:23–7. DOI: 10.1007/8904_2014_327
- Brun L., Ngu L.H., Keng W.T. et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75:64–71.
- Blau N., Pearson T.S., Kurian M.A. et al. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. In: *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993–2023.
- Rosello M., Caro-Llopis A., Orellana C. et al. Hidden etiology of cerebral palsy: genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing. *Pediatr Res* 2021;90:284–8. DOI: 10.1038/s41390-020-01250-3
- Pearson T.S., Pons R., Ghaoui R., Sue C.M. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord* 2019;34(5):625–36. DOI: 10.1002/mds.27655
- Ng J., Heales S.J.R., Kurian M.A. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. *Paediatr Drugs* 2014;16(4):275–91. DOI: 10.1007/s40272-014-0079-z
- MacLennan A.H., Lewis S., Moreno-De-Luca A. et al. Genetic or other causation should not change the clinical diagnosis of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2019;34(8):472–6. DOI: 10.1177/0883073819840449
- Moreno-De-Luca A., Ledbetter D.H., Martin C.L. Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol* 2012;11(3):283–92. DOI: 10.1016/s1474-4422(11)70287-3
- Lee W.T., Lin J.H., Weng W.C., Peng S.S. Microstructural changes of brain in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Hum Brain Mapp* 2017;38(3):1532–40. DOI: 10.1002/hbm.23470
- Wang H., Li J., Zhou J. et al. Oculogyric crisis mimicked epilepsy in a Chinese aromatic L-amino acid decarboxylase-deficiency patient: a case report. *Front Neurol* 2022;13:919583. DOI: 10.3389/fneur.2022.919583
- Mastrangelo M. Epilepsy in inherited neurotransmitter disorders: spotlights on pathophysiology and clinical management. *Metab Brain Dis* 2021;36(1):29–43. DOI: 10.1007/s11011-020-00635-x
- Ito S., Nakayama T., Ide S. et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency associated with epilepsy mimicking non-epileptic involuntary movements. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(11):876–8. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03094.x
- Chien Y.-H., Chen P.-W., Lee N.-C. et al. 3-O-methyldopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):259–63. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.05.011
- Caine C., Shohat M., Kim J.-K. et al. A pathogenic S250F missense mutation results in a mouse model of mild aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Hum Mol Genet* 2017;26(22):4406–15. DOI: 10.1093/hmg/ddx326
- Keam S.J. Eladocagene exuparvovec: first approval. *Drugs* 2022;82(13):1427–32. DOI: 10.1007/s40265-022-01775-3
- Программа диагностики недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (AADCd). Доступно по: <https://med-gen.ru/spetzialistam/nauchnye-diagnosticheskie-programmy/programma-diagnostiki-nedostatochnosti-dekarboksilazy-l-aromaticheskikh-aminokislot-aadc/>. Program for diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCd). Available at: <https://med-gen.ru/spetzialistam/nauchnye-diagnosticheskie-programmy/programma-diagnostiki-nedostatochnosti-dekarboksilazy-l-aromaticheskikh-aminokislot-aadc/>. (In Russ.).

ORCID автора / ORCID of author

H.B. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.04.2024. Принята к публикации: 16.05.2024.

Article submitted: 15.04.2024. Accepted for publication: 16.05.2024.