МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Геновева Иванова Тачева

Клинико-електрофизиологични характеристики на епилептичните прояви при деца с метаболитни болести

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”
Шифър 7.1.
Професионално направление: „Медицина”
Научна специалност: „Педиатрия”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
Проф. д-р Иван Литвиненко, д.м.

София, 2018 г.

Най-искрено благодаря:

- На първо място Благодаря на Учителя и научен ръководител проф. Иван Литвиненко за подкрепата, дадената възможност и ценните съвети! Благодаря за доверието, което ми оказва през годините на съвместната ни работа, за разбирането и примера, от който се уча всеки ден!

- Благодаря на колегите от Клиниката по детска неврология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, гр. София за съдействието и разбирането при реализирането на настоящия труд!

- Благодаря на всички останали колеги от СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ и особено на екипа на клинична генетика за подкрепата, приятелството и безрезервната помощ!

- Благодаря на всички пациенти и техните родители!

- Не на последно място благодаря на моето семейство за разбирането, търпението и безрезервната подкрепа!

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на съкращенията.....…….....…….7

УВОД.……..…….……...…...10

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР……..…….....……11

1. Обща характеристика на метаболитните болести и епилепсията..…..…11

1.1. Определение…….....……....11

1.2. Категоризиране на епилептичните прояви при метаболитни заболявания според различни критерии…….....…….....……..13

2. Електро-клинична характеристика на епилепсиите при

метаболитни заболявания…….....…..……..……17

2.1. Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в неонатална възраст.....…17

2.1.1. Епилепсии, отговарящи на лечение с витамин Б……..…...17

2.1.1.1. Пиридоксин зависима епилепсия…….....……18

2.1.1.2. Пиридоксал фосфат зависима епилепсия……...……22

2.1.1.3. Хипофосфатазия….....……..…….23

2.1.2. Епилепсия, отговаряща на лечение с фолиева киселина……..…24

2.1.3. Епилепсия при Некетонна хиперглицинемия……..……25

2.1.4. Епилепсия при дефект в синтезата на серин……...27

2.1.5. Епилепсия при дефекти в урейния цикъл…….....…30

2.1.6. Епилепсия при органични ацидурии…….31

2.1.6.1. Левциноза…….....……..……32

2.1.6.2. Пропионова ацидемия…….....……33

2.1.6.3. Глутаровата ацидурия тип I (GA-I)……..…34

2.1.6.4. Метилмаонова ацидемия……...……..……...35

2.1.6.5. Изолирана хомоцистинурия……..……...…….37

2.1.7. Епелепсия при Фенилкетонурия….....……...…..38

2.1.8. Епилепсия при пероксизомни заболявания……...…...…39

2.2. Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в кърмаческа и ранна детска възраст…….....…….....43
2.2.1. Биотин зависима епилепсия……..…….....43
2.2.2. Епилепсия при дефицит на глюкозен транспортет (GLUT 1).....…44
2.2.3. Епилепсия при митохондриални заболявания……...…….47
2.2.3.1. Епилепсия при Митохондриална миопатия, енцефалопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди (MELAS)…….……..…52
2.2.3.2. Епилепсия при синдром на Leigh…….....……...54
2.2.3.3. Епилепсия при дефицит на Пируват дехидрогеназния комплекс...56
2.2.4. Епилепсия при лизозомни заболявания……..…...…….....58
2.2.4.1. Епилепсия при невронални цероидлипофусцинози……..…59
2.2.4.1.1. Ранна детска форма на NCL (INCL)……....61
2.2.4.1.2. Класическа късна детска форма на невронална цероидлипофусциноза (LINCL)…….....…….....…62
2.2.4.1.3. Ювенилна форма на NCL…….....…….....…63
2.2.4.2. Епилепсия при ганглиозидози…….....……..……64
2.2.4.2.1. GM1 ганглиозидоза…….....……...…..……64
2.2.4.2.2. GM2 ганглиозидози….....……...…….66
2.2.4.3. Епилепсия при болест на Niemann-Pick тип C……..…68
2.2.4.4. Епилепсия при болест на Gaucher…….……70
2.2.4.5. Епилепсия при Мукополизахаридози (MPS)……....…….72
2.3. Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в детско-юношеска възраст…….....……..73
2.3.1. Фамилна прогресивна миоклонична епилепсия с телца на Lafora. (Болест на Lafora)…….…….……...74
2.3.2. Прогресивна миоклонична епилепсия тип Unverricht-Lundborg……..…….....75
2.3.3. Миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF)…...75
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ…….....……...……...…..78

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ…….....…….……..79

1. Участници в проучванто……..……79

2. Методи……..……..81

2.1. Електрофизиологично изследване....…….…….81

2.1.1. Мозъчна електрична активност……..……82

2.1.2. Абнормни графоелементи на епилептиформените разряди.....85

2.1.3. Характеристики на нормалната ЕЕГ в детска възраст…….86

2.1.4. Абнормна ЕЕГ……..…..…….....87

2.2. Биохимични изследвания…….....…88

2.3. Метаболитни изследвания….....……..……..90

2.4. Класификация на епилептичните пристъпи според ILAE……..90

IV. РЕЗУЛТАТИ…….....94

1. Регистрирани промени в ЕЕГ по отношение на основната активност, без установяване на специфични епилептиформени патерни…….....…94

2. Регистриране на епилептиформена активност в ЕЕГ……..103

3. Пациенти с епилептични пристъпи, изявили се преди диагностициране на метаболитното заболяване…….....…….....112

4. Пациенти с епилептични пристъпи, изявили се след диагностициране на метаболитното заболяване…….....……114

5. Резултати при пациенти без епилепсия…….....……115

6. Оценка на резултатите от изследване на КоР или IQ при пациенти с диагноза ФКУ и промени в ЕЕГ……...116

7. Резултати от изследването на амоняк и лактат……117

8. Обобщена характеристика и класификация на епилептичните пристъпи при пациенти с епилепсия и метаболитно заболяване……...120

V. ОБСЪЖДАНЕ…….....……..……122

1. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти с митохондриални заболявания и епилепсия….....…..……122

2. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти с лизозомни болести и епилепсия…….....…….....131

2.1. Епилепсия при пациенти с болестта на Niemann-Pick type C……..131
2.2. Епилепсия при пациенти с ганглиозидози…..……..133
2.3. Епилепсия при пациенти с Мукополизахаридоза…….....135
3. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики
при пациенти с дефект в метаболизма на АК и епилепсия…….....…135
3.1. Пациенти с орагнични ацидурии и епилепсия…….....135
3.1.1. Случаи на пропионова ацидурия (ПА) и епилепсия…..……135
3.2.2. Пациенти с метилмалонова ацидурия (ММА) и епилепсия……..137
3.2. Пациенти с левциноза (MSUD) и епилепсия…….....139
3.3. Пациенти с ДУЦ и епилепсия……..……...140
3.4. Епилепсия при Хиперглицинемия…….....…….....142
4. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики
при пациенти с Пиридоксин зависима епилепсия…….....143
5. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики
при пациенти със синдром на Zellweger и епилепсия…….....145
6. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики
при пациента с Glut-1 дефицит и епилепсия…….....147
7. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики
при пациента с ФКУ и епилепсия…….....148
8. Обсъждане на резултатите от изследване на КоР или IQ при
пациенти с диагноза ФКУ и промени в ЕЕГ…….....151
9. Обсъждане на резултатите биохимични изследвания…….....152
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ…..……...……....154
VII. ИЗВОДИ…..…..…….……..156
VIII. ПРИНОСИ…..…….……..157
IX. ПРИЛОЖЕНИЯ…...……...158
X. ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ…….....……...…….164

СПИСЪК НА СЪКРАЩЕНИЯТА

Съкращения на кирилица:

МЗ – метаболитни заболявания

ОО – отваряне на очи

АК – антиконвулсивна

АР – автозомно – рецесивен

АТФ – аденозин трифосфат

ВГО – вродени грешки на обмяната

ВГТКП – вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи

ГАМК – гама-аминомаслена киселина

ГТКП – генерализирани тонично-клонично пристъпи

ДД – диференциална диагноза

ДНК – Дезоскирибонулеинова киселина

ДУЦ – дефект в урейния цикъл

ДЦП – детска церебрална парализа

ЕЕГ – електроеенцефалограма

ЕЗТ – ензим – заместителна терапия

ИПЕ – инсулто – подобни епизоди

КоР – коефициент на развитие

КТ – компютърна томография

МБ – митохондриални болести

ММА – Метилмалонова ацидурия

МРТ – магнитно-резонасна томография

МтхДНК – митохондриална ДНК

НПР – нервно-психическо развитие

ОА – органични ацидурии

ПА – Пропионова ацидурия

ПДХД – Пируват дехидрогеназен дефицит

РНК – Рибонуклеинова киселина

СБАЛАГ – Специализирана болница за активно лечение по акушерство и гинекология

СБАЛДБ – Специализирана болница за лечене по детски болести

ФА – фенилаланин

ФКУ – Фенилкетонурия

ФС – фотостимулация

ХВ – хипервентилация

ХВ – хипервентилация

Хц – херц

ЦНС – централна нервна система

Съкращения на латиница:

BS – burst-supression, редуване на залпова с потисната активност

CbL G – кобаламин G

DBS – суха капка кръв

GD – болест на Gaucher

GLUT 1 – глюкоза-транспортиращ протеин 1

IBE – International Bureau for Epilepsy

ILAE – International League Against Epilepsy

IQ – коефициент на интелигентност

IRD – инфантилна форма на болестта на Refsume

LS – синдром на Leigh

LSD – лизозомни болести

MCAD – дефект в окислението на средноверижните мастни киселини

MELAS – митохондриална миопатия, енцефалопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди

MERRF – миоклоничан епилепсия с разкъсани червени влакна

MPS – мукополизахаидоза

MSUD – Левциноза

MTHFR – метилен тетрахидрофолат редуктаза

NALD – неонатална форма на адренолевкодистрофия

NCLs – невронална цероидлипофусцинози

NP- C – Болест на Ниман Пик тип С

PDE – пиридоксин зависима епилепсия

PDHc – пируват дехидрогеназен комплекс

PLP – пиридоксал фосфат

PME – прогресивна миоклонична епилепсия

PSW – полиспайк-бавна вълна комплекс

SW – спайк-бавна вълна комплекс

TMS – тандеммас спектрометрия

TSD – болест на Tay – Sachs

VLCFA – дълговерижни мастни киселини

ZSD – синдром на Zellweger

УВОД

Вродените метаболитни заболявания са голяма група заболявания, характеризиращи се с нарушена функция на ензими или други протеини, участващи в клетъчния метаболизъм. При повечето от тях неврологичните симптомите са водещи в клиничната изява, затова нерядко се използва термина неврометаболитни заболявания. Характерно при тях е установяването на комплекс от прояви като изоставване или регрес в развитието, пирамидна симптоматика, атаксия, мускулна хипотония, двигателни нарушения и епилепсия.

Епилептичните пристъпи са сред доминиращите симптоми при пациенти с неврометаболитни заболявания. Характерно за тях е голямо разнообразие на типа пристъпи и регистрираните в ЕЕГ абнормности.

Известно е, че развиващия се мозък при децата е предразположен и по-податлив към епилептични пристъпи в сравнение с възрастни, което е свързано с незрялост на нервната система и преобладаването на възбуждащи механизми. Това обяснява по-тежкото протичане на епилепсията при неврометаболитните заболявания в по-малка възраст и нерядко с картина на енцефалопатия.

В настоящото проучване си поставихме за цел да опишем типа на епилептичните пристъпи и ЕЕГ характеристиките при пациенти с неврометаболитни заболявания.

I.ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Обща характеристика на метаболитните болести и епилепсията

1.1. Определение

Епилепсията е хронично мозъчно разстройство с различна етиология, характеризиращо се с повтарящи се пристъпи поради ексцесивни разряди на мозъчните неврони. Световната Лига за борба с епилепсията (International League Against Epilepsy, ILAE) и Международното Бюро за Епилепсия (International Bureau for Epilepsy, IBE) дефинират епилепсията като „мозъчно разстройство, характеризиращо се с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробиологичните, когнитивни, психологични и социални последствия от това състояние".

След последната ревизия на консенсуса за диагностика и лечение на епилепсия през 2017 год. ILAE прие, че според етиологията тя се разделя на генетична, структурна, метаболитна, инфекциозна, имуномедиирана и с неизвестна причина.

Под понятието метаболитна епилепсия се има предвид епилепсия, която се дължи на известно или предполагаемо метаболитно заболяването, при което епилептичните пристъпи са основен симптом [*Scheffer I. E. et al., Epilepsia, 1-10, 2017*]

Метаболитните заболявания (МЗ) или Вродените грешки на обмяната (ВГО) обхващат голяма група заболявания, които са резултат от генетичен дефект, водещ до метаболитен блок във важни за функцията на клетката биохимични реакции, със засягане на много органи и системи, включително мозъка [*Sharma S. et. al, 2017*]. Те са сравнително рядка причина за пристъпи в детска възраст. От

друга страна при почти всички метаболитни заболявания епилептичните пристъпи са основен симптом. Те могат да бъдат единствена изява при пиридоксин зависима и фолат респондерна епилепсия [*Torres OA, et al., 1999*].

Епилептична енцефалопатия е състояние, при което продължителната епилептиформена активност води до поведенчески и когнитивни нарушения, които обикновено са тежки и свързани с прогресивна загуба на мозъчни функции. Причините са различни и включват структурни мозъчни малформации, вродени инфекции, увреждане на мозъка в перинаталния период като хипоксично-исхемичната енцефалопатия, хромозомни болести, факоматози и относително по-рядко вродени метаболитни заболявания.

На базата на характерни електроклинични особености като възраст на изява, специфичен тип епилептични пристъпи и електроенцефалографски (ЕЕГ) промени, могат да се обособят в синдроми различните епилептични енцефалопатии. Например, синдромът на Ohtahara (Ранна инфантилна епилептична енцефалопатия) и Ранната Миоклонична Енцефалопатия са с начало в неонаталния период, Синдромът на West е с начало в кърмаческа възраст, а синдромът на Lennox-Gastaut в детска възраст. Освен типичното възрастово свързано начало, характерни са и специфични електоренцефалографски патерни като редуване на залпова и потисната активост – ”burst-suppression” в неонаталния период, хипсаритмия при синдром на West в кърмаческа възраст и мултифокални или генерализирани бавни комплекси остра-бавна вълна в детска възраст, характерни за синдрома на Lennox-Gastaut.

Известно е, че синдромът на Отахара, Ранната миоклонична енцефалопатия, както и синдромът на West могат да са резултат от метаболитни нарушения [*Prasad AN et al., 2010*].

1.2. Категоризиране на епилептичните прояви при метаболитни заболявания според различни критерии

Епилептичните пристъпи са чест симптом при голяма част от метаболитните заболявания, особено в кърмаческа и детска възраст. В някои случаи се изявяват без провокация, а в други са резултат от остро настъпила декомпенсация в метаболизма поради различни причини, най-често инфекции. Епилепсията при вродените грешки на обмяната може да се категоризира по различни начини, имайки предвид определени критерии като: 1.възможен патогенетичен механизъм, 2.клинично протичане с изява на характерен тип пристъпи и съответни електоенцефалографкси промени, или според 3.възрастта на изява на заболяването [*Nicole I. et al., 2005*]. Трябва да се има предвид, че някои заболявания като митохондриланите болести могат да се изявят във всяка възраст [*Sharma S. et. al, 2017*].

Според критерия патогенетичен механизъм на възникване на пристъпите епилепсиите при метаболитни заболявания могат да се разделят на: 1.появили се в резултат на дефицит на енергия; 2.нарушение в баланса между възбудни и потискащи невротрансмитери – превалиране на възбудните или дефицит на потискащите; 3.нарушена функция на невроните следствие на токсичен ефект или натрупване на субстрат в лизозомите, дефицит на витаминии или кофактори; 4. както и комбинация между изброените (табл. 1).

Механизъм на възникване	Метаболитно заболяване
Дефицит на енергия	GLUT 1- дефицит, дефект в дихателните вериги, креатинов дефицит
Токсичен ефект	Органични ацидурии, аминоацидопатии, дефекти в урейния цикъл
Нарушена функция на невроните	Болести на натрупването
Нарушение в невротрансмитерите	Некетонна хиперглицинемия, дефицит на ГАМК трансаминаза
Дефицит на витамини или кофактори	Биотинидазен дефицит, пиридоксин зависима епилепсия, пиридоксал-5-фосфат зависима епилепсия, болест на Menkes
Асоциирани с вродени мозъчни малформации	Синдром на Zellweger
комбиниран	Дефицит на серин биосинтетаза, вродени нарушения в гликозилирането и др.

Табл. 1. Категоризиране на епилепсиите при метаболитни заболявания според механизма на възникване на пристъпите.

Според възрастта на изява на заболяването може да се разделят на епилепсия при метаболитни заболявания с начало в неонатална, кърмаческа и ранна детска взраст, детска и юношеска възраст (табл. 2).

Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в неонталана възраст	Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в кърмаческа и ранна детска възраст	Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в детска и юношеска възраст
1. Пиридоксин зависима епилепсия 2. Епилепсия при дефицит на придоксал-5-фосфат оксидаза 3. Епилепсия при	1. Инфантилна форма – ранна и късна форма на невронална цероид липофусциноза 2. Некетонна хиперглицинемия 3. Органични ацидурии 4. Аминоацидопатии	1. Ювенилна форма на невронална цероид-липофусциноза 2. Митохондриални болести- MELAS, MERRF 3. Лизозомни болести-късна детска и

биотинидазен дефицит 4. Епилепсия отговаряща на лечение с фолиева киселина- фолат респондерна 5. Некетонна хиперглицинемия 6. Епилепсия при дефект в биосинтезата на серин 7. Болест на Menkes 8. Пероксизомни болести 9. Органинчни ацидемии 10. Дефекти в урейния цикък	5. Сиалидоза 6. Късна форм на пиридоксин зависима епилепсия 7. Епилепсия при биотинидазен дефицит 8. Митохондриални болести 9. Ганглиозидози 10. CLUT-1 дефицит 11. Дефект е метаболизма на пурина 12. Дефекти в метилирането и метаболизма на фолиевата киселина 13. Вродени нарушения в гликозилирането 14. Уридин зависима/свързана епилепсия при мутации в CAD гена	ювенилна форма на гланглиозидози, болсет на Niemann-Pick тип C, болест на Gaucher тип III 4. Пероксизомни болести 5. GLUT-1 дефицит 6. Болест на Wilson 7. Прогресивни миоклонични епилепсии- болест на Lafora, 8. Прогресивна фамилна миоклонична епилепсия тип Unverricht-Lundborg

Табл. 2. Разделяне на епилепсиите при метаболитни заболявания според възрастта на изява.

Въз основа на семиологията на доминиращия тип пристъпи епилепсията може да се раздели на: с изява на инфнтилни спазми, миоклонични пристъпи, генерализирани тонично-клонични пристъпи (ГТКП), миоклонично-астатични, фокални и мултифокални пристъпи [*Nicole I. et al., 2005*].

Инфантилни спазми, синдром на West	Биотинидазен дефицит, болест на Menkes, митохондриални заболявания, органични ацидурии, аминоацидопатии
Епилепсия с миоклонични пристъпи	Некетонна хиперглицинемия, митохондриални заболявания, лизозомни болести, GLUT-1 дефицит
Прогресивни миоклонични епилепсии	Болест на Lafora, MERRF, MELAS, сиалидози, Прогресивна фамилна миоклонична епилепсия тип Unverricht-Lundborg
Епилепсия с ГТКП	GLUT-1 дефицит, късна инфантилна и юношеска форма на невроналните цероид липофусцинози, митохондриални болести, лизозомни болести, митохондрилани заболявания

Епилепсия с миоклонично-астатични пристъпи	GLUT-1 дефицит, късна инфантилна форма на невронална цероид липофусциноза
Епилепсия с фокални и мултифокални пристъпи	Ювенилна форма на невронална цероид-липофусциноза, GLUT-1 дефицит
Epilepsia partialis continua	Синдром на Alpers, митохондрилани заболявания

Табл. 3. Доминиращ тип пристъпи при някои метаболитни болести.

Характерно за епилептичните енцефалопатии е изявата на чести, рефрактерни на лечение и различни по характер епилептични пристъпи, които показват значителни абнормни промени в ЕЕГ изследването [*Prasad AN et al., 2010*].

Познаването на различните видове пристъпи, както и характерната им пароксизмална активност в ЕЕГ е от голямо значение при диагностицирането на метаболитните болести.

Регистрирането на епилептиформена активност в ЕЕГ, насочваща към метаболитно заболяване са например: редуване на залпова с потисната активност или "burst-supression" (BS) при заболявания като пиридоксин зависима епилепсия, дефицит на придоксал фосфат, неонатална форма на адренолевкодистрофия, цитрулинемия, некетонна хиперглицинемия, болест на Leigh, пропионова ацидемия, дефицит на метилен тетрахидрофолат редуктаза и др. Хипсаритмия се регистрира при синдром на Zellweger, също и при пиридоксин зависима епилепсия, дефицит на пиридоксал фосфат, некетонна хиперглицинемия, вродени грешки на гликолизирането, фенилкетонурия, болест на Menkes и други. (табл. 4).

ЕЕГ патерн	Заболяване
Гребеновиден ритъм или “comb – like rhythm”	MSUD, пропионова ацидурия
Бързи спайкове в централните отвеждания	Болест на Tay- Sachs, биотинидазен дефицит
Силно потисната активност	Инфантилна форма на NCL
Фотопароксизмална реакция	Прогресивни миоклонични епилепсии, късна инфантилна форма на NCL
Burst- suppression активност	Неонатална форма на Адренолевкодистрофия, синдром на Leigh, Пируват дехидрогеназен дефицит, пропионова ацидурия, некетонна хиперглицинемия, MTHFR дефицит
Хипсаритмия	Неонатална форма на Адренолевкодистрофия, некетонна хиперглицинемия, Пируват дехидрогеназен дефицит, фенилкетонурия, синдром на Zellweger
Нискоамплитудна бавна активност	Дефект в урейния цикъл

Табл. 4. Електроенцефалографски патерни при някои метаболитни заболявания

2. Електро-клинична характеристика на епилепсиите при метаболитни заболявания

2.1. Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в неонатална възраст

2.1.1. Епилепсии, отговарящи на лечение с витамин Б (витамин Б зависими епилепсии)

Пиридоксал фосфат (PLP), който е активната форма на витамин Б6, участва като кофактор на ензими, катализиращи над 100 реакции

в човешкото тяло, включително синтезата и разграждането на невротрансмитери [*Gospe Jr SM, 2010*].

Недостатъчните нива на PLP в мозъка водя до нарушение във функцията на невроните, в частност до изява на епилептични пристъпи. Той участва като коензим на глутамат декарбоксилазата и е отговорен за синтезата на гамааминомаслена киселина (ГАМК) от глутамат. В резултат на това при дефицит на пиридоксал фосфат се повишава концентрацията на глутамат, който е токсичен за нервните клетки. В същото време намаляват нивата на ГАМК, която е основния инхибиращ невротрансмитер централната нервна система (ЦНС). Настъпва нарушение в баланс между възбудни и потискащи невротрансмитери, което е и основния патогенетичен механизъм за развитие на пристъпи [*Baumeister FAM, 1994*].

Описани са три генетични дефекта, водещи до дефицит на PLP и епилепсия: пиридоксин зависима епилепсия, пиридоксал фосфат респондерна епилепсия и хипофосфатазия.

2.1.1.1. Пиридоксин зависима епилепсия

Пиридоксин зависимата епилепсия (PDE) е автозомно-рецесивно (АР) заболяване, характеризиращо се с епилептични пристъпи с начало в неонатална възраст, които са резистентни на конвенционална антиконвулсивна терапия, но отговарят на лечение с пиридоксин (витамин Б6). Описана е за първи път през 1954 г. от Hunt и съавтори. През 2006 г. е идентифициран молекулярно-генетичния дефект, а именно патогенна мутация в *ALDH7A1* гена, който кодира белтъка антиквитин (алфа- аминомаслен полуалдехид дехидрогеназа), участващ в разграждането на аминокиселината лизин [*Scharer G et al., 2010*], [*VanKarnebeek, C.D. et al., 2015*].

Дефицитът на антиквитина води до натрупване на междинни продукти като алфа-аминомаслен семиалдехид (AASA), пиперидин-6 – карбоксилова киселина (P6C) и пипеколинова киселина, които са и диагностични маркери. P6C инактивира пиридоксал фосфата, което води до тежък вторичен дефицит на активната форма на витамин Б6 [*Hunt, A.D. et al., 1954*]; [*Mills, P.B. et al., 2006*].

Заболяването обикновено се изявява в първите няколко часа след раждането, но понякога началото може да е итраутеринно. В други случаи епилептичните пристъпи започват по-късно във времето, например през първите няколко седмици след раждането. В редки случаи началото на заболяването е до 2 годишна възраст, за които се смята, че са форми с късно начало [*Gospe Jr SM, 2010*].

Характерен тип епилептични пристъпи при PDE са мултифокални клонични, миоклоничните, тонични, както и парциални двигателни. Ако заболяването остане неразпознато и не се лекува, мога да се наблюдават и инфантилни спазми. Атипични и форми с късно начало се наблюдават при около една трета от пациентите с пиридоксин зависима епилепсия. Това са случаи, при които първоначално е постигнат контрол на пристъпите с конвенционалната антиконвулсивна терапия, но по-късно се изявяват рефрактерни пристъпи, или пациенти, при които не е постигнат контрол при първоначално приложение на пиридоксин, но при последващ опит е наблюдаван ефект [*Stockler, S. et al., 2011*].

Икталната и междупристъпна ЕЕГ при пиридоксин зависимата епилепсия е разнообразна и относително неспецифична, в някои случаи дори може да бъде нормална. Описан са асинхронни залпове от високоамплитудна генерализирана епилептиформена активност, комплекси от остра и бавна вълна, BS активност, мултифокални

промени и хипсаритмия – при пациенти със синдром на West [*VanKarnebeek, C.D. et al., 2015*].

При PDE се установява и изоставане в нервно-психическото развитие, по-късно умствено изоставане, което засяга предимно експресивната реч [*Schmitt, B. et al., 2010*]. Може да се наблюдава още раздразнителност, свръхвъзбудимост или обратното – сънливост, хиперакузис, гастроинтестинални симптоми като повръщане, напрегнат корем, абнормни очни движения [*VanKarnebeek, C.D. et al., 2015*].

Магнитно-резонасната томография (МРТ) на главен мозък при пациенти с пиридоксин зависима епилепсия може да бъде както нормална, така и да

се установи генерализирана корова атрофия, хипоплазия или дисгенезия на корпус калозум, промени в интензитета на бялото мозъчно вещество [*Campistol, J. et al., 2015*].

Метаболитните изследвания (Тандем мас спектрометрия с изследване на аминокиселини и ацилкарнитини в плазма и органични киселини в урина) показват повишени нива на AASA в урина и/или плазма. Повишени са и нивата му в ликвор. Молекулярно- генетичното изследване с доказване на мутация в *ALDH7A1* гена потвърждава диагнозата [*VanKarnebeek, C.D. et al., 2015*].

Препоръчва се лечението да започне със 100 мг пиридоксин приложен интравенозно [*Rahman, S et al., 2013*]. При този начин на приложение са възможни странични реакции като апнея, артериална хипотония и тежка мускулна хипотония, затова трябва да се прилага с повишено внимание, в клинични условия с възможност за интензивно лечение [*Bok, L.A. et al., 2012*]. След това терапията продължава с прием на пиридоксин орално в доза 5-15 мг/кг. т. м., до

максимална дневна доза 30 мг/кг. т. м. [*Stockler S. et al., 2011*]. Подобрението от приложението на витамин Б6 е значително както клинично, така и електроенцефалографски, с нормализиране на пароксизмаланта активност [*Haberlandt E et al., 2009*].

Различните видове епилептични пристъпи при пациенти с пиридоксин зависима епилепсия ще отговорят еднакво като на приложението на пиридокси, така и на пиридоксал фосфат. Повече опит има при използването на витамин Б6 и във Великобритания е средство на първи избор. Освен това има достъпна форма за интравенозно и орално приложение [*Rahman, S et al., 2013*].

При продължително лечение с пиридоксин като странична реакция може да се наблюдава периферна сетивна полиневропатия. Затова се препоръчва регулярно изследване на скоростта на провеждане по периферните нерви чрез електромиогрфия и при установяване на намалена скорост на провеждане лечението трябва да се намали до най-ниската ефективна доза витамин Б6. Смята се че, рискът от развитие на невропатия е най-нисък при прилагане на не повече от 200 мг дневно пиридоксин при деца [*Rahman, S et al., 2013*].

Напоследък към лечението се добавя и диета бедна на лизина, като по този начин се цели да се намалят нивата на невротоксичния AASA.

В дългосрочен план повечето пациенти с PDE, които се лекуват са с добър контрол и не получават пристъпи. Понякога може да се наблюдава влошаване в състоянието, с изявата на нови епилептични пристъпи в хода на интрекурентна инфекция и фебрилитет. В тези случай се препоръчва удвояване на дневната доза виитамин Б6 с цел предотвратяване на изявата им [*Papetti, L. et al., 2013*].

2.1.1.2. Пиридоксал фосфат зависима епилепсия

PLP зависимата епилепсия се характеризира с начало на епилептични пристъпи в неонаталния период, които са рефрактерни на лечение както с конвенционална антиконвулсивна терапия, така и на лечение с пиридоскин [*Kuo MF. Et al., 2002*]. Пациентите с това заболяване отговарят на лечение с високи дози пиридоксал-5-фосфат – 30 мг/кг дневно [*Hoffmann GF et al.,2007*].

PLP зависимата епилепсия е АР заболяване, следствие на мутация в *PNPO* гена, отговорен за синтезата на езнима пиридоксин-5-фосфат оксидаза (PNPO). Той превръща доставения с храната витамин Б6 в неговата активна форма пиридоксал фосфат.

Обикновено тези пациенти са преждевременно родени, с клиниката на енцефалопатия, установява се още лактатна ацидоза и хипогликемия. Характерен тип пристъпи са миоклоничните, клонични, тонични, както и оро-фациални автоматизми [Baxter P., 2010]. Електроенцефалографски се установява BS активност, мултифокални комплекси остра/бавна вълна [*Pearl P. et al., 2007*], [*Veerapandiyan A et al., 2011*]. Регистрирането на "burst- suppression" активност в ЕЕГ е по-честа при PNPO дефицит в сравнение с пациенти с PDE [*Campistol, J. et al., 2015*].

Ако заболяването остане не лекувано, се наблюдава летален изход или тежко изоставане в развитието и мозъчна атрофия. При пациентите, които са лекувани, особено тези с ранно започната терапия може да се наблюдава почти нормално развитие [*Bagci S. et al., 2008*].

Чрез метаболитни изследвания се установява вторичен дефицит на пиридоксал-фосфат зависими ензими като ароматната L-аминокиселинна декарбоксилаза. Регистрират се намалени нива на

хомованилинова киселина и 5-хидроскииндолоцетна киселина в ликвор, повишени нива на аминокислеините глицин, треонин, аланин в кръв и ликвор, както и повишена консцентрация на 3-метоски тирозин в ликвор [*Mills PB et al. 2005*].

Трябва да се има предвид, че биохимичните промени не са специфични и не се установяват задължително при всички пациенти с пиридоксал фосфат зависима епилепсия [*Ruiz, A. et al., 2008*], [*Hoffmann GF et al. 2007*]. Окончателната диагноза се поставя чрез молекулярно-генетичен анализ и откриване на мутация в *PNPO* гена.

Съобщава се за пациенти, които са носители на определени мутации в *PNPO* гена, а клинично се характеризират с епилептични пристъпи, които са резистентни на лечение с PLP, а отговарят на лечение с пиридоксин [*Campistol, J. et al., 2015*]. При тях от метаболитните изследвания на кръв, урина и ливкор не се установяват характерните биохимични маркери за PDE, както и не се откриват мутации в антиквитиновия ген.

Общо приетото поведение при новородени с рефрактерни на конвеционална антиконвулсивна терапия епилептични пристъпи е да се започне първо с приложение на пиридоксин, а при липса на ефект от него се прилага пиридоксал фосфат.

2.1.1.3. Хипофосфатазия

Хипофосфатазията е наследствено метаболитно заболяване, дължащо се на мутация в гена *ALPL*, кодиращ ензима тъканно неспецифична алкална фосфатаза (TNSALP). Установява се намалени нива на серумната АФ, както и повишена концентрация в урината на фосфоетаноламин [*Balasubramaniam S. et al., 2010*].

В резултат на ензимния дефицит е нарушена минерализацията на костите. Освен това, се наблюдават и епилептични пристъпи в неонаталания период, които са пиридоксин зависими. Ензимът тъканно неспецифична алкална фосфатаза е отговорен за дефосфорилирането на пиридоксал фосфата и преминаването на последия през клетъчните мембрани. Следователно при намалени нива на АФ пиридоксал фосфат не може да премине клетъчните мембрани и се повишават неговите плазмени нива [*Plecko B. et al., 2009*].

2.1.2. Епилепсия, отговаряща на лечение с фолиева киселина (Фолат респондерна епилепсия)

Фолат респондерната епилепсия е описана за първи път при група новородени с начало на епилептични пристъпи (миоклонични или клонични) в първите 5 дни след раждането, свръхвъзбудимост и изменения в бялото мозъчно вещество, установени чрез МРТ на централна нервна система (ЦНС) [*Mills PB et al. 2005*].

Установен е и характерен, неопределен пик при високоефективен течен хроматографкси анализ на телесни течности (ликвор) [*Plecko, B.; Paul, K. et al.,2014*]. При тях пристъпите са овладяни с приложение на фолиева киселина. По-късно при други пациенти с тези характеристики са установени пиридоксин зависими пристъпи, повишени нива на AASA и патогенни мутации в антиквитиновия ген. Следователно, фолат респондерните пристъпи и пиридоксин зависимата епилепсия, дължаща се на дефицит на антиквитин, са биохимично и генетично идентични заболявания [*Rahman, S et al., 2013*].

Настоящите препоръки са при новородени, които показват непълен контрол на пристъпите от лечение с пиридоксин да се добави фолиева киселина в доза 3-5 мг/кг дневно [*Sharma S.et al., 2017*].

2.1.3. Епилепсия при Некетонна хиперглицинемия

Некетонната хиперглицинемия (NKH) е АР метаболитна болест, водеща до тежки неврологични симптоми в неонаталния период, често с летален изход. Дължи се на дефект в голям ензимен комплекс, известен като глицин деградационен ензим, отговорен за разграждането на глицина. Излишъкът от неразграден глицин е токсичен за тъканите и органите в човешкото тяло [*Applegarth DA et al., 2004*].

Известни са три гена, свързани с глициновата енцефалопатия. Това са: *GLDC* гена, кодиращ Р- белтъчната компонента на ензимния комплекс отговорен за 70-75% от заболяването, *AMT* гена, кодиращ Т-белтъчната компонента на глицин деградационния ензим – причиняващ около 20% от глициновата енцефалопатия и *GCSH* гена, кодиращ Н-белтъчната компонента на ензимния комплекс – отговорен за по-малко от 1% от болните с хиперглицинемия.

Началото на заболяването е в неонатална възраст при по-голяма част от случаите, като 85% от тях са с тежка форма, а останалите 15% с лека неонатална форма. От пациентите с начало в кърмаческа възраст 50% са с тежка форма и 50% са с лека форма на заболяването [*Hamosh A et al., 2009*].

При пациентите с класическа неонатална форма на некетонна хиперглицнемия началото е през първите дни след раждането с клиника на енцефалопатия, внезапни абнормни движения, сънливост

и тежка мускулна хипотония. Регистрират се епизоди на тежки и продължителни апноични паузи, налагащи апаратна вентилация. Хълцането е чест симптом [*Hamosh A et al., 2009*].

Най-характерните пристъпи са мултифокални миоклонични, мигриращи фокални, парциални тонични. Тонични спазми обикновено се наблюдават по-късно, след едномесечна възраст. В ЕЕГ се регистрира "burst- suppression" активност, която може да еволюира в хипсаритмия [*Rossi S. et al., 2009*].

Смята се, че некетонната хиперглицинемия е най-честата метаболитна болест отговорна за Ранната инфантилна епилептична енцефалопатия – синдром на Ohtahara [*Ohtahara S. et al., 1997*].

Атипичната неонатална форма е с подобна клинична картина, с изява на мускулна хипотония, апноични паузи, но епилептичните пристъпи не са толкова тежки [*Dinopoulos A. et al., 2005*].

Атипични варианти на глицинова енцефалопатия са и инфантилната и формата с късно начало.

При инфантилната форма пациентите се развиват нормално до около 6 месечна възрас, след което се наблюдават изоставане в развитието и епилептични пристъпи. С възрастта се проявява умствени изоставане, поведенчески отклонения и неволеви движения.

Формата с късно начало е по-рядка и с хетерогенна изява. Началото е след втората година, а понякога при възрастни. Клинично може да се прояви с леки когнитивни нарушения, и поведенчески промени [*Papetti, L. et al., 2013*].

Описана е и преходна неонатална форма, характеризираща се с повишени нива на глицин в плазма и ликвор при раждането и нормализирането им след около 2 до 8 седмици. В началото е

клинично и биохимично неразграничима от типична некетонна хиперглицинемия [*Dinopoulos A. et al., 2005*].

Метаболитните отклонения са повишени нива в кръвта на глицин и значително в по-голяма степен повишаване на концентрацията му в ликвор. Потвърждаващите изследвания са ензимен анализ с доказване на намалена активност на глицин разграждащия ензим, както и доказване на мутация в някои от свързаните със заболяването гени [*Pascual JM et al., 2008*].

При някои пациенти може да се установят структурни мозъчни малформации като хипоплазия или агенезия на корпус калозум, както и смущения в гирацията [*Korman SH et al., 2002*]. Смята се, че са резултат на токсичния ефект на глицина върху развиващия се мозък в тази възраст [*Papetti, L. et al., 2013*].

Лечението се състои в ограничаване вноса на глицин и серин, както и подобряване на елиминирането им чрез приложение на натриев бензоат и дексометорфан (N- метил- D- аспартат рецепторен антагонсит) [*Pascual JM et al., 2008*].

Не се препоръчва употребата на валпроат за лечение на епилептичните пристъпи, тъй като той инхибира метаболизма на глицина и повишава нивата му [*Campistol, J. et al., 2015*].

2.1.4. Епилепсия при дефект в синтезата на серин

Серинът е заменима аминокиселина, чиито екзогенен внос се осигурява чрез храната. В организма се синтезира при обратимата реакция на превръщане на глицин в серин, чрез ензима хидроксиметилтрансфераза.

Освен това и чрез фосфорилиращия път, при който серинът се синтезира от междинния за гликолизата метаболит 3 -

фосфоглицерат, като се смята, че това е и основния път за синтезата на тази аминокиселина

Трите ензима, участващи във фосфорилиращия път за синтеза на серин, са 3-фосфоглицерат дехидрогеназа (3-PGDH), 3-фосфосерин аминотрансфераза (PSAT) и фосфосерин фосфатаза (PSP) [*Tabatabaie L. et al., 2010*]. Представени са еднакво в много тъкани и органи като черен дроб, бъбреци, тестиси, слезка и мозък.

Клиничната изява на заболяването се характеризира с вродена или ранно развиваща се микроцефалия, рефрактерни епилептични пристъпи, изоставане в нервно-психическото развитие. Характерен тип пристъпи са инфантилните спазми (сещат се при 1/3 от пациентите) и генерализирани тонично- клонични в кърмаческа възраст. При по-големи деца, на възраст между 5 и 9 години са описани тонични, атонични, миоклонични пристъпи, както и абсанси [*Tabatabaie L. et al., 2010*].

Tabatabai L. Et al. през 2010 описват брат и сестра с лека степен на изоставане в умственото развитие и абсансни пристъпи, неповлияващи се от конвенционална антиконвулсивна терапия и дефицит на 3-PGDH. И при двете деца диагнозата е потвърдена на метаболитно и генетични ниво. Съобщава се и за подобрение както по отношение на изоставането в умственото развитие, така и по отношение на епилепсията.

Характерните ЕЕГ промени при епилепсия в резултат на дефект в синтезата на серин са хипсаритмия или мултифокална епилептиформена активност на фона на недобре организирана основна активност [*de Koning TJ et al., 2004*].

Други клинични прояви с различна вариабилност са катаракта, спастична квадрипареза, мегалобластна анемия, раздразнителност и неспокойствие [*Patel, J et al., 2016*].

При по-голямата част от пациентите дефектът в синтезата на серин се дължи на дефицит на ензима 3-фосфоглицерат дехидрогеназа [*Jain P. et al, 2013*], гена за който е локализиран на 1q12 и се унаследява по АР път [*Papetti, L et al. 2013*]. Две различни хомозиготни missense мутации са описани, като и двете водят до значителна редукция на ензимната активност [*de Koning TJ et al., 2004*].

И при трите форми на заболяването биохимични маркери са намалените нива на серин в кръвта и ликвор. В някои случаи се регистрира и намаление на концентрацията на глицин в кръв и ликвор [*Rahman, S. et al., 2013*].

МРТ при пациенти с дефект в синтезата на серин показва нарушение в миелинизацията и последващо развитие на мозъчна атрофия [*Sharma S. et al., 2017*].

Лечението се състоя в добавяне на серин в доза до 700 мг/кг дневно и глицин в доза до 300 мг/кг дневно [*Van der Crabben, S.N. et al, 2013*]. Тази терапия е ефективна и се наблюдава подобрение по отношение на епилептичните пристъпи, спастицитета, поведението, храненето, както и на миелинизацията [*T. J. D. Koning et al., 2004*] [*T. J. De Koning et al., 2000*].

Описана е по-лека форма на заболяването с начало в юношеска възраст при брат и сестра [*Tabatabaie L et. all, 2011*]. При двете деца е доказана мутация в *PHGDH* гена, водеща до дефицит на 3-PGDH ензима.

Клинично се описват абсансни пристъпи със специфичната в ЕЕГ пароксизмална активност от комплекси остра/бавна вълна с честота 3/сек., обучителни затруднения, но без данни за микроцефалия. След добавяне на серин се наблюдава подобрение

при сиблингите както по отношение на описаните симптоми, така и по отношение на епилептиформената активност в ЕЕГ.

Синдромът Neu-Lavoxa е резултат от дефект в синтезата на серин, дължащ се на дефицитът на 3-фофсгоглицерат дехидрогеназа или 3-фосфосерин аминотрансфераза [*Patel, J et al., 2016*]. Характеризира се с лицев дисморфизъм, микроцефалия, данни за интраутеринна ретардация на плода, ихтиоза или хиперкератоза и флексионни деформации на крайниците [*Sharma S. et al., 2017*].

2.1.5. Епилепсия при дефекти в урейния цикъл (ДУЦ)

Урейният цикъл е основният механизъм за очистване на организма от отпадния азот от белтъчния катаболизъм. ДУЦ са резултат от намалената активност на пет основни ензима и един ензим необходим като кофактор поради мутация в съответните гени. Тези ензими са: карбамил фосфатсинтаза I (CPSI), орнитин транскарбамилаза (OTC), аргининсукцинат синтетаза (ASS), аргининсукцинат лиаза (ASL) и аргиназа (ARG), а кофактор е N-ацетилглутамат синтетаза (NAGS).

Дефицит на всеки един от ензимите води до натрупване на амоняк и други прекурсорни молекули в организма. Тежестта на заболяването зависи както от мястото на ензима в цикъла, така и от тежестта на самия ензимен дефект [*Кадъм А., 2013*].

Клиничната изява при ДУЦ може бъде както в неонаталния период с прояви на енцефалопатия и епилептични пристъпи, така и в по-късна възраст със загуба на апетит, повръщане, промяна в поведението, неврологични прояви като атаксия и епилептични пристъпи, които обикновено са провокирани от метаболитен стрес или интеркурентни инфекции [*Sharma S. et al., 2017*].

При по леките форми на ДУЦ натрупването на амоняк в организма може да бъде провокирано от интеркурентна инфекция или метаболитен стрес в почти всяка възраст. В тези случаи хиперамониемията не е така изразена, както и клиничната проява. Първите симптоми могат да бъдат отложени с месеци или години при пациенти с частичен ензимен дефицит [*Braissant O., 2010*].

В ЕЕГ може да се регистрира основна активност и мултифокални епилептиформени патерни [*Verma NP. et al., 1984*]. При пациенти с цитрулинемия (дефицит на ASS) е описана burst-suppression активност в ЕЕГ [*Rudolf C. et al., 1985*].

Диагнозата ДУЦ се обсъжда при данни от биохимични и метаболитни изследвания за хиперамониемия при липса на метаболитна ацидоза или кетоза, повишена плазмена концентрация на междинни метаболити от урейния цикъл, както и повишени нива на оротова киселина в урина. Потвърждава се чрез изследване активността на ензимите, участващи в урейния цикъл и чрез молекулярно-генетично изследване и откриване на мутация в съответните гени.

2.1.6. Епилепсия при органични ацидурии

Органичните ацидурии (ОА) са заболявания, засягащи междинен етап от катаболизма на аминокиселините, който е резултат от определен ензимен дефицит. Характеризират се с натрупване на карбоксилни киселини, които се откриват чрез метаболитен анализ на урина.

Пациентите с ОА обикновено нямат симптоми при раждането и в първите няколко дни след това. Клиничните прояви се характеризират с прояви на токсична енцефалопатия и включват

повръщане, отказ от храна, неврологични симптоми като епилептични пристъпи и промени в мускулния тонус, сомнолентност, прогресираща до кома в най-тежките случаи.

При по-големи деца ОА могат да се изявят с умствено изоставане, атаксия, синдром на Reye, повтарящи се епизоди на кетоацидоза и психиатрични промени [*Van Gosen L.,2008*]; [*Seashore MR., 2009*].

2.1.6.1.Левциноза

Болестта „Урина с дъх на кленов сироп“ или левциноза е вроден дефект в метаболизма на аминокиселините с разклонена верига (левцин, валин, изолевци), при който кетокиселините получени от тях не могат да бъдат напълно катаболизирани до съответните късоверижни мастни киселини, поради липса на дехидрогеназния комплекс branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex (BCKDC). Той се състои от три компонента – E1, E2 и E3 и от два регулаторни ензима. Мутации в гените, отговорни за каталитичните компоненти на дехидрогеназния комлекс води натрупване на една или повече кетокиселини с разклонена верига, които са токсични, причиняват енцефалопатия, а урината и церумена имат миризма на кленов сироп.

Различават се пет форми на заболяването: класическа, интермедиерна, интермитентна, тиамин чувствителна и форма с дефицит на E3 [*Papetti, L. et al., 2013*].

Най-тежка и най-честа е класическата форма, която е с начало в първите 4-7 дни след раждането. Клиничната картина се характеризира със сомнолентност, отказ от храна, метаболитна ацидоза, хипогликемия. Неврологичните симптоми са епилептични

пристъпи, муслулна хипертония до опистотонус, редуваща се с епизоди на мускулна хипотония, кома [*Seashore MR., 2009*].

Епилептичните пристъпи могат да са миоклонични, парциални или генерализирани тонично- клонични. В ЕЕГ може да се установи дифузно забавена основна активност или епилептифоремни патерни като спайк или полиспайк вълна, комплекси остра/бавна вълна. Регистрира се и специфичен за класическата форма на MSUD гребеновиден ритъм или "comb – like rhythm", характеризиращ се с внезапно появяваща се монофазна, негативна активност с честота 5-7 Hz (наподобяваща мю ритъм) в централните и парасагитални области. Този патерн се регистрира в ЕЕГ през първите две седмици и обикновено изчезва след започване на диетолечението [*Tharp BR., 1992*].

При пациенти с MSUD може да се установи едем на дълбокото бяло малкомозъчно вещество, дорзалната повърхност на мозъчния ствол, мозъчните кракета и задното краче на каспула интерна.

2.1.6.2. Пропионова ацидемия

Характеризира се с натрупване на пропионова киселина в резултат на дефицит на пропионил CoA карбоксилаза, който е биотин зависим ензим, участващ в катаболизирането на аминокиселините. Характерните симптоми са повръщане, сомнолентност, дехидратация. Установява се метаболитна ацидоза и понякога хиперамониемия [*Fenton W. et al., 2001*]. Сред неврологичните прояви са пристъпи, изоставане в развитието, инсулто-подобни епизоди, особено в областта на базалните ганглии [*Sass JO et al., 2004*]. В острата фаза на метаболитна декомпенсация може да се установи едем на бялото мозъчно вещество и увреждане

на базалните ганглии, особено nucleus lentiformis и nucleus caudatus [*Brismar J. et al., AJNR AM J Neuroradiol. 1994*]; [*Brismar J. et al., Brain Dev. 1994*].

Епилептичните пристъпи обикновено с начало в неонаталния период, характерни са парциалните, генерализирани тонични и миоклонични [*Haberlandt E. et al., 2009*]. При 40% от пациентите миоклонични пристъпи се наблюдават по-късно в кърмаческа и ранна детска възраст, а при по-големи деца се съобщава и за атипични абсанси [*Aicardi J.,2007*]. ЕЕГ може да регистрира хипсаритмия, burst-suppression активност или дифузна бавновълнова активност с генерализирани или фокални острия [*Papetti L. et al., 2013*].

2.1.6.3. Глутаровата ацидурия тип I (GA-I)

GA-I е АР заболяване, което е резултат на нарушение в метаболизма на аминокиселините лизин, хидроксилизин и триптофан, водещо до натрупване на глутарова киселина и повишаване на концентрацията й в урината. Установява се мутация в гена за глутарил- CoA дехидрогеназа, локализирн на късото рамо на 19 хромозома (19p13.2) [*McClelland VM. et al., 2009*].

Натрупването на глутарова киселина води до сериозни увреждания на мозъка особено в първите две години от живота, с преимуществено засягане на базалните ганглии [*Strauss KA et al.,2003*] [*Baric I et al., 1998*] [*Haworth JC et al.,1991*] .

Клиничната картина е разнообразна, обикновено началото е в първите месеци от живота с изява на остро настъпила енцефалопатия, в хода на интеркурентна инфекция или метаболитен стрес [*McClelland VM. et al., 2009*]. В този период епилептичните

пристъпи могат да бъдат и първа изява на заболяването [*Papetti L. et al., 2013*]. Характерни неврологични прояви са макроцефалия, увеличени субарахноидни пространства, прогресивно развитие на дистония и атетоза с увреждане на стриатума [*Neumaier-Probst E. et al., 2004*]. ЕЕГ показва забавена основна активност с генерализирани или мултифокални комплекси остра/бавна вълна [*Stigsby B. et al.,1994*]; [*McClelland V. M. et al., 2009*].

При избор на антиепилептичен медикамент трябва да се избягва валпроат, т.к. се смята, че влошава функцията на митохондриите [*Kolker S. et al., 2011*]

2.1.6.4. Метилмалонова ацидемия

Повишаване на нивата на метилмалонова киселина в урината може да се наблюдава при голям брой заболявания. Диференциалната диагноза между тях се базира на наличието или не на повишени нива на хомоцистеин, има ли дефицит на витамин Б12 (кобаламин) и отговаря ли пациента на лечение с кобаламин. В тези заболявания се включват класическата метилмалонова ацидемия (ММА), резултат на нарушена финкция на ензима метилмалонил CoA мутаза (MUT) , както и по-редките форми с дефицит на ензима метилмалонил CoA епимераза (MCEE), дефицит на кобаламин A, каобаламин B, кобаламин C или кобаламин D, или тежък дефицит на витамин Б12.

Класическата ММА се дължи на мутация в гена *MUT*, кодиращ ензима метилмалонил CoA мутаза и се характеризира с повишени нива на метилмалонова киселина, 3-хидроксипропионова киселина, метилцитрат в урината и пропионилкарнитин в плазма. Болните имат хипотония, изоставане в развитието, метаболитна ацидоза,

микроцефалия, мегалобластна анемия и рядко хемолитично-уремичен синдром [*Biancheri, et al., 2002*]; [*Sharma, A.P. et al., 2007*].

Около 50% от болните имат епилептични пристъпи на различен етап от заболяването [*Horster F. et al., 2009*]. Могат да бъдат различни по характер като тонични, парциални с вторична генерализация, миоклонии на клепачите с едновременно отклоняване на погледа нагоре. В ЕЕГ се установяват мутифокални епиелптиформени патерни, потисната основна активност и липса на сънни вретена. Описани са и случаи на регистрирана в ЕЕГ хипсаритмия [*Guevara-Campos J. et al., 2003*].

Дефицитът на кобаламин С води до невъзможност за образуване на метилкобаламин и S-аденозилкобаламин, които са кофактори за ензима MUT и метионин синтетаза [*Rosenblatt DS et al., 1997*]. Установяват се повишени нива на метилмалонова киселина в урината, много често увеличени плазмени нива на хомоцистеин. Болните са с отказ от храна, неврологични симптоми като пристъпи, мускулна хипотония и изоставане в развитието, често метаболитна ацидоза. При прогресиране на заболяването се установява и корова атрофия.

Според някои автори пациенти с комбиниран дефицит на кобаламин С и коабламин D (cobalamin C/D) имат по-изразени неврологични прояви от пациенти с дефицит на ензима метилмалонил CoA мутаза. Над 50% от болните с дефицит на кобаламин С имат епилептични пристпъи, а ако остане недиагностициран и нелекуван се установяват екстрапирамидни симптоми, деменция, делириум и психиатрични заболявания [*Rosenblatt DS et al., 1997*].

Пристъпите са парциални клонични, комплексни парциални и генерализирани тончино-клонични. В ЕЕГ се регистрира фокални и мултифокална епилептиформена активност [*Biancheri R. et al., 2002*].

Теоретично, епилептичните пристъпи са признак на продължително повишените плазмени нива на хомоцистеина, което води до намален праг на възбудимост на нервните клетки. Натрупването на ексцитаторни аминокиселини като глутамат и сяра-съдържащата АК хомоцистеин води до разпространяване на възбудната активност [*Telfeian AE et al., 1999*].

При пациенти с всички форми на ММА може да се установи едем на бялото мозъчно вещество и увреждане на базалните ганглии, особено на глобус палидус [*Brismar J et al., AJNR AM J Neuroradiol. 1994*]; [*Brismar J. et al, Brain Dev. 1994*].

Смята се, че метилмалоновата киселина и метилмалонил CoA са токсични за мозъка и увеличават риска от епилептични пристъпи. Метилмалонил CoA инхибира пируват карбоксилазата, което инхибира глюконеогенезата и като резултат настъпва хипогликемия, която сама по себе си повишава риска от пристъпи [*Wajner M. et al., 1997*].

2.1.6.5. Изолирана хомоцистинурия

Изолираната хомоцистинурията (дефицит на метилкобаламин) се наблюдава при дефицит на кобаламин E, кобаламин G вариант на дефицит на кобаламин D. Хомоцистинурията, наблюдавана при нарушения в интрацелуларния метаболизъм на каобаламин се характеризира с ниски или нормални нива на метионин за разлика от хомоцистинурията при дефицит на цистатион бета синтетаза, при който се установява висок метионин.

При дефицит на метилкобаламин се регистрират нормални стойности на метилмалонова киселина в кръв и урина, повишени плазмени нива на хомоцистеин и ниска или нормална концентрация на метиони в плазма. [*Watkins D. Et al., 2014.*]; [*Suormala T. et al., 2004*].

При пациенти с дефицит на кобаламин G началото на симптомите обикновено е в кърмаческа възраст, но клиничната изява може да бъде и при възрастни. В детска възраст се наблюдава мегалобластна анемия и неврологични симптоми като мускулна хипотония, епилептични пристъпи и изоставане в умственото развитие, микроцефалия [*Carrillo N. et al.,2013*].

2.1.7. Епилепсия при Фенилкетонурия

Фенилкетонурията (ФКУ) е АР заболяване, дължащо се на мутация в гена *PAH*, кодиращ енизма фенилаланин хидроскилаза (PAH), който превръща АК фенилаланин в тирозин. Заболяването може да бъде честа причина за епилепсия, ако не се започне рестриктивна диета след раждането.

Следствие на мутация в двете копия на гена за PAH ензимът е неактивен или с намалена активност, което води повишаване концентрацията на АК фенилаланин, в някои случаи до токсични нива.

При някои пациенти мутациите в гена за PAH водят до фенотипно по-лека форма на болестта, която се нарича хиперфенилалнинемия.

При една част от болните с фенилкетонурия заболяването е резултат от дефект в метаболизма на тетрахидробиоптерина, задължителен кофактор на ензима фенилаланин хидроксилаза.

В неонаталния период липсват специфични симптоми при децата с ФКУ. Единствена проява може да бъде специфична „миша миризма“ на урината. Клиничната картина при липса или късно започнато лечение се свързват с два основни патофизиологични механизма – увреждане от натрупаните токсични продукти и увреждане от липса на продукти от тирозиновата каскада – L-тироксин, меланин, допамин, катехоламини и други. Нелекуваните деца с класическа ФКУ развиват тежък интелектуален дефицит, микроцефалия, епилептични пристъпи, намален тегловен прираст, атаксия, двигателен дефицит, поведенчески промени, в чести случаи подобни на аутизъм, екземи, пепеляво обезцветяване на косата и кожата [*Кадъм А., 2013*].

Рефрактерни епилептични пристъпи и синдром на West са описани при пациенти с ФКУ [*Zhongshu Z. et al., 2001*].

В България, както и в много други страни, е въведен неонатален скрининг за ранна диагноза на фенилкетонурията и ранно започване на рестриктивна диета, което значително намалява броя на пациентите със сериозни неврологични прояви.

2.1.8. Епилепсия при пероксизомни заболявания

Пероксизомите са вътреклетъчни, едномембранни органели, участващи в много метаболитни процеси в организма, главно в метаболизма на липидите и водородния пероксид. Основата им роля е свързана с окислението на средноверижните и дълговерижни мастни киселини. Липсата им или нарушения в някоя от функциите

води до развитието на пероксизомни болести. Те са клинично и генетично хетерогенна група заболявания. Класифицират се в три групи: заболявания с дефект в биогенезата на пероксизомите (PBDs), заболявания с дефицит само на един пероксизомен ензим (single peroxisomal enzyme deficiencies- SEDs) [*Liang JS et all., 2011*] и сходен генетичен синдром, които е описан за първи път от *Corzo et al.* през 2002 година при трима пациенти с нова неонатална форма и голяма делеция в промоторния регион на *ABCD1* гена и съседния *DXS1357E* ген.

Пероксизомните забоялвания, свързани с ранна изява на епилептични пристъпи, принадлежат към групата на PBDs. Това са синдрома на Zellweger (ZS), неонаталната форма на адренолевкодистрофия (NALD) и инфантилната форма на болестта на Refsum (IRD). Обединяват се с в т. нар. Zellweger спектър. Установява се мутация в *PEX* гена, отговорен за синтезата на пероксини. Това са протеини необходими за биогенезата на пероксизомите, освен това са важна част от пероксизомния матрикс и мембрана [*Liang JS et all., 2011*].

Синдромът на Zellweger е най-тежкото заболяване от спектъра и се характеризира със специфичен лицев дисморфизъм с широк чело, епикант, голяма фонтанела, малък нос с широки носни ходове, хипопластични супраорбитални ръбове, очни аномалии като катаракта, глаукома, замъгляване на роговицата, дегенерация на ретината. Характерни са още хепатомегалия, пролонгирана жълтеница, нарушена чернодробна функция, кортикални микрокисти в бъбреците, сензоневронална глухота [*Shimozawa, N., 2007*]. При пациенти със синдром на Zellweger често се установяват и мозъчни малформации като кортикални дисплазии, полимикрогирия и хетеротопии [*Volpe JJ et al., 1972*]. Съобщава се и за засягане на

бялото мозъчно вещество с нарушение в мелинизацията или демиелинизация [*Barkovich AJ. et al., 1997*]; [*Weller S. et al., 2008*]. Трябва да се имат предвид особеностите на незавършените процеси на миелинизация при деца до 2 год. възраст при оценка на нарушенията в миелинзацията [*Baes M. et al., 2009*].

Болните със синдрома на Zellweger обикновено са с начало на симптомите в неонаталния период. Установява се тежка мускулна хипотония, намалени спонтанни движения, затруднено хранене, липсващи примитивни и сухожилно – надкостни рефлекси (СНР) и епилептични пристъпи, които са чест симптом [*Steinberg SJ. et al., 2006*]. Според анализ на Heyman на 114 пациента, описани в литературата със синдром на Zellweger, при 56 от 61 (92%) от тези с достъпна информация се съобщава за пристъпи [*Gould SJ et al., 2001*]. В проучване на Takahashi 70% от пациентите са били с епилептични пристъпи в ноенаталния период. Описват се парциални двигателни пристъпи, засягащи ръцете, краката или лицевата мускулатура, рядко се наблюдава вторична генерализация [*Takahashi Y. et al., 1997*]. Съобщава се и за миоклонични и атипични флексионни спазми. Обикновено пристъпите са с добър контрол и отговор на лечение с антиконвулсивни медикаменти. В ЕЕГ се регистрират двустранни, независими мултифокални острия и комплекси остра/бавна вълна, предимно фронтално, а също така и в централните, среднотемпорални и париетални области. Смята се, че регистрираната в ЕЕГ пароксизмална активност кореспондира с областите на нарушена невронална миграция [*Takahashi Y. et al, 1997*].

Неонаталната адренолевкодистрофия и инфантилната форма на болестта на Refsum, които са част от Zellweger спектъра, се характеризират с по-лека клинична изява и различия в някои

симптоми. Повечето пациентите с тези заболявания са с мускулна хипотония, но усвояват определени двигателни умения. За разлика от болните със синдром на Zellweger, при тези с NALD и IRD по-често се установява сензоневронална загуба на слуха и пигментен ретинит. При последните дефектите в невроналната миграция не са толкова чести, наблюдават се при около 20% от болните с NALD [*Brown 3rd FR et al., 1993*]; [*Moser AB et al., 1995*].

Нещо повече, не се установява значителна корелация между епилептичните пристъпи и локализацията на мозъчните малформации [*Takahashi Y. et al, 1997*]. Пристъпите обикновено са генераизирани тонично-клонични, миоклонични, като възрастта на изява може да е както в неонаталния период, така и в по-късна възраст. Съобщава се за случаи с NALD и изява на инфантилни спазми [*Clayton PT. et al., 2001*]. Пристъпите са с по-голяма честота и по-рефрактерни на лечение при болни с неонатлна адренолевкодистрофия, в сравнение с пациенти с ZS. При NALD в ЕЕГ може да се установи високоампитудна бавновълнова активност, полиморфна делта активност, мултифокални епилептиформени патерни, burst-suppression активност и хипсаритмия.

При инфантилна форма на болестта на Refsum са описани епилептични пристъпи с начало в неонатална възраст [*Moser AB et al., 1995*].

2.2. Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в кърмаческа и ранна детска възраст.

2.2.1. Биотин зависима епилепсия

Дефицитът на биотинидаза е АР заболяване, характеризиращо се с нарушение в ендогенната преработка на биотина. *BTD* гена кодира ензима биотинидаза, който отстранява биотина от свързаните с него протеини в храната и освобождава витамина в неговата свободна форма. Мутации в този гена водят до намаляване или елиминиране на активността на биотинидазата, в резултат на което намалява и активността на всичките четири биотин- зависими карбоскилази [*Wolf B., 2011*].

Тежестта на заболяването се определя от остатъчната активност на ензима. При тежките форми се установява по-малко от 10% остаъчна активност на биотинидазата, а при по-леките или частични форми тя е между 10% и 30% от нормалното [*Thoene J et al., 1983*].

Клиничната картина при тежките и нелекувани пациенти се характеризира с неврологични симптоми като епилептични пристъпи, мускулна хипотония, атаксия, изоставане в развитието, оптична атрофия и глухота [*Bhardwaj P. et al., 2010*]. Кожните симптоми включват алопеция и себореен дерматит. Някои деца могат да развият респираторни проблеми като хипервентилация, ларингеален стридор или апнеа [*Sharma S. et al., 2017*].

Епилептичните пристъпи са първи симптом при около 38% от болните с биотинидазен дефицит и се наблюдават при около 55% от случаите преди започване на лечение. Обикновено началото им е след 3-4 мес. възраст, често са инфантилни спазми, наблюдават се и

генерализирани тонично-клонинчи и миоклонични пристъпи. Характерно е бързото повлияване на рефрактерните пристъпи от малки дози биотин – 5-20 мг/кг дневно [*Zempleni J. et al., 2008*].

Електроенцефалографкси може да се регистрира burst-suppression активост, чести комплекси остра/бавна вълна, недобре организирана бавновълнова основна активност и липса на нормални сънни графоелементи [*Salbert BA et al., 1993*].

Холокарбоксилазания дефицит е заболяване, характеризиращо се неспособност за използване витамин биотин ефективно и е резултат от мутации в гена *HLCS* [*Suzuki Y. et al., 2005*]. Симптомите са сходни с тези при биотинидазния дефицит, а началото им е обикновено в първата седмица след раждането, но може да варира [*Pascual JM et al., 2008*]. Епилептичните пристъпи се срещат по рядко в сравнение с биотинидазния дефицит – при около 25-50% от болните. Характерни са генерализирани тонични, парциални двигателни и мултифокални миоклонични. В ЕЕГ се регистрита burst-suppression активност или мултифоклани острия [*Nicole I et al.,2005*].

2.2.2. Епилепсия при дефицит на глюкозен транспортет (GLUT1)

GLUT 1 е първият описан протеин от семейството на трасnпортиращите глюкоза белтъци, а през 1985 год. е клониран и секвениран гена отговорен за синтезата му – *SLC2A1*, локализиран на късото рамо на първа хромозома (1p34.2). Обкиновно мутациите са *de novo* възникнали, а в някои случаи унаследени по автозомно-доминантен път. [*Brockmann K, 2009*].

GLUT1 в най-голяма степен се екпресира в еритроцитите и ендотелните клетки на кръвоносните съдове, участващи в изграждането на кръвно-мозъчната бариера. Неговата основна роля е транспортиране на глюкозата от кръвта към мозъчните клетки [*Vannucci SJ et al., 1997*]. Дефицитът му води до намалени нива на глюкоза в ликвора (хипогликорахия), която не е свързана с намалена концентрация на кръвната глюкоза, и ниски или нормални стойности на лактат в ликвора [Seidner G et al., 1998]. Хипогликорахията обикновено е под 2,5 ммол/л, а съотношението между серумна глюкоза и стойностите й в ликвора е под 0,5. При фенотипно по-леки форми на заболяването се установява нормогликорахия и нормално съотношение на глюкозата в ликвор и кръв [*Rahman S. et al, 2013*].

Различават се класическа форма на GLUT1 дефицит с начало до 2 г. в., късна форма с начало на заболяването между 2 г. в. и 10 г. в. и некласическа форма, характеризираща се с умствено изоставане и двигателни нарушения като атаксия и дистония, без пристъпи [*Leen WG et al., 2010*]; [*Klepper J., 2012*].

При класическата форма епилептичните пристъпи са основният начален симптом на болестта, при около 79% от пациентите с начало до 6 м. в. Наблюдава се и изоставане в развитието, двигателни нарушения като атаксия, тонусови промени – хипотония, спастицитет или дистония [*Klepper J et al., 2007*]. При раждането пациентите са с нормална обиколка на главата, но в хода на заболяването нарастването й намалява и в тежките случаи се стига до оформяне на микроцефалия [*Rotstein M et al., 2010*].

Няколко месеца преди изявата на пристъпи могат да се наблюдават абнормни движения на очите, наподобяващи опсоклонии, както и апноични паузи при някои пациенти [*Papetti L. et al., 2013*].

Характерни са генерализираните тонични или клонични, миоклонични, атипични абсанси, атонични и некласифицирани пристъпи [*Wang D et al., 2009*].

В ЕЕГ се регистрират мултифокални комплекси остра/бавна вълна, както и генерализирана пароксизмална активност от комплекси спайк/бавна вълна с честота 2,5-4 Хц [*Leary LD et al.,2003*].

Дефицитът на GLUT 1 се асоциира с миоклонично – астатична епилепсия и деткса абсансна епилепсия с ранно начало [*Campistol, J et al., 2015*].

Lebon et al. през 2014 г. докладват изследвани от тях пациенти с генерализирана епилепсия и GLUT1 дефицит и обединяват техните данни с други подобни проучвания. При 1110 пациента с генерализирана епилепсия от седем проучвания 2,4% са били с GLUT1 дефицит, а при 5,6% от 303 пациента с детска абсансна епилепсия с ранно начало е доказан дефицит на транспортиращия глюкоза протеин. В редки случаи е описана и парциална епилепсия при GLUT1 дефицит [*Lebon, S et al., 2015*].

Иванова Н. и съавтори през 2017 г. описват три нови мутации в *SLC2A1* гена при български пациенти с генерализирана епилепсия. В тяхната група от 38 пациента са включени деца, от които 8 са били с ранна изява на абсансна епилепсия, 8 с детска абсансна епилепсия, осем пациента с миоклонично-астатична епилепсия, седем деца са с епилепсия с миоклонични абсанси, шест пациента с епилепсия с генерализирани тонично-клонични пристъпи и едно дете с полиморфни пристъпи. Новите мутации са описани при момче с детска абсансна епилепсия, момиче с миоклонично-астатична епилепсия и при момче с рефрактерна епилепсия с ГТК пристъпи.

През 1999г. *Brockmann K. et all* описват двама братя на 8 г. и на 16 г. с изоставане в двигателното и умствено развитие, епилепсия с начало в кърмаческа възраст, атаксия и дистония. Докладвана е значителна корелация между неврологичните прояви и храненето на пациенти, с влошаване на симптомите нагладно и значителното им подобряване след прием на храна. Тяхната майка е била с много по-лека проява на неврологичните симптоми. Регистрирано е значително подобрение по отношение на епилептиформената активност в ЕЕГ при провеждане на изследването на гладно и след нахранване [*von Moers A et al., 2002*]. При двамата пациенти и тяхната майка е доказана мутация в *SLC2A1,* с което е потвърдена диагнозата синдром на дефицит на GLUT1, а фенотипно е определена като въглехидрат- респондерна форма.

Епилепсията при дефицит на GLUT1 е терапевтично резистентна. Наблюдава се и влошаване на пристъпите от медикаменти като валпроат, фенобарбитал и бензодиазепини, които инхибират GLUT1 [*Klepper J et al., 2002*]; [*Wong HY, et al,2005*]. Избор на лечение е кетогенната диета, чрез която се осигурява алтернативен източник на енергия за метаболизма в мозъка. При голям част от пациентите се наблюдава контрол на епилептичните пристъпи с нея и изключване на антиконвулсивните медикаменти [*Klepper J., 2008*].

2.2.3. Епилепсия при митохондриални заболявания

Митохондриите са субклетъчни органели, които се различават по качество и количество в отделните клетки. В органите с активен метаболизъм те са повече като количество и с по-голям брой кристи. Функционират до голяма степен независимо от клетката, реплицират

се самостоятелно и независимо от клетъчното делене [*Тинчева Р., 2013*].

Основната им функция е синтеза на аденозин-трифосфат чрез процеса на окислително фосфорилиране, освен това играя важна роля в поддържането на вътреклетъчната калциева хомеостаза, регулация на апоптозата, освобождаване на свободни радикали. Участват и в синтезата на невротансмитери в нервните клетки [*Rahman S., 2012*].

Терминът „митохондриални болести“ (МБ) обобщава всички заболявания, засягащи дихателните вериги и процесите на окислително фосфорилиране, както и свързаната с тях група от пет ензимни комплекса, вградени във вътрешната мембрана на митохондриите [*Rahman S. et al., 2009*].

Митохондриите са уникални клетъчни органели поради факта, че притежават свой собствен генетичен материал, малка кръгла ДНК молекула, носеща 37 гена. Те кодират 13 белтъка (всички компоненти на дихателните вериги и окислително фосфорилиращата система) и 24 РНК молекули, необходими за интрамитохондриланата синтеза на тези 13 протеина. Експресията им е от съществено значение за ефективната продукция на енерегия от митохондриите, която също така изисква и участието на много от нуклеарно-кодираните протеини [*Pagliarini DJ et al., 2008*].

Митохондриалните болести могат да се дължат на мутации както в ядрената, така и в митохондриалната ДНК (мтхДНК) [*Cree LM et al., 2009*]. Нуклеарните мутации се унаследяват по АД и АР път, докато митохондриалните мутации се предават само от майката [*Papetti, L et al., 2013*]; [*Тинчева Р, 2013г*]. Известни са над 200 точкови мутации и делеции в мтхДНК, които водят до нарушена функции на митохондриите. От 2006г. насам са описани около 100

ядрени мутации, засягащи митохондриалния метаболизъм, водещи до развитие на МБ [*DiMauro S et al.,2008*]; [*Calvo SE et al., 2010*].

Клиничната картина е много разнообразна и може да засегне всички органи и системи, в най-голяма степен тези с активен метаболизъм и повишени нужди от енергия като мозъка, сърцето, мускулите, бъбреците, черния дроб и ендокринната система [*El Hattab et al. 2015*].

Характеризира се най-общо с птоза, офталмоплегия, миопатия, лесна умора при физически натоварвания, кардиомиопатия, сензоневрална глухота, оптична атрофия, пигментна ретинопатия, захарен диабет. Неврологичната симптоматика включва епилептични пристъпи, прояви на флуктуираща енцефалопатия, изоставане в нервно-психическото развитие, мигрена, инсулто-подобни епизоди, атаксия, пирамидна симптоматика. Характерно е провокирането на симптомите от интеркурентни инфекции или метаболитен стрес [*Тинчева Р, 2013*].

Точната честота на епилепсия при митохондриални заболявания е неизвестна, но се мята че при около 35-60% от болните с биохимично потвърдена МБ имат епилептични пристъпи [*Debray FG et al., 2007*];[*Khurana DS et al., 2008*] В друго прочуване една трета от пациентите с рефрактерни епилептични пристъпи са с биохимични промени, характерни за МБ [*Parikh S et al., 2008*]. В проучване на ***Lee YM et al.*** през 2008 год. описват 48 пациенти с епилепсия и дефект в дихателните вериги в митохондриите. При двама от тях е описан синдром на Otahara, при десет пациента синдром на West, 12 са били с синдром на Lennox-Gastaut, двама със синдром на Landau-Kleffner, при 14 пациента е описана генерализирана епилепсия, а осем болни са били с парциална епилепсия.

Друго проучване на ***El Sabbagh S. et al***. през 2010 год. описва 56 деца с митохондриални заболявания и епилепсия, като класифицират типа на епилепсията в шест групи според възрастта на изява и преобладаващия тип пристъпи. В първата група са обособени пациент с рефрактерен епилептичен статус и полиорганна недостатъчност с начало в неонталния период. Втората група са болни с миоклинична епилепсия в неонатална възраст. Третата група са деца с инфантилни спазми, четвъртата група с рефрактерни и повтарящи се състояния на епилептичен статус. В петата група пациенти с epilepsia partialis continua и последната група включва деца с миоклонична епилепсия.

При пациенти с митохондриални болести чрез МРТ се установяват промени в базалните ганглии и/или малкия мозък, общо мозъчна и/или малко мозъчна атрофия и променен интензитет в бялото мозъчно вещество. С помощта на Магнитно-резонасна спектроскопия се регистрира висока концентрация на лактат в засегнатите обtласти [*Lee,Y.M. et. al., 2008*].

Клиничното разпознаване на епилепсията при митохондриалните заболявания много често е затруднено. Липсват специфични патерни в ЕЕГ, които да насочват към МБ. Наличие на повишени стойности на лактат в серум и ликвор, повишени нива на аминокиселината аланин в серума насочват към нарушена функция на митохондриите, въпреки че нормалните резултати не я изключват. Наличието на симптоми и от други органи и системи като сензоневронална глухота, пигментна ретинопатия, кардиомиопадия, захарен диабет, нарушения в чернодробната функция ренални тубулопатии и други, насочват към вероятна диагноза МБ [*Rahman S., 2012*].

При пациенти с парциална епилепсия, epilepsia partialis continua или епилептичен статус в комбинация с чернодробна недостаъчност или появила се такава на по-късен етап, трябва да се има предвид в ДД план синдром на Alpers. *Wolf N. et al*. описват през 2009 год. пет деца с доказан синдром на Alpers и парциални двигателни и комплексни парциални пристъпи, а при четири от тях съобщават и за epilepsia partialis continua. При 4 от пациентите в ЕЕГ е регистрирана унилатерална окципитална бавноълнова активност от високоамплитудни делта вълни с наложени спайк и полиспайк вълна, която е персиитирал в продължение на няколко дни въпреки провеждано антиконвулсивно лечение. Специфични епилептиформени патерни не са описани при други митохондриални заболявания [*Rahman S., 2012*].

Диагнозата се базира на комбинацията от клинични прояви, лабораторни и биохимични промени. Генетичното й верифициране с доказване на мутации в нуклеарната ДНК и мтхДНК са възможни при някои митондриални болести. Големият брой гени, кодиращи компонентите на дихателните вериги и окислително фосфорилиращата система, създава трудности [*Calvo SE et al, 2010*]; [*Koene S. et al.,2011*]; [*Canafoglia L. et al.,2001*].

Лечението при пациенти с митохондриални заболявания цели повишаване продукцията на енергия под формата на аденозинтрифосфат и намаляване количеството на свободните радикали, което да доведе до стабилизиране на заболяването. При изявата на епилептични пристъпи се започва антиконвулсивана терапия с подходящ медикамент според характера на пристъпите. Не се препоръчва приложението на валпроат, които влошава митохондриалната функция и инхибира окислението на мастните киселини. Прилага се кетогенна диета, която е и първи избор при

пациенти с Пируват дехидрогеназен дефицит. Относително специфично медикаментозно лечение при митохондриалните болести включва добавяне на Коензим Q10, креатин, рибофлафин, L-карнитин. Оптимизирането на калорийния внос е изключително важно. Целта на геннта терапия е намаляване на мутационния товар на митохондриите, но все още е в експериментален стадий. Трудностите й са свързани с поли- и хетероплазмията [*Тинчева Р., 2013*].

2.2.3.1. Епилепсия при Митохондриална миопатия, енцефалопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди (MELAS)

Синдромът MELAS е прогресивно невродегенеративно заболяване, което се явява спорадично или наследствено по майчина линия с голямо разнообразие на клиничната картина. Освен типичните симптоми като митохондриална енцефаломиопатия, лактатна ацидоза и инуслтни епизоди, клиниката може да включва още епилептични пристъпи, загуба на слуха, захарен диабет, ритъмно-проводни нарушения, нисък ръст, ендокринопатии, стомашно-чревни нарушения и психични отклонения [*Литвиненко И., 2012*].

Приблизително 80% от случаите на MELAS са резултат от хетероплазматични от A-до-G точкови мутации в позиция 3243 на митохондриалния геном (3243 A>G), докато мутация на T-до-C в позиция 3271 възлизат на 7-15% от случаите. Освен това са описани други 29 мутации на мтхДНК и поне 7 мутации на митохондриалната транспортна РНК като причина за заболяването [*Scaglia F. Et al., 2006*]; [*Shinmei Y. et al., 2007*]; [*Sproule DM et al., 2008*].

Патогенезата на инсулто – подобните епизоди не е напълно изяснена. Те са с неисхемичен произход, засегнатите райони не отговарят на класическото съдово разпределение, а по-скоро са в гранични зони. Най-вероятно имат метаболитна или свързана с малките съдове етиология, напредват бавно и се разпространяват за разлика от тромботичните инсулти. МРТ показва, че инсулто-подобните лезии са свързани с вазогенни отоци, които могат да са следствие на метаболитни нарушения [*Scaglia F. Et al., 2006*]; [*Lizuka T et al., 2003*].

Честотата на инсулто- подобните епизоди при MELAS синдрома е висока и варира между 84-99% от болните [*Yatsuga S et al., 2012*]; [*Hirano M et al., 1994*]; [*DiMauro S et al., 2013*].

Характеризират се с частично обратима афазия, хемипареза, хемианопсия и корова слепота. В крайна сметка, множество инсулто-подобни епизоди водят до постепенно натрупване на неврологични дефицити и деменция [*Sproule DM et al., 2008*]; [*Thambisetty M et al., 2002*].

Епилепсията при MELAS синдрома също е с честота между 71-96% от пациентите [*Yatsuga S et al., 2012*]; [*Hirano M et al., 1994*]; [*DiMauro S et al., 2013*].

Инсулто-подобните епизоди често са в окципиталните области и епилептичните пристъпи се характеризират с аура, зрителни халюцинации с главоболие и възможна еволюция до епилептичен статус [*Karkare S et al.,2009*] .

Въпреки, че при пациенти с MELAS са чести парциалните и с вторична генерализация епилептични пристъпи, съобщава се и за първично генерализирани пристъпи [*Finsterer J et al., 2015*].

Demares ST et al. през 2014 г. описват седем деца със синдром на MELAS и епилепсия, при които повечето пристъпи са фокални или

продължителни или повтарящи се и групиращи в серии. На базата на проведените от тях изследвания и наблюдения обособяват две групи пациенти. В първата група са болни, при които винаги се установява връзка между инсулто-подобните епизоди и епилептичните пристъпи, а във втората група са с чести пристъпи без установена връзка с инсулто-подобнни състояния.

В ЕЕГ по време на пристъп се регистрира огнищна активност от високоамплитудни бавни делта и полиспайк вълни [*Fujimoto S., et al, 1999*].

2.2.3.2. Епилепсия при синдром на Leigh

Синдромът на Leigh (LS) или субакутна некротизираща енцефаломиопатия е прогресивно невродегенеративно заболяване, свързано с първично или вторично нарушение на процесите на окислително фосфорилиране в митохондриите. Той е най-честото митохондриално заболяване с начало в детска възраст, с приблизителна честота 1 на 40,000 живородени деца [*Rahman S. et al., 1996*].

Известни са над 75 патологични мутации, повечето от които в гени, кодиращи структурните компоненти на окислително фосфорилиращата система или протеини, необходими за тяхното изграждане, стабилност и активност. Описани са както мутации в мтхДНК и съответно унаследяване от майката, така и АР и Х-свързано унаследяване при дефект в ядрено-кодирани гени. Въпреки големия брой на установени патологични мутации при LS, някои пациенти с клинични и радиологични прояви на болестта остават без генетични верифицирана диагноза. Това показва, че все още има много неидентифицирани гени свързани с LS [*Lake NJ et al., 2015*].

Х-свързаната форма на синдрома на Leigh е резултат от дефект в пируват дехидрогеназния комплекс, поради мутация в *PDHA1* гена [*Matthews PM, et al., 1993]*. Описан е за първи път като отделно заболяване, характеризиращо се с фокални, двустранни симетрични субакутни некротизиращи лезии, разпространяващи се от таламуса до мозъчния ствол и задните стълбци на гръбначания мозък [*Leigh D., 1951*]. От тогава диагнозата синдром на Leigh се базира на установяване на симетрични лезии в една или повече области на ЦНС, включващи базалните ганглий, междинния мозък, мозъчния ствол, малък мозък и гръбначния мозък [*Montpetit VJ et al., 1971*]; [*Rahman S et al., 1996*]. На компютърна томография (КТ) на ЦНС засегнатите райони са хиподенсни, а при МРТ с хиперинтензен сигнал в Т2 секвенцията и хипоиндензни в Т1 секвенция [*Saneto RP. et al, 2008*];[*Sofou K. et al., 2013*].

В повечето случаи началото на заболяването е между 3 и 12 месечна възраст, с прогресиращ ход и летален изход до около 2 г. в. Описани са и форми с по-късно начало и по-бавна прогресия на болестта [*Goldenberg PC et al., 2003*].

Клиничната картина на синдрома на Leigh се характеризира с изоставане в двигателно и умствено развитие, в последствие със загуба на придобити умения и регрес в развитието, аксиална хипотноя и повишен мускулен тонус за крайниците, атаксия, дистония. Характерни са и дихателни нарушения и дисфагия като израз на засягане на мозъчния ствол. Нистагъм и атрофия на зрителния нерв са чести симптоми. Кардиомиопатия, увреждане на чернодробната функция, ренална тубуларна дисфункция и хормонален дефицит също могат да са част от фенотипната изява на LS.

Епилептичните пристъпи при пациенти със синдром на Leigh също са чест симптом. В ретроспективно проучване на *Sofou K., et al.* през 2014 г., включващо грипа от 130 пациента със LS, при 51 от тях (39,2%) са описани епилептични пристъпи. Според семиотиката на пристъпите са обособени в три групи: с най-голяма честота са генерализираните пристъпи (при 22,3%), парциални пристъпи (при 14,6%) и инфантилни спазми (при 6,1%). В групата на пациенти с генерализирани пристъпи осем са с миоклонични пристъпи и 3 са с абсанси. При 16 от болните се съобщава за терапевтична резистентност на епилепсията.

Съобщава се и за случаи на синдром на Leigh и epilepsia partialis continua [*Elia M. et al., 1996*].

Не се установява специфична пароксизмална активност в ЕЕГ при пациенти с LS. Може да се регистрира фокална и мултифокална епилептиформена активност по време на сън. По време на парциален пристъп може да се установи атенюация на основната активност в едната хемисфера или в задните отвеждания, или бърза активност [*Canafoglia L. et al.,2001*]. При изява на инфантилни спазми електроенцефалографски се регистрира хипсаритмия [*DiMauro S. et al., 1991*]; [*El Sabbagh S et al., 2010*].

2.2.3.3. Епилепсия при дефицит на Пируват дехидрогеназния комплекс

Пируват дехидрогеназния комплекс (PDHc) е митохондриален мултиензимен комплекс, осигуряващ връзката между гликолизата и цикъла на Кребс, катализира превръщането на пируват в ацетил-Со А. Метаболитния път на пируват преминава през PDHc, цикъла на лимонената киселина и дихателните вериги. Ензимен дефект на

всяка от тези стъпки води до нарушена утилизация на пирува, което от своя страна води до настъпване на лактатна ацидоза в организма [*Robinson BH et al., 1984*]. Протеините, изграждащи мултиензимния комплекс се кодират от нуклеарни гени. Заболяването се унаследява АР път или Х-свързано [*Prasad S. et al., 2011*]. Най-честата причина за PDHc дефицит е мутация в *PDHA1* гена, кодиращ α субединицата на ензима E1 – декарбоскилаза, хетеротетрамер, изграден от два протеина E1 α и E1 β, и локализиран на късото рамо на Х – хромозомата (Xp22.1- 22.2). Унаследява са по Х-свързан доминантен път, което означава, че боледуват както момчета, така и момичета [*De Meirleir, L et al., 2006*] [*Kerr, D.S et al., 2009*].

Фенотипно дефицитът на PDHc се характеризира с мозъчни малформации, енцефалопатия и кома, епилептични пристъпи, двигателен дефицит, атаксия и кома [*Prasad S. et al., 2011*] .

И. Иванов и съавтори през 2014 описват 56 пациенти от ромски произход – 31 с вродена лактатна ацидоза (ВЛА) и 25 здрави родственици, както и 21 пациенти в ВЛА с неизвестен етнос от Унгария. При 19 български пациенти и 1 унгарски пациент е установена хомозиготна мутация c.1336C>T в гена *PDHX*, която предизвиква поява на стоп-кодон p.Arg446* в последния екзон на E3-свързващия белтък на субединицата на ПДХ комплекса. Клиничните прояви при тези пациенти са с начало в неонатална или ранна кърмаческа възраст и се характеризират с хипотрофия, епилептични пристъпи, повръщане, апнея, изоставане в нервно-психическото развитие (НПР), кома, хиперлактатемия. При порследяване на пациенти се наблюдава микроцефалия, тежко или дълбоко умствено изоставане, спастично повишен мускулен тонус, слепота, намален слух, епилептични пристъпи, персистиране на хиперлактатемията, абнормна електромиография с данни за аксонна невропатия или

миопатия, данни от МРТ за атрофични мозъчни лезии, а при някои пациенти и лезии в базалните ганглии [*Ivanov I. et al., 2014*].

В проучване, включващо пациенти с епилепсия при митохондриални енцефалопатии с начало в кърмаческа възраст, 41% от децата са били с епилепсия [*Canafoglia L. et al., 2001*]. При болни с ранно начало се наблюдават инфантилни спазми с последващо развитие на терапевтично резистентни епилептични синдроми. Докато при по-късно начало на PDHc дефицит с изява на генерализирани пристъпи се установява по-добър отговор на антиконвулсивна терапия и лечение с кетогенна диета [*Barnerias C. et al., 2010*]. Описани са и атипични абсанси и миоклонични пристъпи [*Prasad S. et al., 2011]*. В ЕЕГ могат да се регистрират мултифокални бавни комплекси остра/бавна вълна.

2.2.4. Епилепсия при лизозомни заболявания

Лизозомите са клетъчни органели, съдържащи много ензими – кисели хидролази, отговорни за разграждането/смилането на макромолекули, бактерии, остарели органели на клетката, участват в процесите на апоптоза.

Генен дефект в един или повече лизозомни ензими, активатор-протеини или мембранни протеини води до понижена или липсваща ензимна активност. В резултат на което се натрупват несмлени макромолекули като сфинголипиди, холестерол, гликопротеини, мукополизахариди и гликоген в лизозомите. Броят и размера на лизозомите се увеличава и това води до клетъчна дисфункция и клинична изява на определена лизозомна болест (LSD).

Въпреки че, разгледани по отделно лизозомните заболявания са редки, общата им честота е приблизително 1:8000 живородени

[*Meilke et al., 1999; Poorthuis et al., 1999; Applegarth et al., 2000; Dionisi-Vici et al., 2002; Pinto et al., 2004; Poupetova et al., 2010*].

Описани са повече от 50 лизозомни болести [*Staretz-Chacham et al., 2009*]. Клиничната им характеристика е разнообразна, но много от LSDs се характеризират с тежко прогресиращо неврологично засягане.

Прогресивна миоклонична епилепсия е описана при някои LSDs като болестта на Gaucher, невронални цероидлипофусцинози, болест на Niemann-Pick, болест на Tay-Sachs.

2.2.4.1. Епилепсия при невронални цероидлипофусцинози

Невроналните цероидлипофусцинози (NCLs) са група от невродегенеративи заболявания с характерни автофлуоресцентни натрупвания на пигментираните липиди *цероид и липофусцин* в лизозомите на невроните и други клетки [*Goebel, H.H et al., 2004*]; [*Mole SE. et al., 2005*]; [*Mole, S., 2004*]; [*Santavuori, P. et al., 2000*]; [*Serratosa, J.M., 2001*].

Според възрастта на начало на клиничните симптоми NCLs се класифицират в четири основни подвида на ранна детска (инфантилна или INCL), класическа късна детска (късна инфантилна или LINCL), ювенилна (JNCL) и форма при възрастни (ANCL) [*Mole SE. et al., 2005*]. В последните години благодарение на предимствата на молекулярните и биохимични изследвания бяха описани още няколко по-редки форми и варианти. Това от своя страна наложи и създаване на нова класификация, базирана на идентифицираните гени (табл. 5) [*Mole, S., 2004*].

Клиничен вариант	Засегнат ген	Хромозома	Синтезиран от съответния ген прдукт
INCL, както и късна инфантилна форма, юношеска и при възрастни	CLN1	1p32	Лизозомния ензим палмитоил-протеин тиоестераза I
LINCL, форма с начало в юношеска възраст	CLN2	11p15	Лизозомния ензим трипептидил пептидаза I
JNCL	CLN3	16p12	CLN3 трансмембранен протеин
ANCL	CLN4	неизвестен	неизвестен
LINCL, фински вариант, както и с начало в юношеска възраст	CLN5	13q31-32	CLN5 разтворим протеин
LINCL, EJNCL, Индийски/ Чешки/ Ромски/ Коста Рика вариант, както и с начало в юношеска възраст	CLN6	15q21-23	CLN6 трансмембранен протеин
LINCL, Турски вариант	CLN7	неизвестен	неизвестен
LINCL, Турски вариант, Northern епилепсия, както и с начало в юношеска възраст also juvenile onset	CLN8	8p23	CLN8 трансмембранен протеин

Табл. 5. Класическите фенотипни форми на NCL и свързаните с тях гени.

Въпреки многообразието си всички форми на NCLs в детска възраст имат общи характеристики. Всички те спадат към групата на прогресивни миоклонични епи лепсии [*Goebel, H.H et al., 2004*]; [*Mole SE. et al., 2005*]; [*Mole, S., 2004*]; [*Santavuori, P. et al., 2000*];[*Wisniewski K et al., 2001*] и водят до зрителни нарушения, включително слепота. Деменцията в различна степен се наблюдава

винаги, както и пирамидни и/или екстрапирамидни нарушения с изява в различни етапи от болестта. Церебеларна аткасия се наблюдава в най-тежка степен при късната детска форма (LINCL) [*Димова, П, 2007*]. Диагнозата се поставя чрез доказване на характерния за всяка форма генетичен дефект или на метаболитен дефицит, като последното е възможно само при някои форми [Gardiner, R.M et al., 2000];[Lukacs, Z. et al., 2000] [*Goebel, H.H et al., 2004*]; [*Wisniewski K et al., 2001*]. Двете най-чести форми – ранна детска и класическата късна детска форма, се причиняват от дефицит на лизозомни ензими, съответно палмитоил-протеин-тиоестераза 1 (PPT1) и трипептидил-пептидаза 1 (TPP1) [*Lukacs, Z. et al., 2000*].

През 2007 г. *Димова П. и сътрудници* описват първите в България деца с NCLs- две момичета и две момчета. Едното момиче е с ранна детска форма на болестта, а другото с класическа късна детска форма. И двете момчета с LINCL форма. При четирите деца е доказан съответния за подвида на заболяването ензимен дефицит. При момичето с INCL форма са описани миоклонични пристъпи, а в ЕЕГ е регистрирана нисковолтажна основна активност и липса на сънни патерни. При другите трима пациенти с късна детска форма на заболяването са описани ГТКП, миоклонични, абсанси, атонични, миоклонично – астатични (МА) и тонични пристъпи. Основната находка в ЕЕГ е от генерализирани комплекси спайк/бавна (SW) и полиспайк/бавна (PSW) вълна, регистриране на фотопароксизмален отговор (ФПО) и забавена основна активност.

2.2.4.1.1. Ранна детска форма на NCL (INCL)

INCL се дължи на мутация в *CLN1* гена, кодиращ лизозомния ензим палмитоил – протеин – тиоестераза 1. Началото на

заболяването е след 6 мес. възраст. Клинично картина включва последователно развитие на регрес в нервно-психическото развитие, епилептични пристъпи, прогресираща атаксия, хипотония, миоклонии, слепота, ретинални промени, атрофия на n.opticus, спастична квадриплегия, вторична микроцефалия [*Mole SE. et al., 2005*,] [*Jalanko A. et al., 2009*]. Епилептичните пристъпи са с характер на генерализирани тонично-клонични, атонични и миоклонични, обикновено с начало до 1 г .в. В ЕЕГ може да се установи изразено потискане на основната активност. Обикновено началото на епилептичните пристъпи е псоледвано от развитието на деменция и прогресираща загуба на двигателни уменв [*Wolf NI et al., 2005*].

2.2.4.1.2. Класическа късна детска форма на невронална цероидлипофусциноза (LINCL)

LINCL е сред най-честите наследствени невродегенеративни заболявания в Европа. *Claussen et al.* съобщават честота 0,46 на 100 000 живородени в Западна Германия през 1992 год. [*Claussen M et al. 1992*]. *British Paediatric Surveillance Unit* докладват приблизително шест нови случая годишно във Великобритания *(BPSU, 17th Annual Report, 2002–2003, Royal College of Paediatrics and Child Health)*.

Генът *CLN2* кодира лизозомния ензим трипептидил-пептидаза I. Петдесет и две мутации са описани в този ген и свързани с класическата късна детска форма на болестта. Началото на симптомите обикновено е между 2 и 4 г. в. Клиничната картина се характеризира с епилептични пристъпи, които са с различна семиология и терапевтично резистентни, прогресиращ двигателен и интелектуален дефицит, миоклонии с активация от сетивни стимули.

Зрителните нарушения като ретинална дегенерация с отлагане на пигменти и амавроза, обикновено се наблюдават на по-късен етап [*Mole SE. et al., 2005*].

Описани са и мутации в *CLN2* гена, които фенотипно се характеризират с по-късно начало и по-бавна прогресия на болестта [*Sleat DE et al., 1999*]. Освен това са установени и мутации в други гени като *CLN5, CLN6, CLN7 и CLN8,* които също са свързани с късна детска форма на NCLs (табл. 4) [*Mole SE. et al., 2005*].

Епилептичните пристъпи при пациенти с LINCL могат да бъдат ГТК, абсанси, миоклоничи, атонични. Акционния миоклонус става по-изразен и забележим с началото на пристъпите, което може да бъде клиничен симптом, насочващ към ранна диагноза [*Wolf NI et al., 2005*] [*Mole SE et al, 2011*].

В ЕЕГ може да се регистрират SW комплекси и фотопароксизмален отговор [*Nicole I et al., 2005*].

2.2.4.1.3. Ювенилна форма на NCL

Повечето случаи на JNCL се дължат на мутации в *CLN3* гена отговорен за синтетазата на трансмембранен протеин, локализиран в лизозомите [*Ezaki J et al., 2003*]; [*Haskell RE et al., 2000*]; [Järvelä I, et al, 1998]; [*Järvelä I et al., 1999*];[*Luiro K et al., 2001*]. Тя е най-честата форма на NCL. Началото на заболяването е между 4 и 8 г. в. и се характеризира с вариабилна клинична изява [*Jalanko A. et al.,2009*]. Прогресивни зрителни нарушения, в резултат на пигментен ретинит или оптична атрофия, могат да бъдат начална и единствена проява на заболяването в продължение на няколко години [*Mole ES et al.,2011*].

Наблюдават се деменция, екстрапирамидни прояви, поведенчески и психиатрични прояви като халюцинации и психози [*Shahwan A et al., 2005*].

Епилептичните пристъпи могат да се изявят между 5 г.в. и 18 г.в. и са генерализирани тончно-клонични, комплексни парциални и миоклонични [*Sedel F et al.,2007*]. В ЕЕГ се регистрира недобре организирана бавна основна активност и генерализирани комплекси SW. По време на сън тези епилептиформени промени агравират [*Westmoreland BF et al., 1979]*.

2.2.4.2. Епилепсия при ганглиозидози

Ганглиозидите са молекули, които основно се намират в клетъчните мембрани на нервните клетки. Различават се GM1 ганглиозидоза и GM2 ганглиозидоза, известна още като болест на Tay-Sachs.

2.2.4.2.1. GM1 ганглиозидоза

GM1 ганглиозидозата е лизозомна болест, дължаща се на дефицит на ензима β-галактозидаза, който хидролизира терминалния β-галактозилен остатък от GM1 ганглиозидите, гликопротеините и глюкозоаминогликаните. Това води до натрупването им в мозъчните неврони и други клетки [*Brunetti-Pierri N. et al., 2008*].

Заболяването се разделя на три подгрупи в зависимост от възрастта на изява. Тип 1 или инфантилна форма на GM1 гангиолзидоза, тип 2, късна инфатилна и детска форма и тип 3 при възрастни [*Suzuki Y. et al,2001*].

Инфантилната форма е най-тежка, с начало на симптомите в първите 6 месеца. Симптомите включват изоставане в психомоторното развитие, лицев дисморфизъм, епилептични пристъпи – ГТК, мускулна хипотония, с последващо развитие на спастично повишен мускулен тонус. Установяват се още хепатоспленомегалия, кардиомиопатия, скелетни аномалии и дегенерация в ретината тип „черешово петно“ [*Brunetti-Pierri N. et al.,2008*]. Електроенцефалографски се регистрира недобре организира бавновълнова активност с прогресивно влошаване в хода на заболяването.

Късната инфатилна и детска форма на GM1 ганглиозидозата е с начало между 7 мес. и 3 год. възраст. Симптомите са сходни, но се наблюдава по-бавна прогресия на болестта. Установяват се регрес в умственото и двигателно развитие, епилептични пристъпи, скелетни аномалии, хепатоспленомегалия и дегенерация на ретината по типа „черешово петно“ [*Brunetti-Pierri N. et al., 2008*]. В ЕЕГ освен недобре организирана и бавна основна активност, може да се регистрира и епизодична ритмична активност с честота 4-5 Хц, особено изразена в темпоралните обалсти [*Harden A. et al,1982*].

Тип 3 GM1 ганглиозидоза е с начало на симптомите между 3 год. и 30 год. възраст и е най-леката форма. Характеризира се с екстрапирамидни симптоми, затруднения в походката, говорни проблеми, скелетни аномалии, дистония. По-редки са епилептичите пристъпи, хепатоспленомегалията и кардиомиопатията [*Brunetti-Pierri N. et al., 2008*].

2.2.4.2.2. GM2 ганглиозидози

GM2 ганглиозидози са група от АР заболявания, които се характеризират с натрупване на GM2 ганглиозиди в невроните, поради намалена активност на ензима β-хексозаминидаза. Той е лизозомна хидролаза, която отделя терминални N-ацетилхексозаминен учатък от GM2 ганглиозидите заедно с GM2 активаторен протеин. Съществуват две изоензимни форми – хексозаминидаза А, изградена от една α- и една β-субединица, кодирани от гена *HEXA* и хекосаминидаза В, състояща се от две β-субединици, кодирани от гена *HEXB.*

Мутации както в *HEXA* и *HEXB* гена, така и в *GM2A* гена (кодиращ GM2 активаторния протеин) водят до развитието на GM2 ганглиозидоза. По-конкретно, при мутации в *HEXA* се развива болестта на Tay-Sachs (TSD), характеризираща се с дефицит на хексозаминидаза А, а при мутации в *HEXB* гена се наблюдава болестта на Sandhoff, при която има намалена активност и на двете изоензимни форми [*Dardis A. et al, 2014*].

Обособени са три фенотипа при TSD – класическа инфантилна, ювенилна и хронична или форма при възрастни.

При класическата инфантилна форма на GM2 ганглиозидоза началото обикновено е преди 6 мес. възраст. Клинично се характеризира с абнормна реакция при внезапни слухови, зрителни и тактилни стимули, с разперване на ръцете и неколкократни клонични потрепвания. Невро-психичното развитие е забавено. Прогресиращо се развива хипотония, последвана от спастично повишен мускулен тонус и централна квадрипареза. Характерни за заболяването са амаврозата, която се установява около 8 месечна възраст при бяло-

сива ретинална дегенерация с централна червена макула като “черешово петно” и макроцефалията [*Dardis A. et al, 2014*].

Епилептичните пристъпи обикновено се установяват на по-късен етап, в някои случаи към края на първата година от живота. Те са с разнообразна характеристика и са терапевтично резистентни. Описани са генерализирани тонично-клонични, атипични абсанси, миоклонични и комплексни парциални пристъпи. Електроенцефалограмата може да е нормална в началото на заболяването. Постепенно се регистрира забавена основна активност с пароксизмална изява на високоамплитудни делта вълни и спайк вълни в централните области.

Ювенилната форма е с широки граници по отношение на възраст на изява, между 2 г. в. и 18 г. в. Характеризира се с поведенчески промени, прогресивно развиващ се когнитивен дефицит, спастично повишен мускулен тонус, епилептични пристъпи, атаксия [*Shapiro BE et al., 2009*].

В проучване *Maegawa et al.* описват група от 21 пациента с ювенилна форма на TSD. Установяват, че началото на епилептичните пристъпи в тяхната кохорта е между 1 г. 6 мес. възраст и 32 г.в. [*Maegawa GH et al., 2006*].

Хроничната форма на болестта е с начало в късна детска възраст и при възрастни, характеризира се с по-бавна прогресия в сравнение с другите форми [Shapiro BE et al., 2009]. Симптомите са основно неврологични и психиатрични и включват атаксия, спастично повишен мускулен тонус, дисартрия, дисфагия, дистония, психози, депресия [*Shapiro BE et al., 2008*]. Двигателния дефицит и малкомозъчната атаксия са най-честата изява при тази форма, докато епилептичните пристъпи са по-редки [*Tanaka ATN, 2003*].

2.2.4.3. Епилепсия при болест на Niemann-Pick тип С

Болестта на Niemann-Pick тип С (NP-C) е рядко АР заболяване, в резултат на мутации в *NP1* гена (95%) и рядко в *NP2* гена (5%), обуславящи нарушен вътреклетъчен транспорт на ендогенния холестерол и натрупване на холсетерол и гликосфинголипиди в лизозомите на мозъчните структури и други тъкани [*Божинова В., 2014 Бълг. Неврология*].

Заболяването е с хетерогенна клинична изява поради комбинирано прогресивното засягане в различна степен на вътрешните органи (главно черен дроб и слезка) и централната нервна система с неврологични и психиатрични синдроми [*Божинова В. и съавтори, 2014*].

Според възрастта на изява на заболяването са описани ранна детска форма (ранна и късна инфатилна, съответно са начало между 2 м.в. и 2 г.в. и с начало между 2 г.в. и 6 г.в.) късна детска форма с начало между 6 г .в. и 11 г. в., юношеска и форма при възрастни, но най-чести са детските [*Patterson MC et al., 2012*]; [*Vanier MT et al., 2010*].

За ранната инфанитлна форма са характерни неонатална холестаза и пролонгирана жълтеница, установява се хепатоспленомегалия, мускулна хипотония и забавено двигателно развитие. При късната инфантилна форма се наблюдават промени в походката, забавено развитие на речта, редки прояви на катаплексия и епилепсия, много рядко и периферна невропатия. Характерни са хипотония, атаксия, дистония, миоклонус и вертикална погледна пареза. Описани са парциални и генерализирани пристъпи. Обикновено са с добър отговор на лечение с антиконвулсивна терапия, но има терапевтично резистентни пристъпи. Тежките и

рефрактерни епилепсии са свързани с по-лоша прогноза [*Dardis A. et al, 2014*]. ***Canafoglia et al.*** описват пациент с късна инфантилна форма на NP-C с влошаване в протичането на епилептичните пристъпи, които са с характер на миоклонични, малкомозъчна симптоматика и погледна парализа. В ЕЕГ са установили абнормна дифузна и високоамплитудна алфа активност, активираща се от интермитентна фотостимулация [*Canafoglia L. et al, 2006*]. Приблизително половината от пациентите с юношеска форма на болестта имат епилептични пристъпи с различна семиология [*Vanier MT, 2010*].

Божинова В. и съавтори описват случай на късна инфантилна форма на NP-C с биохимично потвърдена диагноза. Неврологичните прояви на пациента са забавено говорно развитие, когнитивен дефицит от 6 г. в., последващ регрес в речта, деменция от 8 г.в., вертикална погледна парализа, епилептични пристъпи от 3 г.в. (абсанси, ГТКП и ВГТКП), катаплексия при смях, прогресираща промяна в походката поради дистония, атаксия и спастицитет от 5 г.в.

Itturiaga et al. анализират клиничните прояви при пациенти с биохимично потвърдена диагноза NP-C. В прочуването включват пациенти на между 4 дневна възраст и 35 г.в. Епилепсия се установява при 33% от пациентите с ранна инфантилна форма, 67% от болните с късна инфантилна форма на болестта и при 53% от случаите с юношеска форма. Епилептичните пристъпи са били с добър терапевтичен контрол [*Iturriaga C. et al, 2006*].

Актуалните препоръки за диагностицирането и лечението на NP-C [*Patterson MC et al., 2012*] предлагат количествената оценка на констелацията от симптоми, насочващи за диагностициране на заболяването с точкова скала (17/ www.NPC-SI.com; Wijburg et al.

2012/), съобразена с възрастта при изявата на заболяването [*Wraith J.E et al., 2013*]. С различен брой точки се оценяват основните симптоми при болестта, като най-много получава специфичния за NP-C симптом вертикална погледна парализа. Основни лабораторни изследвания при пациенти с клинична изява, потвърждаващи диагнозата NP-C са повишената серумна хитотриозидаза (неспецефична), кожна биопсия и филипиново оцветяване на култивирани фибробласти (позитивно в 80-85%, но нормален или леко повишено у хетерозиготни носители) и генетичните изследвания (мутации в гена в 18q11-q12 при 95% от случаите или в NP2 гена в 14q24.3 при 5%) [*Patterson MC et al., 2012*]. Съществува специфична патогенетична терапия за NP-C, която цели инхибиране на синтеза на гликосфинголипидите. Препаратът е инхибитор на глюкоцерамид-синтетазата и е доказал подобряване на състоянието поради стабилизиране на неврологичните синдроми в плацебоконтролирани изследвания у възрастни и деца [*Patterson MC et al., 2007*]; [*Patterson MC et al., 2013*] и многоцентрови обсервационни изследвания [*Patterson MC et al., 2004*]; [*Pineda M et al., 2009*]; [*Wraith J.E. et al., 2009*].

2.2.4.4. Епилепсия при болест на Gaucher

Болестта на Gaucher (GD) е най-честата лизозомна болест с честота в общата популация 1: 60 000 [*Meikle et al., 1999*]. Унаследяването е по АР път и се дължи на мутация в *GBA* гена, кодиращ ензима глюкоцереброзидаза (кисела β- глюкозидаза), в следствие на което се натрупват големи количества глюкоцереброзиди в лизозомите [*Papetti L. et al., 2013*]. Заболяването се разделя на три типа в зависимост от наличието и тежестта на

неврологичната симптоматика [*Mignot C, et al, 2006*]. Най-чест е I тип (GD1), при който липсва неврологична симптоматика, а клиничната изява може да бъде във всяка възраст в зависимост от остатъчната ензимна активност. Симптомите са органомегалия, в повечето случаи водеща е спленомегалията, анемия, тромбоцитопения и костни аномалии. При тип II (GD2) е водеща прогресираща неврологична симптоматика, с ранно начало между 3 м.в. и 4 м.в. Летален изход се наблюдава до 2-3 г.в. Тип III или хроничната невропатична форма (GD3) се характеризира с голяма хетерогенност на клиничната картина, която може да бъде както с по-леко, така и с тежко системно засягане и в различна степен представени неврологични прояви. Разграничават се два подтипа на тази форма. При вариант GD3a се наблюдава по-леко системно засягане и прогресивна миоклонична епилепсия. Докато при подтип GD3b се описва тежко системно засягане с окуломоторна апраксия [*Kraoua I et al., 2011*].

В проучване проведено от International Collaborative Gaucher Croup са описани епилептични пристъпи при 19 от 122 пациента (16%) с болестта на Gaucher. При 7 от пациентите са наблюдавани ГТКП, клонични пристъпи при 5, тонични при трима, миоклонични при трима болни, типични абсанси при двама и атипични абсанси при един пациент [*Tylki-Szyman´ska A et al., 2010*].

Електроенцефалограмата при пациенти с GD може да покаже различни промени като регистриране на полиспайк с максимум в окципиталните отвеждания, усилващи се при фотостимулация, мултифокални комплекси SW, дифузно забавена активност с наличие на високоамплитудни остри вълни по време на сън. При някои пациети може да се регистрира абнормни промени в ЕЕГ без клинична изява на епилептични пристъпи [*Sedel F et al.,2007*].

2.2.4.5. Епилепсия при Мукополизахаридози (MPS)

Мукополизахаридозите (MPS) са група лизозомни болести следствие от дефицит на лизозомните екзогликази или сулфатази, отговорни за разграждането на глюкозаминогликаните (мукополизахариди), които са основния компонент на екстрацелуларния матрикс. Неразградените мукополизахариди се натрупват в лизозомите и се екскретират с урината. За прецизиране формата на MPS след установяване на повишена екскреция на общите мукополизахариди в 24-часова урина, се правят качествен анализ на урината и ензимен анализ в левкоцити или фибробласти. Възможен е и ДНК анализ. Всички форми на MPS се унаследяват автозомно-рецесивно с изключение на болсетта на Hunter (MPS II), която е с Х-рецесивно унаследяване.

Наблюдава се клинична хетерогенност в рамките на един тип MPS – различни по тежест протичане и прогноза. Вариации се наблюдават по отношение на начална проява на заболяването, степен на засягане на органите, вид на засегнатите органи и ход на заболяването [*Авджиева Д., 2013*]; [*Тинчева Р., 2008*]. Умствена недостатъчност се наблюдава при болестта на Hurler (MPS IH), тежката форма MPS II и всички форми на MPS III. Скелетни аномалии са характерни за всички типове мукополизахаридоза. Груби черти на лицето също се наблюдават при всики форми на болестта, особено при ранно начало, но са по-слабо изразени при MPS VI.

Епилептичните пристъпи са част от неврологичната симптоматика. При голямо проучване на пациенти с MPS II е установена епилепсия при 13% от случаите [*Schwartz IV et al., 2007*].

Други неврологични симптоми са хидроцефалия, прояви от страна на компресия на гръбначания мозък, миелопатия, компресия на оптичния нерв и синдром на карпалния тунел. Тези симптоми се свързват с натрупване на глюкозаминогликани в тъкани около нервите или хороидния плексус. [*Al SS et al., 2008*].

Генерализирани епилептични пристъпи са наблюдавани при 40% от пациентите с MPS III. В ЕЕГ може да се регистрира липса на нормални сънни патерни, нискоамплитудна бърза активност с генерализирана делта активност.

2.3. Епилепсия при метаболитни заболявания с начало в детско – юношеска възраст

В тази възрастова група могат да се вкючат два типа епилепсия – прогресивна миоклонична епилепсия (PME) и други епилепсии. Втората група може да се раздели на две подгрупи в зависимост от наличието или не на умствено изоставане.

Епилепсии при метаболитни заболявания с късно начало и когнитивен дефицит се наблюдават при органични ацидурии, дефекти в урейния цикъл, митохондрилани болести, лизозомни заболявания като болестта на Niemann-Pick тип С.

Прогресивните миоклоничи епилепсии (PME) могат да са резултат на различни вродени метаболитни заболявания като споменатите вече NCL, болест на Gaucher, митохондриални болести. Установяват се и при болестта на Lafora, болестта на Unverricht-Lundborg миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF).

Характерно за PME са прояви на полимиоклонус (акционен миоклонус) с множествени, асинхронни, аритмични, асиметрични

неволеви контракции на различни части от тялото, индуциран от проприорецептивни стимули. Полимиоклонусът е основен синдром на различни дегенеративни заболявания с начало в детската възраст, комбиниран с прогресираща атаксия, деменция и епилептичен синдром.

2.3.1. Фамилна прогресивна миоклонична епилепсия с телца на Lafora (Болест на Lafora)

Представлява бързо прогресираща миоклонична епилепсия с АР предаване и характерни базофилни цитоплазмени телца на Lafora в невроните на nucleus. dentatus, мозъчния ствол и таламуса. При 80-90% от случаите са установени мутации в *EPM2A* гена и *EPM2B* гена, водещи до нарушена синтеза на фукционалните белтъци лафорин и малин. Началото на заболяването е между 11 и 18 годишна възраст. Наблюдават се ГТКП, миоклонични и абсансни пристъпи в съчетание с фокални епилептични пристъпи с окципитален характер. Заболяването прогресира, миоклониите се индуцират от шум, движения, тактилни стимули и преминават в генерализирани тонично – клонични припадъци. Увреждат се речта и когнитивните функции. Развиват се деменция, поведенчески отклонения, психози и епилептичните пристъпи стават терапевтично резистентни. Заболяването е с тежка прогноза и при повечето пациенти се наблюдава летален изход около 5-10 години след началото [*Serratosa LM et al., 2012*].

В началото на заболяването в ЕЕГ се регистрира генерализрана пароксизмална активност от неправилни спайк и полиспайк вълни, както и фотопароксизмален отговор. С прогресирането на болестта се наблюдава забавена и дисорганизирана основна активност с

фокални спайк вълни, предимно в окципиталните обалсти, както и загуба на нормалната сънна структура в ЕЕГ [*Ponsford S. et al, 1993*].

2.3.2. Прогресивна миоклонична епилепсия тип Unverricht-Lundborg

Болестта на Unverricht-Lundborg (ULD) е прогресивна миоклонична епилепсия, с начало между 6 и 16 г. в. Характеризира се генерализирани епилептични пристъпи с характер на миоклонични, атоничи и абсанси, атаксия, без тежък когнитивен дефицит и бавно прогресиращ ход. Наблюдава се полимиоклонус с активация от различни сетивни стимули. [*Ferlazzo E et al., 2006*]. Миоклониите са предимно в проксималните мускули и са асинхронни, могат да бъдат фокални или мултифокални и могат да генерализират до серия от миоклонични пристъпи или дори миоклоничен статус [*Kalviainen R et al., 2008*].

В началото ЕЕГ може да бъде нормална или с леко забавена активност. С напредването на болестта прогресира забавената активност и се регистрират генерализирани комплекси SW с честота 3-5/секунда и фронтален максимум. Фотостимулацията провокира генерализирани спай и полспайк вълни [*Ferlazzo E et al., 2007*].

2.3.3. Миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF)

Синдромът MERRF е една от най-честите причини за прогресивна миоклонична епилепсия [*Shahwan A et al., 2005*]. Най-честата мутация е точкова от-А-доG в позиция 8344 (8344A→G) в гена за транспортна РНК (*MTTK*) на мтхДНК [*Shoffner JM et al.,*

1990]. В този смисъл MERRF синдромът е митохондриална болест, а унаследяването е по майчина линия, в някои случаи спорадично [*Rosing HS et al., 1985*].

Клинично се характеризира с миоклонус, генерализирана епилепсия, атаксия и разкъсани червени влакна, видими на мускулна биопсия [*Shahwan A et al., 2005*]. Чести симптоми са миопатия, невропатия, глухота, деменция, нисък ръст и оптична атрофия. По-рядко се наблюдават кардиомиопатия, пигметна ретинопатия, пирамиден синдром, захарен диабет [*Chinnery PF et al., 1997*].

При пациенти с MERRF се регистрира генерализирана епилептиформена активност от комплекси SW с честота 2-5/секунда и забавена основна активност, която прогресира хода на заболяването. Фокални епилептиформени патерни също са описани [*So N et al, 1989*]. Единични окципитални спайк вълни, както и фоточувствително също са наблюдавани [*So N, Berkovic S. et al., 1989*].

Метаболитната енцефалопатия в детска възраст предполага широка диференциална диагноза и нерядко е диагностично и терапевтично предизвикателство пред специалистите. Както стана ясно съществува голям брой метаболитни заболявания, които да доведат до развитието на епилептична енцефалопатия, с произтичащите от това последствия.

Въпреки че в литературата не са описани строго специфични ЕЕГ изменения или тип епилептични пристъпи при метаболитните енцефалопатии се смята, че някои пристъпи, както и регистрирането на определена епилептиформена активност в ЕЕГ, могат да насочат към вродени грешки на обмяната.

Смята се, че етиологията на някои епилептични синдроми и епилептични пристъпи по-често се свързва с вродени метаболитни болести. Това рефрактерните на лечение пристъпи в неонатална възраст, Ранната инфантилна епилептична енцефалопатия (синдром на Ohtahara), инфантилнте спзами, прогресивните миоклонични епилепсии, както и Детската абсансна епилепсия с ранно начало, описана при GLUT 1 дефицит.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Цел на настоящата дисертация е да се характеризират клиничните и електрофизиологични особености на епилепсията при метаболитни заболявания.

ЗАДАЧИ

1. Да се осъществи клинико – електрофизиологично описание на епилептичните прояви, при наблюдаваните в Университетската детска болница в София пациенти с различни метаболитни заболявания.
2. Да се сравни семиологията на пристъпите при различните вродени грешки в обмяната.
3. Да се сравнят ЕЕГ характеристиките – основна активност, пароксизмални прояви, при различните метаболитни заболявания и се съотнесат към известното от литературата.
4. Да се установи доколко промени в електроенцефалограмата при пациенти с епилепсия, могат да насочат към вероятна диагноза метаболитна болест.
5. Да се установи доколко определен тип епилептични пристъпи, могат да насочат към вероятна диагноза метаболитно заболяване.
6. Да се изгради алгоритъм на поведение при пациенти с епилепсия и суспекции за вродени грешки в обмяната.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Участници в проучването

В проучването са включени 91 деца с доказани метаболитни заболявания. От тях 46 (50,55%) са от мъжки пол, а останалите 45 (49,45%) са от женски пол. Пациентите са хоспитализирани в Специализираната болница за активно лечение по детски болести (СБАЛДБ) „Проф. Иван Митев“ в град София за периода 2012-2018 год., като при някои от случаите диагнозата е поставена преди 2012г., но тяхното проследяване продължава.

Оценката включва подробна перинатална, фамилна и анамнеза на развитието, соматичен и неврологичен статус, класифициране на епилептичните пристъп и анализ на електрофизиологичните промени.

При 43 деца е диагностицирана фенилкетонурия. От тях 23 са от женски пол и 20 деца са от мъжки пол (Ж:М= 1,15:1). При всички диагнозата е поставена в резултат на провеждания в България неонатален скрининг за ФКУ, с изключение на едно момиче, което е пропуснато от него. Седем от пациентите са с дефект в урейния цикъл (5 момчета и 2 момичета), 10 деца са с органични ацидурии-трима с левциноза (1 момиче и 2 момчета), трима с метилмалонова ацидурия (2 момчета и 1 момиче) и четирима с пропионова ацидурия (3 момичета и 1 момче).

С митохондриална болест са 11 деца. При пет от тях е доказан Пируватдехидрогеназен дефицит (3 момичета и 2 момчета) и са разгледани като отделна група при предсавяне на резултатите и обсъждането им. Двама пациенти са с дефект в окислението на мастните киселини – момче с дефект в окислението на

средноверижните мастни киселини и момиче с карнитинов дефицит. Десет деца са с лизозомна болест. Седем от тях са с мукополизахаридоза- 5 момчета с MPS II тип и две момичета с MPS VI тип. От останлите 3 пациенти с лизозомна болест – 1 момче е с NP-C, 1 момиче с инфантилна форма на GM2 ганглиозидоза и 1 момче с болест на Tay-Sachs. Три деца са с пиридоксин зависима епилепсия- 1 момче и момче и момиче, които са близнаци. При 1 момиче е диагностицирана некетонна хиперглицинемия. Включени са При две момичета се доказа на метаболитно и генетично ниво синдром на Zellweger. Едно момче е диагностицирано с дефицит на GLUT1. Дефицит на метионин синтетазат или CblG дефицит се установи при едно момиче. (табл. 6 в приложения)

На табл. 7 са представените пациентите, при които диагнозата е потвърдена и чрез ДНК анализ.

Пациент	**Диагноза**	**ДНК анализ**
ПАЦИЕНТ 3	MELAS	ДА
ПАЦИЕНТ 18	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	ДА
ПАЦИЕНТ 20	СИНДРОМ НА LEIGH	ДА
ПАЦИЕНТ 21	СИНДРОМ НА LEIGH	ДА
ПАЦИЕНТ 32	ПДХД	ДА
ПАЦИЕНТ 33	ПДХД	ДА
ПАЦИЕНТ 34	ПДХД	ДА
ПАЦИЕНТ 35	ПДХД	ДА
ПАЦИЕНТ 40	СИНДРОМ НА ZELLWEGER	ДА
ПАЦИЕНТ 41	СИНДРОМ НА ZELLWEGER	ДА
ПАЦИЕНТ 1	CblG ДЕФИЦИТ	ДА
ПАЦИЕНТ 38	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	ДА
ПАЦИЕНТ 42	PDE	ДА
ПАЦИЕНТ 43	PDE	ДА
ПАЦИЕНТ 44	PDE	ДА
ПАЦИЕНТ 10	ДУЦ	ДА
ПАЦИЕНТ 12	ДУЦ	ДА

ПАЦИЕНТ 13	ДУЦ	ДА
ПАЦИЕНТ 22	МЕТИЛМАЛОНОВА АЦИДУРИЯ	ДА
ПАЦИЕНТ 23	МЕТИЛМАЛОНОВА АЦИДУРИЯ	ДА
ПАЦИЕНТ 46	GLUT-1 ДЕФИЦИТ	ДА
ПАЦИЕНТ 7	БОЛЕСТ НА NIEMANN-PICK ТИП С	ДА
ПАЦИЕНТ 25	МПЗ ТИП 2, БОЛЕСТ НА ХЪНТЪР	ДА
ПАЦИЕНТ 26	МПЗ ТИП 2, БОЛЕСТ НА ХЪНТЪР	ДА
ПАЦИЕНТ 27	МПЗ ТИП 2, БОЛЕСТ НА ХЪНТЪР	ДА
ПАЦИЕНТ 28	МПЗ ТИП 2, БОЛЕСТ НА ХЪНТЪР	ДА
ПАЦИЕНТ 29	МПЗ ТИП 2, БОЛЕСТ НА ХЪНТЪР	ДА
ПАЦИЕНТ 90	КОМБИНИРАН ДЕФИЦИТ НА ОКИСЛ. ФОСФОРИЛИРАНЕ	ДА
ПАЦИЕНТ 91	ПДХД	ДА

Табл. 7 Пациенти с МЗ, чиято диагноза е потвърдена и чрез ДНК анализ

2. Методи

2.1.1. Електрофизиологично изследване

При всички пациенти независимо от изявата или не на епилептични пристъпи, е проведена електроенцефалограма с 32 канален аналогов ЕЕГ апарат.

Електродите са позиционирани според международната система 10-20, която е разработена от H.H. Jasper и публикувана през 1958г. Тя осигурява симетрично и повторяемо стандартно разположение на електродите, основано на известни анатомични точки, пропорционално на размера и формата на главата, обхващащо максимално повърхността на скалпа. Унифицираната система създава възможност за сравнение на записите, извършени в различни лаборатории.

Записът при всички пациенти е с продължителност минимум 20 минути.

При анализът на електроенцефалограмата са отчетени както промени в основната активност, така и регистриране на специфична епилептиформена активност.

2.1.2. Мозъчна електрична активност

Мозъчната електрична активност е представена на електроенцефалограмата с непрекъсната последователност от вълни с характерни честота, амплитуда, форма, ритмичност, фаза, пространствено разпределение, време на поява, честота на поява и реактивност.

- Честота: Броя на пълните цикли на повтарящи се вълни или комплекси за 1 секунда. Измерва се в цикли за секунда или в херца (Хц). Трябва да се има предвид, че терминът Хц е подходящ, когато се употребява за синусоидални вълни, като алфа активността. Не е подходящ, когато се употребява за комплексни вълнови форми, като спайк и бавна вълна.
- Честотен спектър: Диапазонът на честотите, съставящи ЕЕГ. Разделя се на 5 диапазона, означени като делта, тета, алфа, бета и гама. Делта диапазона е честотен диапазон под 4 Хц, обозначава се с гръцкат буква δ. Тета диапазона е с честота между 4 – 7 Хц, означаван с гръцката буква θ. Алфа диапазона е честотен диапазон между 8 и 13 Хц, обозначава се с гръцката буква α. Бета диапазона е с честота между 14 и 40 Хц, означава се с буквата β. И гама диапазона е честотен диапазон над 40 Хц, обозначаван с гръцката буква γ.

- Амплитуда. След честота, амплитудата е един от определящите критерии за абнормност. Измерва се в μV. Големината на амплитудата е удобна мярка за съпостяване на вълни с една и съща, или с различни честоти. Това е особено информативно при амплитудна асиметрия между хомоложни области при технически изряден запис. Необходима е внимателна преценка на асиметрията, тъй като нерядко тя се дължи на артефакт (много нисък електроден импеданс, нееднакво междуелектродно разстояние в симетричните отвеждания на двете страни на главата и др.). Трябва да се помни и че алфа ритъмът е физиологично асиметричен и обикновено е с по-ниска амплитуда над доминиращата хемисфера.

- Форма и ритмичност. Формата на вълната, заедно с честотата и амплитудата е третия определящ критерий за абнормност. Вълните са правилни, когато са с еднаква форма и честота и неправилни , когато формата или честотата им се различават. Вълните, които се повтарят с приблизително постоянен период (продължителността на пълния цикъл на една вълна или комплекс), се характеризират като ритмични. Вълните с неправилни интервали, които са обикновено и с различна честота и форма, се характеризират като аритмични.

- Фаза. Вълните са монофазни, когато са видими само от едната страна на изоелектричната линия и полифазни, когато са съставени от два или повече компонента от двете страни. Дифазни са вълните с по един компонент от двете страни на нулевата линия, а трифазни – с три компонента.

- Пространствено разпределение. Симултанната поява на вълни със сходни характеристики, абнормни графоелементи или специфични патерни върху отделни области на главата или цялата глава, определят тяхното пространствено разпределение. Вълните са

дифузно разпространени, когато се срещат върху обширни области на главата. Пароксизмалната активност се описва като генерализирана, когато е регистрирана във всички отвеждания. Унилатералната активност е изявена от едната страна на главата, като може да бъде върху цялата хемисфера или локализирана върху част от нея. Фокалната /огнищна/ активност е ограничена в определена област на главата, записва се само от едно или няколко съседни отвеждания и се откроява на фона на регистрирана в останалите канали.

- Време на поява. Характеризира съвпадението, или несъвпадението, на времето на поява в отделните ЕЕГ канали на специфична активност. Вълните, които се появяват едновременно в две, няколко или всички отвеждания се наричат синхронни (или симултанни). Когато се регистрират едновременно от двете страни на главата се описват като билатерално синхронни. Вълните се означават като асинхронни, когато появата им в различните части на главата не съвпада по време и фаза (или несимултанни).

- Честота на поява. Характеризира количеството на вълните в даден честотен диапазон, абнормни графоелементи или специфични патерни в електроенцефалограмата. Честота на поява на вълните на доминиращата активност, както и на по-рядко срещаните вълни, регистрирани в продължение на цялата ЕЕГ е информативна по отношение на зрелостта и общата организация на ЕЕГ.

- Реактивност. Характеризира промените в ЕЕГ трасето, които се появяват при активация с различни стимули.

2.1.3. Абнормни графоелементи на епилептиформените разряди.

- Остра вълна**.** Острата вълна е транзиетн, ясно разграничен от фоновата активност, с остър връх при общоприетата скорост на движение на хартията или времевата скала на дисплея, с продължителност от 70-200 мсек. Основният компонент обикновено е негативен по отношение на други райони, а амплитудата варира. Острите вълни трябва да бъдар разграничавани от спайковете, т. е. транзиенти със същата характеристика, но по-краткотрайни.
- Остра и бавна вълна комплекс е последователност от остра вълна и бавна вълна.
- Спайк. Транзиент, ясно разграничен от фоновата активност, с остър връх при общо приетите скорост на хартията или на времевата скала на дисплея, с продължителност приблизително от 20 до под 70 мсек. Основният компонент обикновено е негативен по отношение на другите обалсти.
- Спайк и бавна вълна комплекс е патерн състоящ се от спайк, последващ от бавна вълна.
- Транзиент е всяка отдлена вълна или комплекс, различни от фоновата активност.
- Острите вълни са в честотния диапазон 4- 5 Хц до 13 Хц, т. е. честотния обхват на тета- и алфа вълните, а спайковете са от 14 Хц до 50 Хц- честотата на бета вълните. Амплитудата им варира, но обикновено тя е по-висока. Отличават се и с повторяемост и постоянство на формата на записа. Единствена вълна в целия запис, или повтарящи се вълни с променлива форма, с характеристиките на остра или спайк, се описват като транзиент. Острите вълни, спайковете и комплексите са специфични абнормни графоелементи

за епилептиформените разряди. Две или повече остри вълни или спайкове могат да предхождат бавната вълна. Описват се като мултиплени остра/спайк и бавна вълна комплекси. Нерядко се наблюдават повече от една високоамплитудни бавни вълни с честота 4-5 Хц, особено в края на разрядите, които са интегрална част от тях и се характеризират като абнормни графоелементи.

2.1.4. Характеристики на нормалната ЕЕГ в детска възраст

ЕЕГ на детето се различава съществено от тази на възрастния човек. Според изследванията на G. Walter детската ЕЕГ не се състои само от бавни вълни, които с течение на времето се ускоряват, а в нея са представени всички ритми, като с възрастта процентното им съотношение се изменя. През първите 1, 5 години от живота доминира делта ритъмът. Към края на третия месец се появяват зони на тета активност, най-напред в прецентралните области. Тази активност постепенно се разраства топографски и през периода 1,5 – 5 години става доминираща, а делта ритъмът е субдоминиращ във фронталните области. Единични алфа-колебания се срещат още в ранните етапи на развитие, разположени дифузно. През периода 1,5 – 5 години те се групират и изявяват предимно в тилните области. Към 8 г. в. алфа-ритъмът става доминиращ в електрическата активност на окципиталните и темпорални области. Пълното оформяне на алфа-ритъма, както е при възрастни, настъпва в периода между 10 и 14 години. Във възрастта между 6-8 години алфа ритъмът е с по-висока амплитуда в сравнение с възрастните. Отсъствието му в този период, както и ниската амплитуда е абнормен признак. Бета ритъмът се появява във фронталните области към 2-4-годишна възраст.

Междухемисфериалната асиметрия е по-добре изразена при децата, като може да достигне съотношение 1:2 над доминиращата спрямо недоминиращата хемисфера.

2.1.5. Абнормна ЕЕГ

Абнорманата ЕЕГ се характеризира с наличието на:

1. Генерализирана и/или фокална епилептиформена активност
2. Декрементна ЕЕГ (рязко глобално снижение на амплитуда на трасето).
3. Генерализирана (дифузна) асинхронна или синхронна бавновълнова активност
4. Фокална асинхронна или синхронна бавновълнова активност.
5. Амплитудни асиметрии и атипична локализация на вълните.

- Генерализирана епилептиформена активност.

Характеризира се с внезапна, едновременна поява на синхронни абнормни графоелементи- единични или мултиплени спайкове и/или остри вълни, както и комбинациите им (комплекси) с високи бавни вълни над двете хемисфери или над обширни райони на двете хемисфери. Графоелементите са двустранно симетрични, като в някои случаи може да има леки разлики във формата и амплитудата между двете хемисфери. Амплитудата, особено при децата, е най-висока във фронталните отвеждания. Нерядко генеализираният разряд може да бъде с по-висока амплитуда, или да бъде по-продължителен в една област на главата, което предполага фокална генеза на пароксизма.

- Редуване на залпова с потисната активност или burst-suppression.

Характеризира се с последователност от залпове с продължителност между 2–6 секунди от пароксизмална активност от високи бавни вълни примесени със спайкове, разделени от епизоди с продължителност 3–5 секунди от плоско или нискоамплитудно трасе [Aicardi J., Ohtahara S., 2002]. Регистрира се при синдром на Ohtahara и ранна миоклонична енцефалопатия. Смята се, че предхожда развитието на хипсаритмия.

- Хипасритмия.

Хипсаритмията е патерн, състоящ се от високоволтажни неправилни бавни вълни, примесени с мултирегионални спайкове и остри вълни над двете хемисфери.

- Фокална епилептиформена активност.

Фокалната епилептиформена активност се манифестира с разряди от спайкове, остри вълни и/или комплекси от остра и бавна или спайк и бавна вълна, обикновено с негативна полярност, в едно или няколко съседни отвеждания. Може да се изяви и контралатерално и независимо и асинхронно в други области, както и да генерализира по време на записа. Фоновата активност в областта на фокуса най-често е дезорганизирана, с наличие на повече бавни вълни.

2.2. Биохимични изследвания

Ниво на лактат в кръвта е изследвано при 33 от пациентите, а ниво на амоняк при 31 деца. Изследванията са извършени в клинична лаборатория на Университетската детска болница в София. Взета е кръв чрез затворена вакутейнер система при спазване на

стандартните процедури за стерилност. Показателите са изследвани 1 час след нахранване, а при изследването на амоняк е спазено и правилото за своевременното му транспортиране до лабораторията.

Използвани са следните референтни стойности за оценка на резултатите:

- Лактат – 1,1-2,4 mmol/l (нормални стойности на клинична лаборатория към СБЛАДБ)
- Амоняк – 10-60 μmol/l (нормални стойности на клинична лаборатория към СБАЛДБ)
- Хипермониемия в неонатална възраст:
  - Норма – под 110 μmol/l
  - Стойности, суспектни за метболитно заболяване- над 180 μmol/l
- Хиперамониемия след неонаталния период:
  - Норма до 60 μmol/l
  - Стойности, суспектни за метаболитна болест- над 100 μmol/l
- Несигнификантно повишени стойности на лактат до 4-6 mmol/l. Установяват се вторично при някои от следните състояния:
  - След епилептични пристъпи, усилено мускулно натоварване, асистирана вентилация
  - Тежки системни заболявания като: бъбречна или чернодробна недостатъчност, кардиомиопатия, съредечна недостатъчност, сепсис и др.
  - Инфекции на уринарния тракт (лактатна ацидурия), хиперхлоремия и др.

2.3. Метаболитни изследвания

Метаболитните изследвания са извършени в Лабораторията по молекулярна патология към Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин Дом“ посредством тандеммас спектрометрия (TMS). За целта е на пациентите е взета суха капка кръв (DBS) върху филтърна бланка и е събирана 24 часова урина. Чрез метаболитния скрининг е извършен анализ на аминокиселини и ацилкарнитини в кръв, както и профил на органични киселини в урина.

При всички 43 деца с диагностицирана ФКУ е взета суха капка кръв върху филтърна бланка за изследване на нивата на фенилаланин в кръвта.

При 44 от децата с други метаболитни заболявания в процеса на диагностициране са изследвани аминокиселини и ацилкарнитини в кръв и органични киселини в урина.

Анализ за определяне активността на лизозомни ензими е направен при 11 деца. Изследване профил на дълговерижни мастни киселини (VLCFA) в плазма е проведено при трима пациенти.

2.4. Класификация на епилептичните пристъпи според ILAE

На последната ревизия на консенсуса за диагностика и лечение на епилепсия през 2017 год. ILAE прие нова класификация на епилептичните пристъпи. Създадена е основна и разширена класификация.

Основната класификация е опростена версия на основните категории епилептични пристъпи и е базирана на три ключови признака:

1. От коя част на мозъка е началото на пристъпа.

2. Има ли или не нарушено съзнание/ загуба на съзнание по време на пристъпа.

3. Други прояви на епилептичния пристъп.

➢ Класификация на пристъпите според локализацията на началото им.

- Фокални пристъпи (заменя термина парциални пристъпи). Те произхождат от зони или невронни мрежи, локализирани в едната хемисфера.
- Генерализирани пристъпи. Началото на пристъпа е в зони от двете хемисфери.
- Пристъпи с неизвестно начало. Отнася се за пристъпи, чието начало не може да бъде определено.
- Фокални, еволюиращи до билатерални пристъпи (заменя термина вторично генерализирани пристъпи). Отнася се за пристъпи, чието начало е в една част на мозъка и се разпространяват в двете хемисфери.

➢ Класификация на пристъпите според наличието или не на нарушено съзнание.

- Фокални пристъпи с ясно съзнание съзнание. Отнася се за пристъпи, при които съзнанието е запазено по време на цялата му продължителност. Замяна термина прости парциални пристъпи.
- Фокални пристъпи с нарушено съзнание. Това са пристъпи с нарушение на съзнанието по което и да е време от неговата изява. Заменя термина комплексни парциални пристъпи.
- Пристъпи, при които не може да се определи нарушено ли е съзнанието. Когато количествената оценка на съзнанието не може да бъде на правена например, в случаите, когато

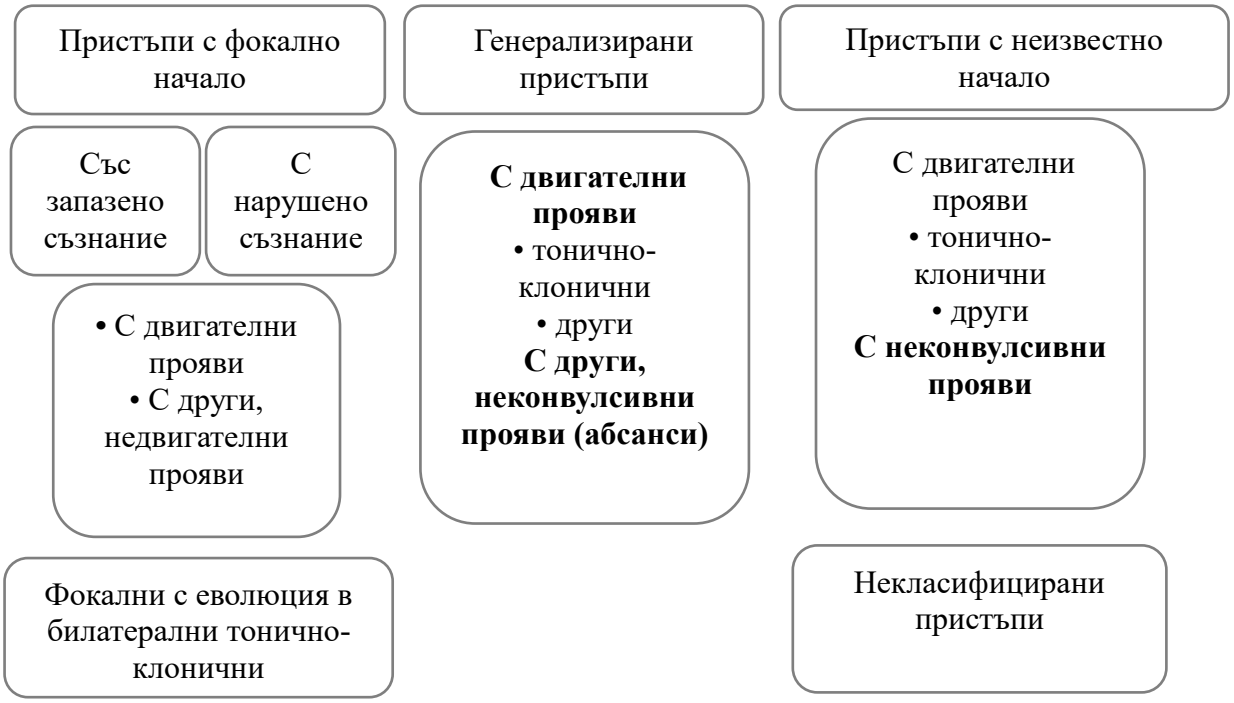
пациентите получават предимно нощни пристъпи е уместна класифицирането им в тази група.

- Генерализирани пристъпи. При тези пристъпи съзнанието е нарушено винаги.

➢ Класификация на пристъпите според изявата на двигателни и други прояви.

- Фокални двигателни пристъпи.
- Фокални пристъпи с други, недвигателни прояви.
- Генерализирани с двигателни прояви
- Генерализирани пристъпи с други, недивгателни прояви.

Обобщено основната класификация на епилептичните пристъпи е представена на фиг. 1.



Фиг. 1. Основна класификация на епилептичните пристъпи според ILAE 2017.

Разширената класификация запазва основната рамка на базовата класификация, но са включени повече видове епилептични пристъпи. На фиг. 2 е представена разширената класификация на епилептичните пристъпи, обновена през 2017 година.



Фиг. 2. Разширена класификация на епилептичните пристъпи на ILAE

IV. РЕЗУЛТАТИ

Разпределението на пациетите по възраст на изява на епилепсията и разпределението им според диагнозата на основното метаболитно заболяване са представени на фигура 3. и фигура 4 в приложенията.

1. Регистрирани промени в ЕЕГ по отношение на основната активност, без установяване на специфични епилептиформени патерни.

При 44 от пациентите **(48,35%)** са регистрирани отклонения по отношение на нормалните параметри на основната активност в ЕЕГ. От тях 13 деца са с диагноза ФКУ. Регистрираните промени при тях както и при останалите 31 деца с други метаболитни заболявания са представени в табличен вид. Обобщено са изложени резултатите от ЕЕГ при всеки от пациентите и са подредени хронологично.

Обобщено представяне на промените в основната активност в ЕЕГ при пациенти с различни МЗ е представено на фиг. 5 в Приложения.

ПАЦИЕНТ	СЪСТОЯНИЕ НА ПАЦИЕНТА	ПРОМЕНИ В ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 49	Бодра.	Дифузно дизритмична основна активност.
	Бодра.	Нормална ЕЕГ.
	Бодър.	Умерено изразено забавяне на съзряването на коровата електрогенеза.
	Бодро и сън.	Дифузно, умерено изразено изоставане в съзряването на коровата електрогенеза в

ПАЦИЕНТ 52		бодро състояние. Сънят се придружава от добре изразени сънни вретена, но и с появата на еденични заострени вълни по срединната линия.
	Бодър.	Основна активност от добре организиран алфа ритъм с добра реакция при ОО.
ПАЦИЕНТ 59	Бодър.	Леко дизритмична основна активност.
	Бодър.	Основната активност е в норма за възрастта. Нарядко пръснати в окципиталните отвеждания се регистрират единични остри вълни с ниска амплитуда.
ПАЦИЕНТ 61	Бодра.	Нормална ЕЕГ.
	Бодра.	Леко забавена основна активност. Двустранно в окципиталните отвежданиясе регистрират единични, високоамплитудни, бавни вълни, на времена двустранно синхронни.
ПАЦИЕНТ65	Бодър.	Основната активност е в границите на нормата за възрастта, но алфа ритъма е лабилен в лява тилна област. В отделни моменти се записват едносекундни периоди на синхронизирана тета по конвекситета.
	Бодър	Основната активност е нискоамплитудна с нормална честота и добре оформена диференциация между различните области. Наблюдават се леко заострени вълни челно нарядко.
ПАЦИЕНТ 66	Бодра.	основната активност е леко дезорганизирана, с пръснати групи от бавни вълни задномозъчно. Алфа ритъмът е нестабилен и недобре модулиран, но е с честота 10 Hz и е

		реактивен на дифузна светлина.
ПАЦИЕНТ 70	Бодра.	основната активност е с нормална честотна и топографска характеристика, но нискоамплитудна дифузно. Спонтанно неголямо количество остри вълни се записват в тилните области – синхронно и асинхронно.
	Бодра.	Нормална ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 71	Бодра	Дифузно малко по-бавна активност
	Сън.	Нормална характеристика на отделните фази. Нормални сънни вретена.
	Бодра	основната активност показва умерено изоставане в съзряването на коровата електрогенеза. Малко количество ритмични бавни вълни задномозъчно при релаксация.
	Бодра	В сравнение с предходния запис тилната ритмика показва тенденция за по-голямо количество ритмични групи при затваряне на очите – ритъм от 7 Hz
ПАЦИЕНТ 76	Бодър.	основната активност е с параметри на долна граница на нормата за възрастта.
	Бодър.	умерено дисритмична основна активност.
	Бодър.	Основната активност в норма. Двустранно в окципиталните отвеждания се регистрират кратки групи, нискоамплитудни тета вълни
	Бодър.	Основната активност е еднаква по характеристика във всички корови области – неритмични бавни вълни, оскъдно количество и преобладаване на неоформени ел. колебания

ПАЦИЕНТ 79	Бодър.	в сравнение с предходния запис се наблюдава тенденция за диференциране на електричната активност по корови области и правилна реакция на основната активност.
	Бодър.	параметрите на основната активност са малко под долната граница на възрастовата норма**.**
	Бодър.	Нискоамплитудна основна активност.
ПАЦИЕНТ 81	Бодра.	При бодро състояние параметрите на основната активност са в долна граница на възрастовата норма.
	Бодра.	В сравнение с предходната ЕЕГ се установява, че е запазена относително по-ниска амплитуда дифузно.
	Бодра.	Основната активност е от нискоамплитуден алфа ритъм, не добре модулирана.
	Бодра.	основна активност в норма за възрастта.
ПАЦИЕНТ 84	Бодра.	основната активност е в долна граница на възрастовата норма.
	Бодра и сън.	леко дисритмична нискоамплитудна основна активност. При задрямване се променя, съответно на състоянието.
	Бодра.	Нормална основна активност.
ПАЦИЕНТ 89	Бодър.	нискоамплитудна активност от преобладаващо по-бързи ритми.
	Бодро и сън.	Параметрите на основната активност са малко под долната граница на възрастовата норма. Сънните вретена са недобре оформени.
	Бодър.	Основната активност се доминира от тета, в отделни моменти показваща по-висока степен на синхронност в двете хемисфери.

	Бодър.	основна активност от недобре организиран алафа ритъм, примесен в предномозъчните отвеждания с бета ритмика.

Табл. 8. Пациенти с ФКУ с промяна в основната активност в ЕЕГ.

Пациент 65 – клинична картина

Момче на 13 год. от втора нормално протекла бременност и раждане, с тегло 3500 гр. и дължина 50 см. От неонаталния скрининг е с диагностицирана класическа фенилкетонурия. Провежда диетолечение, приема PKU-2-secunda и Лопрофин. След навлизане в пубертета е с влошен метаболитен контрол. Месец януари 2017 г. е получил за първи път пристъп по време на сън със стягане на челюстта, ръцета и краката, с периорална цианоза. Стойноста на фенилаланина в този период са били 12 mg%. Без отклонения в соматичния и неврологичния статус. Два месеца след пристъпа при контролна хоспитализация е проведена ЕЕГ, която е с данни за огнищно-генерализирана епилептиформена активност от комплекси остра/бавна вълна. Започната е системна антиконвулсивна терапия.

При всичките шестима пациенти с митохондриална болест са регистрирани промени в основната активност, която е забавена за възрастта. При двете деца със синдром на Leigh (пациент 20 и пациент 21) тя е силно забавена. Такава е и при пациента със MELAS (пациент 3), където се регистрира дифузно силно забавена основна активност от високоамплитудни бавни вълни.

По-слабо изразени са промените при пациент 90 (момиче с комплексен дефицит на оксислителното фосфорилиране) и пациент 18 (момиче с de novo мутация в мтхДНК).

При нито едно от децата с Метилмалонова ацидурия не са регистрирани отклонения по отношение на основната активност в ЕЕГ.

При трима (пациент 36, пациент 38 и пациент 39) от четиримата пациенти с Пропионова ацидурия в хода на проследяването са регистрирани промени в основната активност.

Пациент 38 – клинична картина

Момиче на 6 год. възраст от четвърта нормална бременност, второ раждане (1 извънматочна бременност, 1 спонтанен аборт) по нормален механизъм, на термин с тегло 3250 кг и ръст 51 см. От ранна кърмаческа възраст е с изоставане в психомоторното развитие. През юни и септември 2013 г. с три епизода на втренчване на погледа, отпускане на главата и липса на реакция на външни стимули с продължителност няколко секунди – най-вероятно фокални неконвулсивни пристъпи. Във връзка с изоставането в нервно-психическото развитие, епилептични пристъпи, мускулна хипотония и атактична походка е изказано съмнение за метаболитна енцефалопатия. Месец юни 2014г. е с продължителен фокален двигателен пристъп в леви крайници, след което движи ограничено лявата ръка. Пристъпът е свързан с високи стойности на амоняк. След това няма нови пристъпи. От приведената КТ на главен мозък е с данни за дискретна малкомозъчна хипоплазия. В ЕЕГ е регистрирана дизритмична основна активност, слабо диференциране по корови области. Проведените метаболитни изследвания са с данни за пропионова ацидурия, като по късно диагнозата е потвърдена и с ДНК анализ (c.1209+3A>G). От неврологичния статус е с данни за спастична, централна пареза за лява ръка.

Пациент 36 – клинична картина

Момиче, което към този момент е на навършена 19 г. в., проследявана до 18 г. в. в отделение по клинична генетика на Университетската детска болница в София. Детето е с диагностицирана Пропионова ацидурия на 7 мес. възраст и провежда диетично лечение с бедна на белтък храна и заместилно лечение със специална храна MSUD 2. На 10 г. в. е получила генерализирани тонично – клонични пристъпи, както и генерализирани атонични и е започната системна АК терапия с Карбамазепи и Ламотрижин. Детето е с изостване както във физическото, така и в нервно-психическото развитие- IQ= 35. На фона на двойната АК терапия е без ГТК пристъпи, но получава краткотрайни атонични пристъпи. В ЕЕГ в бодро състояние се регистрира дифузно много ниска амплитуда на основната активност, която е съставена от неритмични бавни колебания, не достатъчно диференцирани по корови области, но без асиметрия между двете хемисфери, като тези промени се задържат при проследяването.

Пациент 39 – клинична картина

Момиче на 5 г. в., родено от първа, патологична бременност (кървене в първи триместър, лекувано с прогестерон) на 34-годишна майка. Родено по оперативен механизъм поради седалищно предлежание, с тегло 2850 г и дължина 48 см. На 1г. 6 мес. възраст е установен регрес в развитието, а на 1г. 10 мес. двукратно е хоспитализирана по повод на тежко протичаща интеркурентна инфекция с многократни повръщания и установена хипогликемия и декомпенсирана метаболитна ацидоза.

На 2 г. 9 мес. възраст е получила пристъпи с характер на фокални с нарушено съзнание. На 2г. 11 мес. възраст след проведени

метаболитни изследвания е диагностицирана Пропионова ацидурия. В ЕЕГ се регистрира забавена основна активност от доминиращ тета ритъм с честота 5 Hz, дифузно групи от делта вълни, на временно двустранно синхронно.

При пет от седемте пациента с диагноза Дефект в урейния цикъл са установени промени в основната активност в ЕЕГ. Описаната находка е еднаква при всичките 5 деца – регистрирана е забавена, неритмична и недобре модулирана за възрастта основна активност. При другите две деца (пациент 15 и пациент 16) не са установени промени в ЕЕГ по отношение на основната активност.

При всичките пет момчета с Мукополизахаридоза тип 2 е регистрирана нискоамплитудна, забавена основна активност в ЕЕГ, като находката се задържа в хода на проследяването на пациентите. При едно от двете момичетата (пациент 31) с Мукополизахаридоза тип 6 при проследяването еднократно е установена в ЕЕГ забавена основна активност.

Двама (пациент 4 и пациент 5) от тримата пациенти с диагноза Левциноза са с регистрирани промени в основната активност в ЕЕГ. Установена е недобре модулирана, по-бавна за възрастта основна активност.

При две момичета (пациент 32 и пациент 35) с диагноза Пируват дехидогеназен дефицит (ПДХД) е установена промяна в основната активност в ЕЕГ. При останалите три деца не е регистрирана такава.

Пациент 32 – клинична картина

Момиче на 3 г. в., родено от втора, патологично протекла бременност /с коремна травма на майката в 7 л.м. и контракции/ и близкородствен брак. Родено по естествен механизъм с тегло 2900

гр, дължина 49 см, об. на главата 33 см. С неусложнен неонатален период. На около 3-месечна възраст е забелязано изоставане в двигателното развитие, а впоследствие и микроцефалия. Април 2015 г. (на 5 м. в.) е хоспитализирана в клиника по детска неврология на СБАЛДБ за диагностично уточняване, където от проведените изследвания е с данни за декомпенсирана метаболитна ацидоза и високи стойности на лактат. Чрез ДНК-анализ е доказан пируватдехидрогеназен дефицит вследствие на мутация p.R446* (1291C>T) в хомозиготно състояние. При детето е започната кетогенна диета. Не са наблюдавани епилептични пристъпи. В началото преди започване на кетогенна диета в ЕЕГ се регистрира дизримична основна активност, с преобладаване на бавни вълни. При проследяването след започването на специфично лечение се отчита подобряване в ЕЕГ находката.

При двете момичета с диагноза синдром на Zellweger в ЕЕГ е регистрирана забавена за възрастта основна активност.

Регистрираните промени в ЕЕГ при останалите пациенти са представени в табл. 9.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	ПРОМЕНИ В ОСНОВНАТА АКТИВНОСТ В ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 1	Cbl G дефицит	В сън активността е дезоргазнизирана високоамплитудна от делата диапазона на места промесена с остри вълни.
		Основната активност е по-забавена и по-нискоамплитудна за възрастта.
ПАЦИЕНТ 7	Niemann-Pick тип C	Силно забавена основна активност от доминиращ тета ритъм
		Основната активност от нискоамплитуден, нерегулярен алфа ритъм, примесен с тета вълни.

ПАЦИЕНТ 9	GM2 ганглиозидоза	В бодро състояние основната активност е дифузно малко по-бавна, като не се записват асиметрии. Бавновълнова абнормност двустранно синхронно.
		Дифузно дизритмична основна активност, с ниска амплитуда. Набелязано диференциране по корови области.
ПАЦИЕНТ 45	Хиперглицинемия	Леко дизритмична основна активност.
ПАЦИЕНТ 46	GLUT 1 дефицит	Основната активност е дифузно по-бавна в умерена степен

Табл. 9. Промени в основната активност в ЕЕГ при пациенти с МЗ.

2. Регистриране на епилептиформена активност в ЕЕГ

Епилептиформена активност в ЕЕГ е регистрирана при 36 деца (39,56%), като 17 от тях са с диагноза ФКУ.

При 19 от пациентите с други метаболитни заболявания е регистрирана епилептиформена активност (фиг. 6 в приложения).

При двама (пациент 10 и пациент 12) от седемте пациенти с ДУЦ е регистрирана пароксизмална активност. При тях установени ипромени в основната активност.

Пациент 12 – клинична картина

Момче на 14 години, родено от пета, нормално протекла бременност (трето раждане), родено по естествен механизъм с тегло 4200 гр. и дължина 53 см. От 9-месечна възраст се установява регрес в развитието. На 1 г. 8мес. възраст е поставена диагноза епилепсия, получава генерализирани тонично-клонични и тонични пристъпи. От неврологичния статус е с данни за тежък квадрипирамиден синдром. Диагностициран е с Детска церебрална парализа. На 14 г. в. е

проведен метаболитен скрининг, от който се установяват данни за дефект в урейния цикъл, като отклоненията насочват към аргиназен дефицит. Проведен е и ДНК анализ, с който е потвърдена диагнозата. На фона на двойна АК терапия с Карбмазепин и Леветирацетам не получава ГТК пристъпа, рядко се наблюдават краткотрайни генерализирани тонични. В ЕЕГ се регистрира силно изразена пароксизмална активност от огнищно – генерализиран тип с начало центропариетално и чести продължителни генерализирани пароксизми от високоамплитудни делта вълни, нарядко с примесени остри.

Пациент 10 е момче на 5 г. в., при което на 1г 1 мес. възраст по повод на тежък епизод на повръщане, нарушение в съзнанието и хиперамониемия в хода на инфекция, е поставена диагноза Орнитин транскарбамилазен дефицит. Диагнозата е потвърдена както чрез метаболитни изследвания, така и с ДНК анализ. Не са наблюдавани епилептични пристъпи, на 4 г. в. при съмнение за фокални пристъпи с нарушено съзнание е проведена ЕЕГ в сън и будно състояние и не е регистрирана епилептиформена активност. При детето еднократно на 2 г. в. в ЕЕГ е установена залповидна бавна активност, с оформяне на огнище от заострени вълни сагитално предномозъчно, като залповете са много чести и продължителни.

При 5 от децата с митохондриално заболяване в ЕЕГ е регистрирана пароксизмална активност. Техните резултати са обобщени на таблица 10.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	ТИП ПРИСТЪПИ	ЕПИЛЕПТИФОРМЕНА АКТИВНОСТ В ЕЕГ
			Иктален запис-непрекъсната пароксизмална активност

ПАЦИЕНТ 3	MELAS	Фокални пристъпи без нарушение на съзнанието.	от високо амплитудни делта с насложени остри вълни центротемпороокципитално в дясно.
			F-C се записват по-високо амплитудни заострени бавни вълни, които на моменти се активират до генерализиран пароксизъм за под 1 секунда.
ПАЦИЕНТ 18	Митохондриална болест	Фокални двигателни пристъпи	В ляво центропариетално се записват поредици от остри и остри с бавни вълни.
ПАЦИЕНТ 21	Синдром на Leigh	ГТКП	В ляво темпороокципитално се регистрират бавни и на места остра с бавна вълни.
ПАЦИЕНТ 19	Дефицит на комплекс V	Инфантилни спазми, ГТКП, генерализирани тонични	В будно и сънно състояние се регистрират високоамплитудни бавни комплекси – остра-бавна вълна, острие-бавна, нарядко полиспайк-бавна вълна. До почти непрекъсната изява в сън.
ПАЦИЕНТ 90	Комплексен дефицит на окислителното фосфорилиране	ГТКП, фокални двигателни	Генерализиран пароксизъм от високо амплитудни бавни и вълни и неправилни комплекси.

Табл.10 Епилептиформена активност при пациенти с митохонндриални болести.

При две от момчета (пациент 25 и пациент 26) с Мукополизахаридоза тип 2 е регистрирана епилептиформена активност. И при двете деца се наблюдават епилептични пристъпи.

Пациент 25 – клинична картина

Момче на 17 г.в. с поставена диагноза MPS 2 тип на 2 г. 6 мес. възраст и установен регрес в нервно-психическото развитие около 5 г.в., а от 7 г.в. провежда ЕЗТ. На 10 г.в. получава за първи път ГТК

пристъпи и е започната системна АК терапия. На 15 г. в. получава и фокални пристъпи, еволюирали до билатерални тонично-клонични. В ЕЕГ се записва непрекъсната изява двустранно на синхронни пароксизми от комплекси полиспайк-вълна във фронталните и темпорални отвеждания, по-изразени в лява ХФ.

Пациент 26 – клинична картина

Момче, което към момента е на 19 г. в., но е проследяван в отделение по клинична генетика до 18 г. в., където е и провеждана ензим-заместителната терапия (ЕЗТ). Детето е с поставена диагноза MPS 2 тип на 1 г. в. и регрес в развитието около 9 г. в., а на 11 г. в. е получил ГТК пристъпи, във връзка с което е започната и системна АК терапия. ЕЗТ е започната две години по-късно- на 13 г. в. При пациента освен описаните промени в основната активност в ЕЕГ се регистрира и кратки генерализирани пароксизми от бавни заострени вълни с малко по-висока амплитуда от тази на основната ел. активност, като тези пароксизми се явяват доста често вариабилно.

Двама (пациент 33 и пациент 35) от петимата пациенти с ПДХД е регистрирана пароксизмална активност. При пациент 35 не са наблюдавани епилептични пристъпи, а в ЕЕГ е записан пароксизъм от делта вълни и неправилни комплекси пика-бавна вълна, с честота 2.5-3 Hz. При пациент 33 има несигурни данни за епилептични пристъпи в неонаталания период (липсва медицинска документация). В ранна кърмаческа възраст е поставена диагноза ПДХД и на 3 мес. възраст при проследяване в ЕЕГ е регистриран фокус от остри вълни в лява хемисфера. Провежда АК терапия и на 6 мес. възраст при контролна ЕЕГ се наблюдава намаляване на описаната абнормност. Не са наблюдавани пристъпи.

При двете момичета с диагноза синдром на Zellweger в ЕЕГ е регистрирана пароксизмална активност. Като при пациент 40 са значително по-изразени.

Пациент 40 – клинична картина

Момиче на 1 г. 4 мес. възраст с доказана с метаболитни изследвания и с ДНК анализ диагноза синдром на Zellweger. Първите резултати от метаболитните изследвания, насочващи към пероксизомно заболяване (най-вероятно синдром на Zellweger) са на 4 мес. възраст. На 1 г. в. за първи път получава краткотрайни генерализирани клонични пристъпи , както и такива с характер на епилептични спазми. При проследяването на детето до 1 г. в. е провеждана трикратно ЕЕГ, както в сън, така и бодро състояние и не е регистрирана епилептифоремна активност.

След началото на пристъпите в ЕЕГ се записва изразена пароксизмална абнормност от високоамплитудни комплекси пика-бавна вълна в дясна окципитална и заднотемпорална област, която многократно генерализира в хомоложните области на другата хемисфера. При проследяването се задържа описаната огниюно-генерализирана пароксизмална абнормност.

Пациент 41 – клинична картина

Момиче на 1 г. 1мес. възраст с данни за пероксизомно заболяване (най-вероятно синдром на Zellweger) от метаболитните изследвания и по-късно потвърдена и чрез ДНК анализ. При детето към този

момент не са наблюдавани епилептични пристъпи. В ЕЕГ в бодро състояние не се регистрира епилептиформена активност, а по време на ЕЕГ в сън се регистрира залпове от по-високоамплитудна тета активност последвани от периоди с ниска амплитуда. Резултатите от ЕЕГ на останалите пациенти са представени на табл. 11.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	ТИП ПРИСТЪПИ	ЕПИЛЕПТИФОРМЕНА АКТИВНОСТ В ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 5	Левциноза	Липсва информция за характера на пристъпите.	В будно състояние неколкократно се записват двустранно синхронни пароксизми от високоамплитудни, бавни коплекси пика-бавна вълна с честота 2,5/сек. Единични остри вълни с ниска амплитуда се регистрират и в тилните области в дясно.
ПАЦИЕНТ 7	Niemann-Pick Тип С	ГТКП	Изразена генерализирана пароксизмална абнормност от единични остри вълни и комплекси пика-бавна вълна, двустранно синхронно се регистрират с амплитуден максимум в лява хемисфера.
			Нарядко се регистрират пръснати единични острия и неправилни комплекси.
			Изразен фокус от острия и комплекси пика бавна вълна в ляво фронтотемпорално, без генерализация.
ПАЦИЕНТ 9	GM2	ГТКП Фокални	Генерализиран пароксизъм от ритмични, синусоидални делта

	ганглиозидоза	двигателни	вълни с продължителност около 2 секунди.
ПАЦИЕНТ 36	Пропионова ацидурия	ГТКП Атонични	В лява фронтална област се регистрира малко по-голямо количество делта и единични остри вълни, като по-често те са асоциирани с отклонение на погледа наляво
ПАЦИЕНТ 45	Хиперглицинемия	ГТКП Миоклонични Фокални двигателни	Регистрират се остри вълни в лява фронтална област, съпроводено с потрепване на левия устен ъгъл. Описаната находка се наблюдава и без клинична изява.
ПАЦИЕНТ 46	GLUT1 дефицит	Некласифицирани, вероятно генерализиран и тонични	Спонтанно и многократно се записват генерализирани пароксизми от високоамплитудни делта вълни. Продължителността им е променлива
			В лява фронтална и темпорална област нарядко се записват единични остри вълни и неправилни комплекси. Рядко находката краткотрайно генерализира, двустранно синхронно и в хомоложните области на другата хемисфера.

Табл. 11. Епилептиформена активност при пациенти с МЗ.

Регистрирането на пароксизмална активност в ЕЕГ при пациенти с диагноза ФКУ е представено на табл. 12.

ПАЦИЕНТ	ЕПИЛЕПТИФОРМЕНА АКТИВНОСТ В ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 52	По време на ХВ -проба се наблюдава не много често генерализирани залпове от ритмични бавни вълни за около 1 сек., но изчезват бързо при преустановяване на пробата.

ПАЦИЕНТ 55	Еднократно спонтанно и еднократно при ФС се регистрират краткотрайни пароксизми от високоамплитудни вълни и неправилни комплекси с продължителност до 2 Hz.
	В началото на записа е записан 3-секундна генерализиран епилептиформена активност от спайк бавна вълна.
ПАЦИЕНТ 57	При ХВ проба на 1 и 2.5 минута се записва генерализиран залп от бавни вълни.
ПАЦИЕНТ 58	вляво фронтално се записва бавновълнова абнормност от огнищен тип.
ПАЦИЕНТ 62	При ХВ се записват краткотрайни генерализирани залпове от бавни вълни.
ПАЦИЕНТ 65	Ритмичната фотостимулация провокира генерализирани пароксизми от остри и бавни вълни в несистемна последователност за около една секунда. При ХВ тази абнормност е провокирана многократно.
	В лява фронтална и преднотемпорална област и към средна линия се регистрира фокус от острия и единични комплекси. Неколкократно спонтанно се регистрират пароксизми от двустранно синхронни остри вълни и комплекси остра-бавна вълна. ХВ води до значително активиране на фокалната и генерализирана пароксизмална абнормност.
	Слабо проявен фокус от единични комплекси пика-бавна вълна в лява фронтопариетална област и по средна линия в централните отвеждания. ХВ до значително активиране на находката и регистриране могократно на генерализирани пароксизми от комплекси двустранно с максимум в централните отвеждания по средна линия и ляво предномозъчно.
ПАЦИЕНТ 71	Неколкократни за около една секунда пароксизми от бавни вълни. При проследяване нормализиране на находката в ЕЕГ.
ПАЦИЕНТ 72	В края на ХВ-пробата се записва генерализиран залп от бавни вълни с акцент в сагитална зона париетално.
	Спонтанно ляво тилно и в прилежащия участък от

ПАЦИЕНТ 77	сагиталната линия се записват единични остри вълни, които се активират умерено при ХВ. При последващото задремване се наблюдава поява на вретеновидна делта залповидно, като при задълбочаването на съня преминава в пароксизмална.
	При проследяване нормална ЕЕГ.
ПАЦИЕНТ 79	По време на съня се записват неколкократно генерализирани пароксизми от умерено високи заострени бавни вълни за 1-2 секунди.
ПАЦИЕНТ 80	Бавновълнова залпова активност с тенденция за генерализация.
	При проследяване ЕЕГ в норма.
ПАЦИЕНТ 81	В края на хипервентилационната проба и непосредствено след нея са записани няколко генерализирани залпа от комплекси с акцент в дясната хемисфера.
	След задремване се провокира генерализирани залпове от комплекси, с кратка продължителност.
	Основна активност в норма за възрастта, без прибавена абнормност. ХВ и ФС – не променят трасето.
ПАЦИЕНТ 85	По време на дълбокия сън се регистрира изразен фокус от единични и групирани остри вълни в дясна окципитална и заднотемпорална област, без генерализация.
ПАЦИЕНТ 87	При задрямване неколкократно във фронталните и централни области влява хемисфера и по средна линия се регистрират залпове от остри вълния и острия. По-рядко пропагира и към хомоложните области в дясната хемисфера.
ПАЦИЕНТ 89	На фона на нискоамплитудна активност от преобладаващо по-бързи ритми се записват многократно пароксизми от бавни неритмични вълни или смес от остри и бавни вълни в неситемен вид.

Табл. 12. Епилептиформена активност в ЕЕГ при пациенти с ФКУ

Пациент 47 – клинчина картина

Момиче на 14 г. в., родено от IV-та бременност с тегло 4500гр и дължина 51 см. Майката е била с гестационен диабет по време на всичките бременности, лекувана с инсулин по време на IV-тата. Детето е с късно поставена диагноза ФКУ по повод на рефрактерни на лечение епилептични пристъпи от около 1 год.възраст – по описание пристъпите са били в серии. Поради специфични фенотипни прояви и терапевтичната резистентност на пристъпите е изказано съмнение за ФКУ и е изследван фенилаланин, който е бил 22,3 мг%. Фамилна анамнеза: починала сестричка с неврологична симптоматика, мъртвородена сестра. Има една здрава сестра. След верифициране на диагнозата и нормализиране нивата на фенилаланин е без нови пристъпи.

3. Пациенти с епилептични пристъпи, изявили се преди диагностициране на метаболитното заболяване.

При 22 от 32 пациенти (68,75%) с епилепсия с диагностицирано метаболитно заболяване началото на епилептичните пристъпи е преди поставяне на основната диагнозата.

При всичките три деца (пациент 4, пациент 5 и пациент 6) с Левциноза началото на епилептичните пристъпи започват преди поставянето на диагнозата. При нито едно от тях не е регистриран специфичния за заболяването гребеновиден ритъм в ЕЕГ.

И при двете деца с ДУЦ и епилепсия началото на пристъпите е преди диагностицирането на метаболитното заболяване. От тях, при пациент 12 с диагноза аргиназен дефицит в ЕЕГ е регистрирана

освен промяна в основната активност и епилептиформени патерни. При другото дете в ЕЕГ не се установяват промени както по отношение на промени в основната активност, така и не са регистрирани епилептиформени разряди.

При 2 от децата с диагноза Пропионова ацидурия началото на епилептичните пристъпи е преди поставянето на диагнозата. И при двете деца не се установяват епилептиформени промени в ЕЕГ, а промяна в основната активност, което е дифузно забавена и неритмична.

При всичките трима пациенти с PDE се наблюдават епилептични пристъпи преди диагностицирането. И при трите деца не се установяват промени в ЕЕГ – както по отношение на основна активност, така и регистриране на епилептиформени патерни.

Три от децата с диагноза митохондриална болест са с начало на прстъпите преди диагностициране на метаболитното заболяване. При трите деца – едно с комлексен дефицит на осислителното фосфорилиране, едно с дефицит на комплекс V и едно със синдром на Leigh се установяват промени в основната активност и са регистрирана епилептиформени разряди.

Две деца с диагноза ПДХД са с епилептични пристъпи с начало преди поставяне на диагноза на основното заболяване. И при двете в ЕЕГ се регистрират огнищни епилептиформени промени.

На табл. 13 са представени ЕЕГ промените при останалите деца с начало на епилептични пристъпи преди диагностициране на основната заболяване.

ПАЦИЕТН	ДИАГНОЗА	ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 1	Cbl G дефицит	Промени в основната активност

ПАЦИЕНТ 7	NP – C	1.Промени в основната активност 2.Огнищно-генерализарна епилептиформена активност
ПАЦИНТ 9	GM2 ганглиозидоза	1.Забавена основна активност. 2.Генерализирани епилептифрмени разряди.
ПАЦИЕНТ 17	Карнитинов дефицит	Не са регистрирани промени в ЕЕГ.
ПАЦИЕНТ 46	Glut 1 дефицит	1.Промени в основната активност. 2.Огнищно-генерализирана епилептиформена активност.
ПАЦИЕНТ 22	ММА	Нормална ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 45	ХИПЕРГЛИЦИНЕМИЯ	Фокус от остри вълни в лява фронтална област.

Табл. 13. ЕЕГ промени при пациенти с начало на епилептичните пристъпи преди диагностициране на МЗ.

4. Пациенти с епилептични пристъпи, изявили се след диагностициране на метаболитното заболяване.

При 10 от 32 деца (31,25%) с епилепсия и диагностицирано метаболитно заболяване, началото на епилептичните пристъпи е след поставяне на диагнозата на основното заболяване.

При трима от пациентите с митохондриална болест (пациент 3 с диагноза MELAS, пациент 18 и пациент 20 със синдорм на Leigh) началото на епилептичните пристъпи е в различен период от време след поставяне на основната диагноза. В тази група са и двамата пациенти с MPS тип 2 с епилепсия, две от децата с Пропионова

ацидурия, момичето със синдром на Zellweger и епилепсия, пациентът с GM1 ганглиозидоза, както и едно дете с ПДХД.

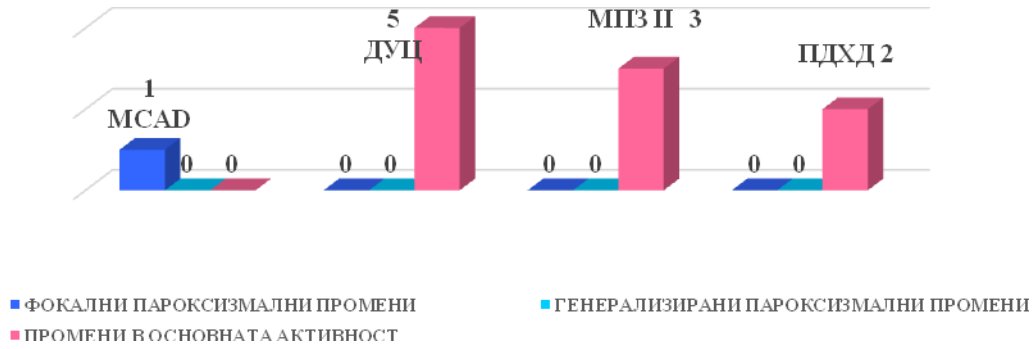
При трима от пациентите е провеждана ЕЕГ преди изявата на епилептични пристъпи. Резултатите са представени на табл. 14.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	НАЧАЛО НА ЕПИЛЕПСИЯ	ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 3	MELAS	3 години след диагностициране на МБ	забавена основна активност от високоамплитудни бавни вълни.
ПАЦИЕНТ 20	СИНДРОМ НА LEIGH	1 месец след диагностициране на МБ	Дифузно основната активност е по-бавна в умерена степен с единични заострени вълни задномозъчно синхронно.
ПАЦИЕНТ 40	СИНДРОМ НА ZELLWEGER	8 месеца след диагностициране на МБ	ЕЕГ в норма.

Табл. 14. Резултати от ЕЕГ, проведена преди диагностициране на МЗ, при пациенти с епилептични пристъпи.

5. Резултати при пациенти без епилепсия

При 11 от 16 деца, които са без изява на епилептични пристъпи са регистрирани промени в ЕЕГ, а в останалите 5 изследването е в норма. Само при един пациент е регистрирана огнищна пароксизмална активност, при останалите 10 деца се установяват промени в основната активност.



Фиг. 7. ЕЕГ характеристики при пациенти с МЗ без изява на епилептични пристъпи.

6. Оценка на резултатите от изследване на КоР или IQ при пациенти с диагноза ФКУ и промени в ЕЕГ.

При всички пациенти с ФКУ в хода на проследяването им е извършена психологична оценка с изчисляване на КоР/IQ. Анализирани са резултатите на психологична оценка при децата с ФКУ с промени в ЕЕГ и са представени на табл. 15.

При три от децата се установи изоставане в умственото развитие. При две от тях в умерена степен, а едно дете е с тежка степен на умствено изоставане.

Двама от пациентие са с лош конторол на нивата на ФА и при тях са регистрирани промени в основната активност на ЕЕГ и епилептиформени разряди. Това са пациент 79 (умерена степен на изоставане в умственото развитие) и пациент 89 (с тежка степен умствено изоставане). При пациент 47 не са регистрирани промени в ЕЕГ, но се установява умерена степен на умствено изоставане. Диагнозата при детето е поставена на 1 г. в. и след това поддържа добър метаболитен контрол.

ПАЦИЕНТ	ЕЕГ ПРОМЕНИ В ОСН. АКТИВНОСТ	ЕПИЛЕПТИФОРМЕНИ ПРОМЕНИ В ЕЕГ	КоР/IQ
ПАЦИЕНТ 47	НЕ	НЕ	IQ=61.
ПАЦИЕНТ 49	ДА	НЕ	IQ=96;IQ=102
ПАЦИЕНТ 52	ДА	ДА	IQ=102
ПАЦИЕНТ 55	НЕ	ДА	IQ-102
ПАЦИЕНТ 57	НЕ	ДА	IQ=111
ПАЦИЕНТ 58	НЕ	ДА	КоР=94-112
ПАЦИЕНТ 61	ДА	НЕ	КоР=105
ПАЦИЕНТ 62	НЕ	ДА	IQ= 106-123
ПАЦИЕНТ 65	ДА	ДА	IQ=102
ПАЦИЕНТ 70	ДА	ДА	IQ=80-84
ПАЦИЕНТ 71	ДА	ДА	КоР=93-105
ПАЦИЕНТ 72	НЕ	ДА	IQ=90-94
ПАЦИЕНТ 76	ДА	ДА	КоР=90
ПАЦИЕНТ 77	НЕ	ДА	IQ=110.
ПАЦИЕНТ 79	ДА	ДА	IQ=57
ПАЦИЕНТ 80	НЕ	ДА	IQ=108
ПАЦИЕНТ 81	ДА	ДА	IQ-92-103
ПАЦИЕНТ 84	ДА	НЕ	КоР=101
ПАЦИЕНТ 85	НЕ	ДА	КоР=110
ПАЦИЕНТ 87	НЕ	ДА	КоР=119
ПАЦИЕНТ 89	ДА	ДА	IQ=9

Табл. 15. Резултати на психологична оценка (КоР/IQ) при пациенти с ФКУ.

7. Резултати от изследването на амоняк и лактат.

При 18 от 33 пациенти, при които е изследвано ниво на лактат в кръвта, са установени повишени нива. Референтните стойносто на клиничната лаборатия към СБАЛДБ, където са направени изседванията, са от 1,10 до 2,40 mmol/L.

При 9 от 18 пациенти (50%) са установени сигнификатно повишени стойности на лактат в кръвта. Това са 4 от 6 деца с митохондриална болест, двама пациенти с метилмалонова ацидури, едно момиче с пропионова ацидурия. При всичките деца с ПДХД

преди поставяне на диагнозата са установени високи нива на лактат в кръвта и след започване на специфично лечение се регистрират нормални до леко увеличени стойности на лактат. Техните резултати – най-високо и най-ниско измерени стойности, са представени на таблица 16.

При останалите 9 деца (50%) повишението е несигнификатно. Това са един пациенти с митохондриална болест, едно дете с пропионова ацидурия, момче с GLUT 1 дефицит, пациента с CblG дефицит, две деца с ДУЦ. Три от децата с ПДХД се проследяват след поставяне на диагнозата и след започване на лечение са с несигнификатно завишени стойности на лактат.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	СТОЙНОСТИ НА ЛАКТАТ В КРЪВ
ПАЦИЕНТ 3	MELAS	11,04-6,05 mmol/l
ПАЦИЕНТ 18	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	12,39-3,37 mmol/l
ПАЦИЕНТ 20	СИНДРОМ НА LEIGH	13,24-6,55 mmol/l
ПАЦИЕНТ 21	СИНДРОМ НА LEIGH	9.52-6,52 mmol/l
ПАЦИЕНТ 22	ММА	7,35-6,35 mmol/l
ПАЦИЕНТ 23	ММА	10,77-3,99 mmol/l
ПАЦИЕНТ 32	ПДХД	22,98-18,24-12,68-1,9 mmo/l/
ПАЦИЕНТ 34	ПДХД	6,14-1,57 mmol/l
ПАЦИЕНТ 38	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	6,75-1,76 mmol/l

Табл. 16. Сигнификатно повишени нива на лактат при пациенти с метаболитни заболявания.

При 18 от 31 деца (58,06%), при които е изследвано ниво на амоняк, са установени повишени стойности. Значително изразена е хиперамониемията преди диагностицирането на заболяването при всичките седем деца с ДУЦ. Повишаване на стонйностите на амоняк при тези пациенти се увеличава при интеркуретнтни инфекции или метабоитни кризи, въпреки провежданото лечение.

Хиперамониемия е усатановена и при пациента с CblG дефицит, при три деца с метилмалонова ацидурия, при двама пациенти с пропионова ацидурия, както и при едно от децата с левциноза. При две деца с ММА (пациент 22 и пациент 23) освен хиперамониемия са установени и повишени нива на лактат в кръвта. При пациент 38 с диагноза пропионова ацидурия също са регистрирани както повишени стойности на амоняк в кръвта, така и на лактат.

При четирима пациенти са установени повишени стойности на амоняк в кръвта, които не са суспектни за метаболитно заболяване. Това са пациентът с интермитентна форма на левциноза, при момчето с GLUT 1 дефицит, момичето с карнитинов дефицит и пациента с хиперглицинемия.

Резултатите на 15 пациенти със значително повишени стойности на амояк в кръвта са представени на табл. 17.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	СТОЙНОСТИ НА АМОНЯК В КРЪВ
ПАЦИЕНТ 10	ДУЦ	304-252-23 µmol/l
ПАЦИЕНТ 11	ДУЦ	110,6-21 µmol/l
ПАЦИЕНТ 12	ДУЦ	240-102,9-70,3 µmol/l
ПАЦИЕНТ 13	ДУЦ	181,6-49 µmol/l
ПАЦИЕНТ 14	ДУЦ	538-44,6 µmol/l
ПАЦИЕНТ 15	ДУЦ	238-66,9 µmol/l
ПАЦИЕНТ 16	ДУЦ	140 µmol/l
ПАЦИЕНТ 22	ММА	225-142 µmol/l
ПАЦИЕНТ 23	ММА	217-62 µmol/l
ПАЦИЕНТ 24	ММА	116,5-58 µmol/l
ПАЦИЕНТ 36	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	108-53,8 µmol/l
ПАЦИЕНТ 38	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	120-23 µmol/l
ПАЦИЕНТ 1	CblG ДЕФИЦИТ	125,2-96,6 -68,1 µmol/l
ПАЦИЕНТ 4	ЛЕВЦИНОЗА	214-59,3 µmol/l

Табл. 17 Пациенти със сигнификантно повишени стойности на амоняк в кръвта.

8. Обобщена характеристика и класификация на епилептичните пристъпи при пациенти с епилепсия и метаболитно заболяване.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	ТИП ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИСТПЪИ
ПАЦИЕНТ 1	CblG дефицит	ГТКП, генерализирани тонични.
ПАЦИЕНТ 3	MELAS	Фокални без нарушение на съзнанието.
ПАЦИЕНТ 4	MSUD	Фокални с нарушено съзнание.
ПАЦИЕНТ 5	MSUD	Липсва обективна информация за характера на пристъпите.
ПАЦИЕНТ 6	MSUD- ИНТЕРМИТЕНТНА ФОРМА	Фокални пристъпи с еволюция в билатерални тонично-клонични.
ПАЦИЕНТ 7	NIEMANN-PICK ТИП С	ГТКП
ПАЦИЕНТ 8	GM 1 ГАНГЛИОЗИДОЗА	Генерализирани клонични пристъпи.
ПАЦИЕНТ 9	GM 2 ГАНГЛИОЗИДОЗА	Фокални с двигателни прояви, ГТКП.
ПАЦИЕНТ 12	ДУЦ- Аргиназен дефицит	ГТКП, генерализирани тонични.
ПАЦИЕНТ 15	ДУЦ	ГТКП
ПАЦИЕНТ 17	КАРНИТИНОВ ДЕФИЦИТ	Липсва обективна информация за характера на пристъпите.
ПАЦИЕНТ 18	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	Фокални с двигателни прояви.
ПАЦИЕНТ 19	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	Фокални с двигателни прояви.
ПАЦИЕНТ 20	СИНДРОМ НА LEIGH	ГТКП, генерализирани тонични
ПАЦИЕНТ 21	СИНДРОМ НА LEIGH	ГТКП
ПАЦИЕНТ 22	ММА	ГТКП
ПАЦИЕНТ 25	МПЗ ТИП 2	ГТКП

ПАЦИЕНТ 26	МПЗ ТИП 2	ГТКП
ПАЦИЕНТ 33	ПДХД	Генерализирани пристъпи
ПАЦИЕНТ 91	ПДХД	Генерализирани тонични.
ПАЦИЕНТ 34	ПДХД	Фокални пристъпи с еволюция в билатерални тонично-клонични.
ПАЦИЕНТ 36	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	ГТКП
ПАЦИЕНТ 37	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	Фокални клонични
ПАЦИЕНТ 38	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	Фокални с нарушено съзнание, генерализирани атонични.
ПАЦИЕНТ 39	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	Фокални с нарушено съзнание.
ПАЦИЕНТ 40	СИНДРОМ НА ZELLWEGER	Генерализирани клонични, инфантилни спазми.
ПАЦИЕНТ 42	PDE	ГТКП, Фокални клонични
ПАЦИЕНТ 43	PDE	ГТКП, Фокални клонични
ПАЦИЕНТ 44	PDE	Фокални клонични пристъпи с еволюция в билатерални тонично-клонични.
ПАЦИЕНТ 45	ХИПЕРГЛИЦИНЕМИЯ	ГТКП
ПАЦИЕНТ 46	GLUT 1 ДЕФИЦИТ	Генерализирани атонични и тонични.
ПАЦИЕНТ 90	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	Фокални пристъпи с еволюция в билатерални тонично-клонични.

Табл. 18. Класификация на епилептичните пристъпи при пациенти с епилепсия и МЗ.

V. ОБСЪЖДАНЕ

1. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти с митохондриални болести и епилепсия.

Епилептичните пристъпи са основен симптом при митохондриалните болести. Не е известна точната честота на епилепсията при различните митохондриални заболявания, но определено се смята, че епилептичните пристъпи са по-чести при някои митохондриални болести в сравнение с други. Нещо повече, те са водеща клинична проява при заболявания като синдромът на Alpers, синдромът на Leigh, MELAS синдрома, MERRF- синдрома. [*Finster J et al., 2012*].

В проучване на *Canafoglia L. et al.* през 2001 г., включващо 31 пациенти с митохондриални заболявания и епилепсия, е установено, че епилептичните пристъпи са начален симптом при 53% от тях. Пациентите са разделени в две групи – с начало в юношеска и по-късна възраст (общо 14 пациенти) и с начало в кърмаческа и детска възраст (общо 17 пациенти).

Митохондриалните болести са класифицирани като несиндромни при 43% от пациентите с начало при възрастни и при 70% от случаите с начало в детска възраст. Фокални двигателни епилептични пристъпи и фокални или мултифокална епилептиформена активност в ЕЕГ са установени при 71% от пациентите в проучването – при всичките 17 пациенти с начало в кърмаческа и детска възраст, както и при 5 от пациентите с начало в юношеска възраст. Миоклонични пристъпи са наблюдавани само при 16% от случаите, като те са основен симптом на всички пациенти с

MERRF синдром, но са наблюдавани и при един случаи на Leigh синдром. Описани са още фокални пристъпи с нарушено съзнание, генерализирани тонични и тонично-клонични, както и инфатилни спазми при двама пациенти.

Фотопароксизмален отговор в ЕЕГ е регистриран при пациенти с MELAS сиднром, MERRF синдром, синдром на Leigh, както и при несиндромни митохондриални заболявания.

Резултатите при нашия пациент (пациент 18) с несиндромно митохондриално заболяване са сходни с описаните в литературата. Пристъпите са с характер на фокални двигателни, а в ЕЕГ се регистрира епилептоформена фокална активност. Епиелптичните пристъпи в този случаи са около 2 год. след диагностициране на митохондриалната боелест.

В проучване на ***El Sabbagh S. et al***. през 2010 год. опсиват 56 деца с митохондриални заболявания и епилепсия и класифицират типа на епилепсията в шест групи според възрастта на изява и преобладаващия тип пристъпи. Въпреки, че епилептичните пристъпи могат да бъдат основнен симптом на МБ [*Lee,Y.M et al., 2008*], първата им изява в това проучване е предхождана от други симптоми при повече от 80% от пациентите. Авторите съобщават, че при 60% от описаните случаи са наблюдавани няколко типа епилептичи пристъпи.

Hirano и Pavlakis през 1994 описват 110 пациенти с MELAS синдром, при които определяща проява са инсулто-подобните епизоди. При 96% от случаите са описани епилептични пристъпи. При 28% от пациентите те са първата изява на заболяването. Описани са както генерализирани пристъпи, така и фокални. Най-честите фокални пристъпи са с двигателни и зрителни прояви. Епилептичен статус е описан при 6 от пациентите, въпреки че

честота му е по-голяма при пациенти с MELAS синдром и нерядко е първата му проява.

В проучването на ***Fujimoto S. et al.*** през 1999 год. са описани електроенцефалографски характеристики на наблюдавани от тях шест пациенти с MELAS синдром и двама здрави техни родственици. Възрастта на диагноза на заболяването при пациентите е между 4 и 12 години възраст, а родствениците са майка на единия пациент и по-голяма сестра на друг пациент. Проведени са 79 ЕЕГ записа при пациентите, а инсултоподобните епизоди (ИПЕ) са регистрирани чрез невроизобразяващо изследване – КТ или МРТ. При всичките 6 участници в проучването с диагноза MELAS синдром е доказана точкова мутация в позиция 3243 в митохондрилания геном.

Въз основа на установени промени в ЕЕГ в различни периоди на изява на инсултоподобни епизоди, са обособени на четири групи. В първата са пациенти с регистрирана ЕЕГ преди изявата на инсултоподонби епизоди, във втората – до 5 дни от клиничната им проява (остра фаза), третата група- между 6 дни и един месец след ИПЕ (субакутен стадий) и в четвъртата група са пациенти с регистрирана ЕЕГ един месец след инсултоподобен епизод (хроничен стадий).

В острия стадий в 10 от 11 регистрирани ЕЕГ (при 4 пациенти с ИПЕ) е установена фокална високоамплитудна делта активност и полиспайк вълни. По време на подострия и хроничн стадий в ЕЕГ са регистрирани фокални остри вълни и острия. В заключение, авторите смятат, че регистрирането на високоамплитудна делта активност и полиспайк вълни е надежден показател за изява на инсултоподобни епизоди при пациенти с MELAS.

Сравнявайки резултатите на нашия пациент с MELAS (пациент 3) синдром с описаните в литратурата, се установи, че наблюдавания тип епилептични пристъпи при него – фокални със зрителни симптоми, съвпада с описаните като едни от най-честите при пациенти с MELAS синдром. Регистарната епилептиформена активност в ЕЕГ по време на пристъп при пациент 3 – непрекъсната фокална пароксизмална активност от високо амплитудни делта и остри вълни центротемпороокципитално в дясно, съответсва на ЕЕГ променитие описани при пациенти в хода на инсулто-подобни епизоди от ***Fujimoto S. et al.*** през 1999 год. Поради липса на съдействие от страна на пациента не се направи невроизобразяващо изследване при нашия случай за да се потвърди ренгенологично нов инулто-подобен епизод.

Още през 1970 год. ***Kamoshita et al***. докладват случай на 7 мес. кърмаче с инфантилни спазми и хиспартимия в ЕЕГ, при което са установени характерните за синдром на Leigh хиперинтензни зони в МРТ на ЦНС.

В проучване на ***Muroi J. et al***. през 1996 г., отнасящо се до процеса на милеинизация в ЦНС при пациенти със синдром на West, единият от тях е със синдром на Leigh.

През 2002 г. ***Tsuji M. et al.*** описват 12 пациенти с поставена диагноза синдром на Leigh и ги разделят на две групи: 5 пациенти с LS и синдром на West и 7 с LS, при които не са описани инфантилни спазми. Сравнявайки двете групи деца според възрастта на клинична изява на LS, в груптат при пациенти със синдром на West тя е по-малка (4,4 месеца) за разлика от втората група, където възрастта на начало на симтомите на LS е 8 месеца. При всички 5 пациенти със синдром на West инфантилни спазми са наблюдавани след поставяне на диагноза синдром на Leigh. В ЕЕГ е регистрирана хипсаритмия

при 4 от 5 пациентаи. Описани са и други видове пристъпи в тази група.

При 4 от 7 пациенти във втората групата са наблюдавани различни по характер епилептични пристъпи – ГТКП, фокални с нарушено съзнание, миоклоничи, тоничин.

Мутация в мтхДНК – m.8993T>G, кодираща АТФ6 субеденицата на комплекс V (единият от комплекса ензими, вградени във вътрешната митохондриална мембрана), водеща до изолиран дефицит на този ензим, е описан при пациенти с LS с майчино унаследяване, при които може да се наблюдават и епилептични пристъпи [*Holt IJ et al., 1990*].

В случаите на мутирала мтхДНК повече от 90% се развива синдром на Leigh с майчнино унаследяване [*Thorburn DR. et al., 2017*].

Обширно клинично и молекулярно проучване при пациенти с LS в Австралия през 1996 г. предполага, че m.8993T>G мутацията в мтхДНК е относително честа причина за синдром на Leigh с епилептични пристъпи [*Rahman S. et al., 1996*].

Дефект в комплекс V, дължащ се на ядрени мутации, е описан при пациенти с първична хипертрофична кардиомиопатия, в някои случаи в комбинация с епилептични пристъпи. [*De Meirleir L. et al., 2004*]; [*Spiegel R. et al., 2011*].

При двама от нашите пацинти (пациент 20 и пациент 21) с генетично верифицирана диагноза LS не са наблюдавани инфантилни спазми, въпреки ранната възраст на клинична изява на заболяването (средно 4,5 месеца), както и не е регистрирана хипсаритмия в ЕЕГ. При пациент 21 е установено носителство на патогенната мутация 8993T>G в мтхДНК в локус АТФ6, която е сред честите причини за LS с майчино унаследяване. При пациент 20

диагнозата е потвърдена генетично след настъпване на летален изход.

Епилептичните пристъпи и при двете деца са с характер на ГТК и генерализирани тонични. При пациент 20 не е регистрирана епилепиформена активност, но се установява силно забавена основна активност. В ЕЕГ при пациент 21 е установена огнищна епилептиформена активност, а промените в основната активност са както при пациент 20.

Пациент 19 е с диагностициран синдром на West в кърмаческа възраст, с последващо тежко изсотаване и регрес в НП развитие, с оформяне на пирамидна и екстрапирамидна симптоматика и установени чрез МРТ на ЦНС хиперинтензни лезии в базални ганглий, малък мозък и мозъчен ствол. След проведена мускулна биопсия с анализ на митохондриални метаболизъм е установен дефицит на АТФ синтазата (комплекс V). Предвид клиничната картина, резултатие от МРТ и мускулната биопсия при пациента се обсъжда като най-вероятна диагноза синдром на Leigh, като към момента тя не е потвърдена генетично. Много често заболяването прогресира бързо и летален изход настпъва в ранна детска възраст. Понастоящем нашият пациент е на 5 г. 11 мес. възраст с клинични и електро-физиологични характеристики както при синдром на Lennox-Gataut. В групата пациенти на Tsuji M et al. (2003) с LS и инфанитилни спазми пациента с най-дълга преживяемост е на 13 г. в.

В прочуването на Canafoglia L. et al. през 2001 г. при пет от пациентите с диагноза синдром на Leigh и дефицит на комплекс I, комплекс IV, комплекс V, пируват карбоксилазен и пируват-дехидрогеназен дефцит епилептичните пристъпи са първа изява на заболяването. Описани са фокални пристъпи при трима пациенти, генерализирани тоничи при един и миоклонични също при един

пациент. В ЕЕГ е реистрирана фокална и мултифокална епилептиформена активност при трима пациенти и само при един генерализирана пароксизмална активоност. При двама от нашите пациенти (пациент 19 и пациент 21) епилептичните пристъпи в комбинация с други неврологични симтоми са повод за поставяне на диагнозата, докато при пациент 20 началото на епилепсията е около 1 месец след начало на клиничната изява на заболяването.

Пациент 90 е с клиничната картина на изоставане в НП развитие, епилептични пристъпи, МРТ данни за обширни зони на нарушена миелинизация, а от електромиографията са установени данни за несилно изразен процес на сегментна демиелинизация. След изключване на Метахроматична левкодистрофия и болест на Крабе при детето е проведено пълно екзомно секвениране и е установен познат патогенен хомозиготен вариант c.322C>T; p. (Arg108Trp) в *EARS2* гена. Около една година след първата МРТ е проведена втора, която е с данни за „лека редукция на патологичните промени и леко намаление на обема на патологичните зони". Епилептичните пристъпи при пациента са с характер на фокални с еволюция към билатерални тонично-клонични, а в ЕЕГ е регистрирана генерализирана пароксизмална активност от високо амплитудни бавни вълни и неправилни комплекси.

През 2012 год. ***Steenweg ME. Et al.*** описват 12 пациенти със сходна МРТ характеристика – левкоенцефалопатия в областта на таламуса и мозъчния ствол и повишен лактат, както и ранна изява на неврологична симптоматика. При всички пациенти са доказани мутации в гена, кодиращ митохондриалната глутамил-тРНК синтетаза – *EARS2* гена. На базата на клиничната картина пациентите са разделени в две групи. В първата група са включени 4 деца с тежко протичане на заболяването – с изоставане в НП развитие,

хипотония след раждането с последващо развитие на квадрипареза, дистония и епилептични пристъпи. При трима от тези пациенти е описана същата мутация както при нашия пациент.

Във втората група са включени 8 пациенти с умерено изразен спастично повишен мускулен тонус и епилептични пристъпи, с начало на симптомите между 6 и 12 м. в. Около 2 г. в. при всички пациенти от втората група се регистрира както клинично подобрение, така и по отношение на МРТ находката. При трима пациенти и от тази група е описана мутацията, която е открита и при нашата пациентика. Авторите не описават характера на пристъпите, както и регистрираната ЕЕГ, което не позволява да направим сравнение с нашия пациент. Откриването на една и съща мутация в *EARS2* гена при пациенти и от двете групи показва, че фенотипната изява на заболяването е вариабилна и не можа да се установи генотип-фенотип корелация.

Според клиничната изява и отчетено подобрение в МРТ находка, нашият пациент попада в групата с по-леко засягане.

В последните години се увеличава броя на описани мутации в гени, отговарящи за синтезата на митохондриални протеини [*Smits P et. al, 2010*]; [*Chrzanowska-Lightowlers ZM et al., 2011*]; [*Rötig A, 2011*].

Установяването на мутации в *EARS2* гена е една от най-новите в разширяващата се група на ядрени/нуклеарни митохондриални заболявания, характеризиращи се с нарушение в митохондриалната транслация [*Steenweg ME. Et al., 2012*].

При 3 от общо 5 наши пациенти с диагноза ПДХ дефицит са наблюдавани епилептични пристъпи (пациент 33, пациент 34 и пациент 91). Само при едно дете (пациент 91) началото на

епилепсията е след диагностициране на ПДХД. При всички пациенти е установена мутация p.R446* в *PDHX* гена.

В проучването на ***Иванов И***. и съавтори през 2014 год. при 19 от 31 български пациенти от ромски произход и при 1 от 21 пациенти с неизвестен етнос от Унгария с вродена лактатна ацидрурия е установена мутация p.R446* в *PDHX* гена. Епилептични пристъпи са наблюдвани при 13 от случаите (65%). Описани са фокални пристъпи с нарушено съзнание, при някои от пациентите и с еволюция към билатерлни тонично-клонични, ГТК пристъпи, генерализирани тонични, инфантилни спазми. При двама от пациентите началото на епилепсията е в неонатална възраст. Регистрирани в ЕЕГ промени по отношение на основната активност са описани при 4 пациенти с епилепсия и тя е забавена и нискоамплитудна за възрастта. Епилептифоремена активност е описана при 8 от случаите и тя е с характер на фокални и мултифокални остри вълни или SW комплекси, генерализирана пароксизмална активност от бавни SW комплексия, хипсаритмия и редуване на залпова и потисната активност.

Двама от описаните от тях пациенти без епилептични пристъпи са с регистрирани в ЕЕГ промени в основната активност, която е нискоамплитудна, а при единия се съобщава и за фокална епилептифоремна активност.

По-малката бройка на пациенти с ПДХД в нашето проучване не позволява да се направи статистическо значимо заключение за честота на епиелптичните пристъпи при тези пациените. Все пак, както в проучването на Иванов И. и съавтори, така и при нашите пациенти, епилепсия е диагностицирана при повече от половината случаи с ПДХД. Освен това и при един от нашите участници, които

са без епилептични пристъпи, е регистрирана генерализирана епилептиформена активност от SW комплекси.

Пристъпите при нашите пациенти съвпадат с описаните от Иванов И. и съавтори, и са с хатактер на ГТК, генерализирани тонични и фокални с нарушено съзнание и еволюция към билатерлни тонично-клонични. Само при един от нашите случаи на ПДХД и епилептични пристъпи е регистрирана фокална епилептиформена активност от остри вълни, а забавена основна активност е регитрирана и при двете деца без изява на пристъпи.

2. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти с лизозомни болести и епилепсия.

2.1. Епилепсия при пациенти с болестта на Niemann-Pick type C

Епилептичните пристъпи са спомагателен симптом при диагностициране на болестта на NPC [*Alobaidy H., 2015*].

През 2013 год. *Patterson MC et al.* обобщават клиничната характеристика на пациенти с потвърдена диагноза болест на NPC, като са включени 163 участници от 14 Европейски страни, от Австралия, Канада и Бразилия. При 33% от пациентите е описана епилепсия, като тя е по-честа при късната инфатилна форма и ювенилната форма на болестта (37-57%), в сравнение с ранната инфантилна форма (17%) и при възрастни (6-9%).

Епилептичните пристъпи при пациенти с болестта на NPC могат да бъдат различни по характер – фокални, генерализирани тонично-клонични, миоклонични, абсанси и освен това се различават

знаително при разлчините пациенти по тежест и честотата [*Patterson MC et al., 2012*]; [*VanierMT. et al, 2003*] .

Не са описани специфичен тип пристъпи, които да са доминиращи при това забоялване. Съобщава се за случаи на рефрактерна епилепсия при пациетни с болестта на NPC, но тя обикновено е предхождаща от друга неврологична симптоматика [*Munoz T. et al, 2014*].

Не открихме в литературата описан случаи с рефрактерна епилепсия и като единствена проява на болестта на NPC.

Елелктрофизиологичните характеристики при тези пациенти са неспецифични, състоят се от дифузно забавена основна активност [*Higgins JJ et al., 1992*] и неспецифчини епилептиформени патерни.

Heron B. et al. през 2012 г. описват ЕЕГ характеристики при група френски пациенти с болестта на NPC преди и след започане на специфичното патогенетично за болестта лечение. При пациенти с ранна инфантилна форма с неврологично засягане са описани неспецифични промени в ЕЕГ като забавена основна активност или двустранно окципитално бавни вълни. При един от случаите са наблюдавани епилептични пристъпи 5 месеца след започване на патогенетичното лечение, а в ЕЕГ са регистрирани в задните отвеждания спайк вълни. Пациентите с късна инфантилна форма с неврологично засягане и ювенилната форма също са с неспецифични промени в ЕЕГ, установена е нормална или забавена основна активност, а при двама пациенти без епилептични пристъпи фокална бавновълнова активност.

При пациенти с NPC в ЕЕГ може да се регистрира епилептиформена активност от фокални, мултифокални или генерализириани остри вълни или комплекси остра бавна вълна. [*Munoz T. et al, 2014*].

Резултатите при нашият пациент (пациент 7) с болест на Niemann-Pick тип С са сходни с описаните в литературата – начало на епилептичните пристъпи е предхождано от друга неврологична симптоматика, но се отчита значителен регрес в развитието на детето след тяхната изява и в комбинация с другите симпотми са повода за диагностициране на заболяването. В ЕЕГ са регистрирани отклонения както по отношение на основната активност, която е силно забавена от доминиращ тета ритъм, така и се установи огнищно-генерализирана епилептиформена активност от единичнни остри вълни и комплекси пика бавна вълна. Наблюдваните при нашия пациент епилептични пристъпи са с характер на ГТК, което също е в съответствие с описаното в литературата.

2.2. Епилепсия при пациенти с ганглиозидози

Епилептичните пристъпи не са сред насочващите симптоми при съмение за диагноза GM1 ганглиозиодзата, нещо повече те не са сред водещите неврологични прояви**.** ***Brunetti-Pierri N. et al.*** през 2008 год. обобщават 209 пациенти с потвърдена биохимично или чрез молекулярно-генетичен анализ диагноза GM1 ганглиозидоза. От тях 130 пациенти са с инфантилна форма на болестта, 23 с ювенилна и 56 с адултна форма на GM1 ганглиозидоза. Епилептични пристъпи са описани само при 10 от учаснитиците с инфантилна форма, при 4 пациенти с ювенилна и при един пациент с адултна форма. За сравнение, мускулана хипотония е описана при 107 от случаите с инфантилна и при 11 от тези с ювенилна форма на болестта. Изоставане в НПР е описана при всички пациенти с инфантилна и ювенилна форма.

В доклада на ***Caciotti A. et al.*** през 2011 год., в който са описани 21 пациенти с GM1 ганглиозидоза, само при 5 пациенти са описани епилептични пристъпи. При двама те са с характер на миоклонични, при други двама пациенти се съобщава за терапевтично резистетна епилепсия. Отново водещата неврологична симптоматика при 100% от пациентите е мускулна хипотония, изоставане в НПР, дистония или спастично повишен мускулен тонус.

При нашия пациент с диагноза GM1 ганглиозидоза освен характерните за заболяването неврологични прояви с начало в кърмаческа възраст (пред 7 м. в.), около месец след поставяне на диагнозата са наблюадавани и епилептични пристъпи с характер на ГТК и фоклани двигателни. В ЕЕГ се регистрира генерализирана епилептиформена активност.

При ***пациент 9*** е поставена диагноза болест на Tay-Sachs (TSD) или GM2 ганглиозидоза на около 12 мес. възраст, при което повод за първа хоспиталиация и поставяне на диагнозата е продължителен епилептичен пристъп с характер на ГТКП. Установени са и данни за регрес в НПР и за предхождащи фокални дивгателни пристъпи. При инфантилната форма на TSD обикновено притъпите са с по-късна изява в края на първата година от живота и са с разнообразна характеристика, терапевтично резистентни. Описани са генерализирани тонично-клонични, атипични абсанси, миоклонични и фокални с нарушено съзнание.

В ЕЕГ при нашия пациент се регистрира дифузно по-бавна и дисритмична основна активност и генерализирани епилептиформени разряди от ритмимни синусоидлани бавни вълни, което съответсва на описаното в литературата [*Shapiro BE et al.2009*].

2.3. Епилепсия при пациенти с Мукополизахаридоза

В проучване на *Schwartz I. VD. et al* през 2007 са включени 77 пациенти с диагноза МПЗ II тип. При нито един от участницетие не е била извършвана костно-мозъчна трансплантация, както и не е провеждана ЕЗТ. При 10 от описаните от авторите пациенти (13%) се съобщава за епилепсия. Не описват специфичен тип епилептични пристъпи или ЕЕГ характеристики.

В нашето проучване епилепсия е диагностиицрана при две от момчетата с Мукополизахаридоза II тип. И при двамата участници описаните пристъпи са с характер на ГТКП, а промените в ЕЕГ са регистрирана дифузна забавена основна активност и епилептиформена активност от комплески полиспайк бавна вълна и генерализирана пароксизмална активност от бавни вълни. Тези резултати не са описани като характерни при пациенти с МПЗ тип 2 в литературата.

3. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти с дефект в метаболизма на АК и епилепсия

3.1. Пациенти с орагнични ацидурии и епилепсия

3.1.1. Случаи на пропионова ацидурия (ПА) и епилепсия

В проучване на ***Haberlandt E. et al.*** през 2009 са включени 17 пациенти с диагноза Пропионова ацидурия, а целта му е била ретроспективно да се характеризират епилептичните пристъпи и ЕЕГ промените при участниците. При 9 от случаите са описани промени в

основната активност (дифузно забавена основна активност). Също при 9 пациенти е регистрирана епилептиформена активност от комплекси остра-бавна или острие – бавна вълна, която е мултифокална (при 2/9 пациенти) или генерализирана (при останалите 7/9 пациенити). Освен това при 4 от 7 участници, при които е проведена ФС проба е отчетена изразена фоточувствителност, която не е описвана при други пациенти с Пропионова ацидурия преди това. При всички 9 пациенти с реистрирани промени в ЕЕГ е диагностицирана епилепсия, а при 5 от тях се съобщава за фебрилно провкиран пристъпи в началото. Описани са различни епилептични пристъпи като ГТК, абсанси, атонични, фокални с еволюция в билатерални тонично-клонични, миоклонични и генерализирани тонични. Само при двама от 9 случаи началото на епилептичните пристъпи е преди поставяне на диагнозта Пропионова ацидурия.

Всички 4 пациенти (100%) с диагноза ПА от нашето проучване са с диагностиицирана епилепсия. При две от децата епиелптичните пристъпи са с начало преди поставяне на диагнозата на основното заболяване, а при другите две в различен период след това. Анализирайки и сравнявайки резултатите на нашите пациенти с ПА с описаните в други проучвания се установи, че наблюдаваните от нас пристъпи при участнниците (ГТК, фокални с еволюция към билатерани тонично-клонични, атонични, генерализирани клонични) са в съответсвие със съобщаваните в литературата.

При трима от нашите случаи са регистрирани промени в основната активност (дифузно дисритмична и забавена), както при пациентите в проучването на ***Haberlandt E. et al*** през 2009 г. За разлика от тях обаче, ние установихме само при един пациент фокална епилептиформена активност, при останалите трима не е

регистрирана пароксизмална активност. От това може да се направи заключението, че липсата на характерна за заболяването (според някои автори) епилептиформена активност не изключва диагнозата епилепсия при пациенти с ПА. Не установихме и по-често описваната генерализирана епилептиформена активност, въпреки че броя на нашите участници е малък и не позволява да се правят статистически значими заключения.

3.2.2. Пациенти с метилмалонова ацидурия (ММА) и епилепсия

Xiuwei M et al. през 2011 год. правят проучване, целящо да характеризира електофизиологичните промени и честотата на епилепсия при деца с ММА. За целта са включени 63 пациенти, като 27 от тях (42,9%) са с епилетпични пристъпи и други неврологични прояви и са разгледани подробно. Възрстта на начална изява на пристъпите е описана между 8 дневна възраст и 11 г. в. При най – голям брой пациенти са описани фокални пристъпи (21 от 27), ГТК (5/27), генерализирани тонични (3/27), миоклонични (3/27) и инфантилни спазми (2/27). При 5 пациенти са наблюдавани различни по характер епилептични пристъпи. При 9 от пациентите с епилепсия (33,3%) авторите съобщават за епилептичен статус, като фокален двигателен статус е описан при 8 от случаите, а ГТК епилептичен статус само при един пациент.

При 17 пациенти с епилепси и ММА в ЕЕГ е регистрирана забавена основна активност, фокални или мултифокални епилептиформени разряди при 16 пациенти, при 4 участници генерализирана пароксизмална активност, хипсаритмия се съобщава

при две деца и редуване на залпова с потисната активност при едно дете.

При 21 от пациените в проучването е поставена диагноза ММА с хомоцистеинемия, а при 17 след молекулярно генетичен анализ е диагностициран дефицит на кобаламин С, за който е и характерно по тежко неврологично засягане.

В заключение авторите смятат, че епилептичните пристъпи са чест симптом при пациенти с ММА. Освен това честота на фокланите пристъпи в тези случаи е по-голяма в сравнение с другите видове пристъпи. При 1/3 от описаните от тах пациенти е наблюдаван епилептичен статус (почти в 90% от тях – фокален двигателен). Според авторите Витамин Б12 – респондерните форми са с по-добра прогноза в сравнени с Витамин Б12 – нереспондерните

Само при 1 пациент от 3 в нашето проучване са описани епилептични пристъпи с начало в първия месец след раждането, като те са с характер на ГТК. При нито едно от децата с ММА не е регистрирана нито промяна в основната активност, нито епилептиформени разряди в ЕЕГ. Нашите резултати по отношение на ЕЕГ характеристика не съответсват на описаните в литературата. При пациент 24 е регистриран летален изход около 2 месеца след поставяне на диагнозата ММА, като най-вероятно е обсъдена Витамин Б12 нереспондена форма, което е в потвърждение на мнението за по-тежко протичане и в по-голям процент от случаите на летален изход.

Резултатите от анализа на клиничната характеристика на пациента в нашето проучване с дефицит на CblG (метионин синтетаза) или изолирана хомоцистеинурия съвпадат с описаните в литературата. При тези пациенти се съобщава за епилептични пристъпи с начало през първата година от живота, с различна

характеристика [*Carrillo N. et al.,2013*]. При нашия пациент първите пристъпи са наблюдавани в неонаталния период и са с характер на фоклани тонични и ГТК. В ЕЕГ се установи само дифузно забавена основна активност, без да сме установили епилептиформени разряди. В литературата не са описани специфични епилептиформени разряди в ЕЕГ при пациенти с изолирана хомоцистеинурия.

3.2. Пациенти с левциноза (MSUD) и епилепсия

Епилптичните пристъпи са чест симптом при пацинети с левциноза, особено случаите на класичекса форма на заболяването, където пристъпите често са рефрактерни на лечение [*Lee WT, 2011*]. Тяхната харатеристика може да бъде различна, в някои случаи се съобщава за начало на епилепсията с изява на епилептичен статус [*Wang IJ et al., 2003*].

В ретроспективно проучване на *Masri A. et al.* през 2014 год., включващо 70 пациенти с различни невrометаболитни заболявания 29 от тях (41,44%) са с епилептинични пристъпи. Двама пациенти с MSUD са включени в анализа, като един от тях е с епилепсия, а пристъпите са с харакетр на тонични. Електрофизиологичните характеристики при този пациент не са описани, поради което не може да бъде направно сравнение с нашите резултати.

Специфично за заболяването левциноза е регистриране в ЕЕГ на „comb – like rhythm“ или гребеновиден ритъм, който се наблюдва в ЕЕГ в първите първите две седмици и обикновено изчезва след започване на диетолечението [*Tharp BR., 1992*].

При всичките трима пациенти в нашето проучване са наблюдавани епилептични пристъпи, които са с характер на фокални с нарушено съзнание и еволюция към билатерални тонично-

клонични, ГТК. При нито едно от децата не се наблюдава специфичният в ЕЕГ „гребеновиден ритъм“. Само при един пациент се регистриа епилептиформена активност, която обаче не е специфична за заболявнето и не може да насочи към диагноза MSUD. Типа на епиептичните пристъпи описани при нашите пациенти съответсва на описаните в литературата при пациенти с левциноза [*Tharp BR., 1992*].

3.3. Пациенти с ДУЦ и епилепсия

Диагнозата ДУЦ се обсъжда при данни от биохимични и метаболитни изследвания за хиперамониемия при липса на метаболитна ацидоза или кетоза, повишена плазмена концентрация на междинни метаболити от урейния цикъл, както и повишени нива на оротова киселина в урина. Клиничната изява може бъде както в неонаталния период с прояви на енцефалопатия и епилептични пристъпи, така и в по-късна възраст със загуба на апетит, повръщане, промяна в поведението, неврологични прояви като атаксия и епилептични пристъпи, които обикновено са провокирани от метаболитен стрес или интеркурентни инфекции [*Sharma S. et al., 2017*].

В литературен обзор върху 29 пациенти с невrометаболитни заболявания и епилепсия *Masri A. et al.* през 2014 год. описват пациент с Орнитинтранскарбамилазен дефицит и начало на епилептични пристъпи на 2 г. в., които са с характер на миоклонични. В ЕЕГ при пациента е описана генерализирана епилептиформена активност от острия.

При дефицит на ензима аргиназа най-характерният симптом е прогресивно развитие на спастична парапареза, изоставане в НП

развитие, като много често погрешно се поставя диагноза Детска церебрална парализа (ДЦП) [*Prasad AN et al., 1997*]; [*Scheuerle AE et al., 1993*].

Епилептичните пристъпи могат да бъдат първа изява в някои случаи на аргиназен дефицит [*Terheggen HG et al., 1982*]. Не се съобщава за спефични епилептиформени разряди в ЕЕГ при пациенти с аргиназен дефицит [*Gropman AL et al., 2007*].

Grioni D. et al. през 2014 год. описват неконвулсивен епилептичен статус и epilepsia partialis continua при пациенти с аргиназен дефицит.

По отношение на основнта активност при пациенти с ДУЦ може да да се регистрира нискоамплитудна бавна активност [*Verma NP. et al., 1984*].

При наблюдаваните от нас 7 пациенти с ДУЦ само при един (пациент 12) са наблюдавани епилептични пристъпи – ГТК и генерализирани тонични.

При 5 от 7 деца (2/3 от участниците) в ЕЕГ е регистрирана дифузно забавена основна активност, което е в потвърждение на описаното в литературата.

Единственият пациент, при който е диагностицирана епилепсия и тя е терапевтично резитстента, е с аргиназен дефицит и погрешно е поствена диагноза ДЦП в ранна детска възраст. Диагнозата ДУЦ – аргиназен дефицит (потвърдена и чрез ДНК анализ) се поставя около 10 години по-късно, когато при детето се установява тежък квадрипирамиден синдром, с тежко умствено изоставане и рефрактерна епилепсия. Известно е, че до развитие на тези неврологични симптоми не се достига при навременно поставена диагноза и започано лечение. В ЕЕГ се установи генерализирана

епилептиформена активност, която трудно се повлиява въпреки АК терапията.

Известно е, че натрупването на L-аргинини при аргиназен дефицит води до активиране на алтернативни пътища за разграждането му. В резултат се нарушава метаболизма на гуанидиновите съединения и азотния оксид.

Гуанидиновите съединения са известни със своята епилептогенност [*Hiramatsu M. et al., 2003*] и най-вероятно са отговорни за неврологичното засягане при аргиназен дефицит.

Изключително късно поставената диагноза при пациент 12 от нашето проучване е най-вероятната причина за тежкото неврологично засягане в резултат на продължителната, хронична аргининемия и хиперамониемия.

3.4. Епилепсия при Хиперглицинемия

Смята се, че некетонната хиперглицинемия е най-честата метаболитна болест отговорна за Ранната инфантилна епилептична енцефалопатия – синдром на Ohtahara [*Ohtahara S. et al., 1997*]. Най – характерните пристъпи са мултифокални миоклонични, мигриращи фокални, парциални тонични. Тонични спазми обикновено се наблюдават по-късно, след едномесечна възраст. В ЕЕГ се регистрира “burst- suppression” активност, която може да еволюира в хипсаритмия [*Rossi S. et al., 2009*].

При нашия пациент с Некетонна хиперглицинемия началото е в неонатална възраст, като клиничната картина, както при 85% от пациенти с начало в тази възраст, протича с характеристиката на тежка форма на болестта – тежка мускулна хипотония, клиника на енцефалопатия с резистетни епилептични пристъпи, и на 2 мес.

възраст се регистрира летален изход. Не се наблюдава типичната за заболяването “burst- suppression” активност в ЕЕГ. При нашия пациент се установи фокална епилептиформена активност, по време на която са регистрирани фокални дивгателни пристъпи, но са описни и ГТК пристъпи. Липсата на характерни епилептиформени разряди в ЕЕГ и определн тип епилептични пристъпи, не изключва иначе характерната клинична изява на неонатална форма на Некетонна хиперглицинемия.

4. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти с Пиридоксин зависима епилепсия

Епилептични пристъпи с начало неонатална възраст винаги са важен диагностичен проблем и тяхното етиологичи изясняване е от първостепенно значение. При пациенти с рефрактерни на конвенционална АК терапия трябва да се мисли в диференциално диагностичен план за вродено метаболитно заболяване. В неонаталния период от особено голямо значени е да се обсъжда диагнозата PDE и PLP зависима епилепсия, тъй като при тях приложението съответно на пиридоксин и пиридоксал фосфат е свързано с овладяване на рефрактерните епилептични пристъпи [*Sidney M. et al., 2010*].

Характерен тип епилептични пристъпи при PDE са мултифокални клонични, миоклоничните, тонични, както и фокални двигателни. Ако заболяването остане неразпознато и не се лекува, мога да се наблюдават и инфантилни спазми [*Stockler, S. et al., 2011*].

Икталната и междупристъпна ЕЕГ при пиридоксин зависимата епилепсия е разнообразна и относително неспецифична, в някои

случаи дори може да бъде нормална. Описан са асинхронни залпове от високоамплитудна генерализирана епилептиформена активност, комплекси от остра и бавна вълна, BS активност, мултифокални промени и хипсаритмия – при пациенти със синдром на West [*VanKarnebeek, C.D. et al., 2015*].

В проучване на *Schmitt B. et al.* през 2010 год., в което те регисрират видео ЕЕГ запис на пациенти с PDE и PLP зависима епилепсия, установяват важни клинични прояви, които могат да насонат към тези вродени метаболитни заболявания като причина за епилепсия в нонатална възраст. Те наблюдават чести мултифокални или генерализирани миоклонични пристъпи при пет от пациентите. Описаните пристъпи се различават при други 140 пациенти с неонатални пристъпи и регистрирана видео ЕЕГ, при които етиологията на пристъпите е различна. Миоклоничните пристъпи при тези случаи са описани като изолорани и са наблюдавани при заспиване.

И при тримата наши пациенти с PDE в ЕЕГ не се регистрита нито епилептиформена активност, нито промени в основната активност. Тези резултати не изключват диагнозата, както е и според литературните данни.

Не са регистрирани миоклонични пристъпи при нито един от участниците. Двама от тях са брат и сестра близанаци, епилепсията при тях е с начало в неонатална възраст, а пристъпите са с характер на ГТК и фокали клонични.

Пациент 44 е най-вероятно с атипична форма на PDE, тъй като епилептичните пристъпи при него са с начало в неонатална възраст, но са купирани с приложение на Фенобарбитал [*Stockler, S. et al., 2011*]. На около 2 мес. възраст получава нови пристъпи, които временно са купирани със започнато лечение с валпроат и на 4 мес.

възраст е с изява на рефрактерни пристъпи, с характе на фокални с еволюция към билатерални тонични-клонични, някой с продължителност до епилептичен статус. Предвид клиничната картина при детето се обсъди PDE и след приложение на Пиридоксин първоначално мускулно и последваща поддържаща терапия, детето е без нови пристъпи.

5. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти със синдром на Zellweger и епилепсия

Синдромът на Zellweger е най-тежкото заболяване от спектъра на пероксизомните болести и се характеризира със специфичен лицев дисморфизъм, характерни са още хепатомегалия, пролонгирана жълтеница, нарушена чернодробна функция, кортикални микрокисти в бъбреците, сензоневронална глухота [*Abdelmoneim E. et al., 2011*].

Болните със синдрома на Zellweger обикновено са с начало на симптомите в неонаталния период. Установява се тежка мускулна хипотония, намалени спонтанни движения, затруднено хранене, липсващи примитивни и CHP и епилептични пристъпи, които са чест симптом [*Steinberg SJ. et al., 2006*]. Според подробен литратурен обзор на Heyman на 114 пациента, описани в литературата със синдром на Zellweger, при 56 от 61 (92%) от тези с достъпна информация се съобщава за пристъпи [*Gould SJ et al., 2001*].

Обикновено пристъпите са с начало в неонатални период и се наблюдават при почти всички пациети с тежка форма на ZSD. Съобщава се и за епилепсия при 23% от случаите с по-леко засягане [*Poll-The BT et al., 2004*].

В проучване на Takahashi 70% от пациентите са били с епилептични пристъпи в неонаталния период. Описват се парциални двигателни пристъпи, засягащи ръцете, краката или лицевата мускулатура, рядко се наблюдава вторична генерализация [*Takahashi Y. et al., 1997*]. Съобщава се и за миоклонични и атипични флексионни спазми. Обикновено пристъпите са с добър контрол и отговор на лечение с антиконвулсивни медикаменти.

При едно от двете деца с ZSD(пациент 40) в нашето проучване са наблюдавани епилептични пристъпи, които са с начало около 12 мес. възраст, но показват терапевтична резистентност с невъзможност за пълното им повлияване от конвенционална АК терапия. Пристъпите при нашия пациент са с характер на генерализирани клонични и атипични инфантилни спазми. В литературата по-често се описват фокални пристъпи при пациенти с ZSD, което е свързано най-вероятно с асоциираните корови малформации, описвани много често при тези пациенти.

При нашия пациент на проведената МРТ на ЦНС не се установиха вродени малформации на коровото развитие, което до някъде обяснява липсата на доминиращи фоклани пристъпи.

В ЕЕГ се установи както промяна в основната активност (дифузно забавена), така и огнищно-генераизирани епилептиформени разряди от SW комплекси. Преди изявата на епилептичните пристъпи при пациента са провеждани неколкократно ЕЕГ, които са били в норма. Следователно липсата на епилептиформени разряди в ЕЕГ не може да отхвърли появата на епилептични пристъпи на следващ етап от заболяването.

Също при пациент 40 са установени в хетерозиготно състояние следните варианти в *PEX6* гена: c.1314_1321delGGAGGCCT(p.Leu438delinsLeuGlyValTer)в екозн 5 и

c.160_243del(p.Val54_Leu81del) в екзон 1. Вторият вариант в екзон 1 е нов неописан в литературата, а и двата са патогенни.

Откритата нова мутация при пациент 40 може да се свърже с необичайно късната изява на епилептични пристъпи.

При другия случай (пациент 41) на ZSD към този момента не са наблюдавани епилептични пристъпи, но в ЕЕГ се установи забавена основна активност, а в записа по време на сън еднократно се регистрира залпова високоамплитудна делта активност, без клинична изява. Проследяването клинични и електрофизиологично при тоиз пациент продължава.

6. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациента с Glut-1 дефицит и епилепсия

Различават се класическа форма на GLUT1 дефицит с начало до 2 г. в., късна форма с начало на заболяването между 2 г. в. и 10 г. в. и некласическа форма, характеризираща се с умствено изоставане и двигателни нарушения като атаксия и дистония, без пристъпи [*Leen WG et al., 2010*]; [*Klepper J., 2012*].

При класическата форма епилептичните пристъпи са основният начален симптом на болестта, при около 79% от пациентите с начало до 6 м. в. Наблюдава се и изоставане в развитието, двигателни нарушения като атаксия, тонусови промени – хипотония, спастицитет или дистония [*Klepper J et al., 2007*].

Характерни са генерализираните тонични или клонични, миоклонични, атипични абсанси, атонични и некласифицирани пристъпи [*Wang D et al., 2009*]. В ЕЕГ се регистрират мултифокални комплекси остра/бавна вълна, както и генерализирана пароксизмална

активност от комплекси спайк/бавна вълна с честота 2,5-4 Хц [*Leary LD et al.,2003*].

При две проучвания на ***Lebon et al. през 2014*** и на ***Иванова Н. и съавтори през 2017*** се описват пациенти с генеализирани епилепсии, суспектни за GLUT 1 дефицит. И в двете проучвания, включените участници са с Детсска абсансна епилепсия, Миоклонично-астатична епилепсия, епилепсия с миоклонични абсансни, епилепсия с ГТК пристъпи, Ювенилна абсансна и Ювенилна миоклонична епилепсия.

Общо четири нови мутации в *SLC2A1* гена в двете проучвания са описани при пациентите с генерализирани епилеспии. В заключение, при GLUT 1 дефицит честотата на генрализираните епилепсии и пристъпи е по голяма в сраявнение с фокалните пристъпи.

При наблюдавания от нас пациент епилептичните пристъпи са с характер на генерализирани – тонични и атонични. В съответствие и с описаната в литературата е регистрираната огнищно-генерализирана епилептиформена активност.

7. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациента с ФКУ и епилепсия.

В България, както и в много други страни, е въведен неонатален скрининг за ранна диагноза на фенилкетонурията и ранно започване на рестриктивна диета, което значително намалява броя на пациентите със сериозни неврологични прояви.

Симптомите при недиагностицирана и нелекувана ФКУ варират и могат да се изразя от умерено изразено умствно изсотаване до тежка когнитивна ретардация, с двигателни нарушения и епилептични пристъпи. Честотата на епилеписята е висока при нелелувани

пациенти с ФКУ [*Lee NC et al., 2006*]; [*Martynyuk AE et al., 2007*]. Клиничната картина се свързват с два основни патофизиологични механизма – увреждане от натрупаните тоскични продукти и увреждане от липса на продукти от тирозиновата каскада- L-тироксин, меланин, допамин, катехоламини и други.

Още през 1981 год. ***Paul T. et al***. в ретроспективно проучване описват електрофизиологичните характеристики при пациенти с ФКУ. Всичките 137 ЕЕГ, проведени при 48 пациенти са обощени ретроспективно.

При 34 от 48 пациенти (71%) описват абнормна ЕЕГ, регистрирана в някакъв момент от хода на заболяването. В група 1 са обособени 14 пациенти, при които е регистрирана само нормална ЕЕГ, в група 2 са 20 пациенти само с абнормни ЕЕГ и в група 3 са 14 пациенти, при които в ранна детска възраст са регистрирани нормални ЕЕГ, но с времето се установяват и абнормности.

Авторите определят ЕЕГ като абнормна, разделяйки я в четири групи: генерализирана непароксизмална активност (характеризира се с забавена и неодбре модулирана за възрастта активност); дифузна пароксизмална активност, включваща комплекси остра бавна вълна, в някои случаи с честотоа 3 Hz, високоамплитудна бавна активност от делата диапазона, понякога предимно в окципиталните отвеждания; фокална пароксизмална активност от остри вълни, острия и комплекси остра бавна или спайк бавна вълна предимно във фронталните и централните отвеждания; и четвъртата група е регистриран фотопароксизмален отговор.

Автотрите обобщават, че фокална пароксизмална активност в ЕЕГ е регистрирана при най-голям брой от пациентите 31 от 34 с абнормна ЕЕГ (91%). Същите промени са описани като най-чести и в група 3 с първоначално нормална ЕЕГ и последващо регистриране на

абнормен запис – при 12 от 14 пациенти отново се съобщава за фокална пароксизмална активност. Само при един пациент е описана хипсаритмия.

Изследване на фенилаланин в деня на регистриране на ЕЕГ е извършено при 123 от 137 от случаите. Заключението на авторите след обработка на резултатите е, че при пациенти със стойности на фенилаланин под 20 mg/dL установените промени в ЕЕГ не са показателни, докато при стойности на фенилаланин над 20 mg/dL в 73% от проведените ЕЕГ е регистриран абнормен запис.

При 5 от 48 (10%) пациенти са описани епилептични пристъпи. Всички са с регистрирани в ЕЕГ абнормности, а само при един пациент рестриктивната диета е започната преди 1 год. възраст.

При 12 от 14 пациети от втората група (само с регистрирани нормални ЕЕГ) диетолечението започва преди 1 мес. възраст. Тези резултати показват корелация между ранна диагноза при пациенти с ФКУ и регистрираните в ЕЕГ промени.

В нашето проучване при при 19 (44.19%) от 43 деца с ФКУ не са регистрирани промени в ЕЕГ – както по отношение на основната активност, така и регистриране на епилептиформена активност. При 13 от останалите 24 деца с ФКУ са установени промени в основната активност – най-чести са: изразено изоставане в съзряването на коровата електрогенеза, дифузно дизритмична и забавена за възрастта основна активност.

При 17 от децата с ФКУ е записана епилептиформена активност. Най-често регистрираните промени са огнищно – генерализирана пароксизмална активност от високо амплитудни бавни вълни. При 6 от децата описаната епилептиформена активност е провокирана при проведената ХВ. При 7 от пациентите е наблюдавана както промяна в основната активност, така и епилептиформена активност.

В сравнение с проучването на ***Paul T. et al*** при нашите пациенти освен фокална епилептиформена е описана и генереализирана епилептиформена активност със същата честота.

При 1 от нашите случаи е регистрирана генерализирана пароксизмална активност от комплекси SW при липса на данни за епилептични пристъпи. Детето е с незадоволителен контрол на ФА поради чести интеркурентни инфекции.

При 1 момче се установява фокус от единични комплекси SW около 2,5 мес. след като по анамнестични данни е получил ГТКП по време на сън. В периода на пристъпа е бил с незадоволителен контрол с по-високи стойности на ФА.

При момичето (пациент 47), пропуснато от неонаталния скриниг, повод за диагнозата ФКУ на 1 г. в. са рефрактерни епилептични пристъпи. След нормализиране на стойностите на ФА не са наблюдавани пристъпи.

В проучване на *Abdel-Salam G. M. H. et al.* 25% от пациентите са с епилептични пристъпи, но повече от 50% от случаите са с абнормна ЕЕГ, което показва, че при пациенти с ФКУ се наблюдават промени в ЕЕГ без клинична изява на епилептични пристъпи.

Сходни с тези са и резултатите от нашето проучване.

8. Обсъждане на резултатите от изследване на КоР или IQ при пациенти с диагноза ФКУ и промени в ЕЕГ

В проучване ***Karimzadeh P. et al.*** през 2012 год. обощават две групи пациенти с ФКУ – в първата вклюват 70 участници с абнормна ЕЕГ (при 33 от тях не са наблюдавани епилептични пристъпи) и втора група (контролна) с нормална ЕЕГ.

При 60 (85,7%) от пациентите от първата група и при 15 (42,8%) от контролната група участници, авторите установяват поведенчески промени. Установяват значима връзка между регистрирането на абнормна ЕЕГ и поведенчески нарушения при пациенти с ФКУ.

При 3 от случаите с ФКУ в нашето проучване се установи изоставане в умственото развитие. При две от тях в умерена степен, а едно дете е с тежка степен на умствено изоставане. Двама от пациентие (пациент 79 и пациент 89) са с лош конторол на нивата на ФА и при тях са регистрирани промени в основната активност на ЕЕГ и епилептиформени разряди. Пациент 79 е с умерена степен на изоставане в умственото развитие, а пациент 89 с тежка степен на умствено изоставане. При пациент 47 не са регистрирани промени в ЕЕГ, но се установява умерена степен на умствено изоставане. В този случай диагнозата е поставена на 1 г. в.

Според нашите резултати е налице връзка както между регистрирането на абнормна ЕЕГ, така и нивата на ФА, и степеннта на умствено изоставане.

9. Обсъждане на резултатите от биохимични изследвания

Повишени стойности на лактат в кръвта са установени при всички пациенти с диагноза ПДХД и мутация p.R446* в *PDHX* гена.

При 4 от 6 случаи на митохондриална болест са установени сигнификатнто завиешени стойности на лактат в кръвта.

Описаните резултати показват, че регистрирането на хиперлактатемия е характерен биохемичен показател при пациенти с митохондрилани заболявания и може да бъе насочваща за диагнозата, но нормланите стойнсоти на лактак в кръвта не я изключват.

Добре известно, че съществуват правила при вземане на кръвната проба за изслеване на лактат и амоняк, за да не се компрометират резултатите. Препоръчително е при изследване им по възможност турникета да не се отпуска след венепункцията, детето да е спокойно по време на изследването и пробата веднага да се постави в лед.

При 18 от пациентите (58,06%) в проучването, при които е изследвано ниво на амоняк в кръвта, са установени сигнификатно заивишени стойности.

Всички пациенти с ДУЦ са със значима хипермониемия, което е и специфичен биохимиен показател на заболяването. Повишени стойности са регистирани и при 5 деца с органчни ацидурии (всички трима пациенти с ММА и двам с ПА).

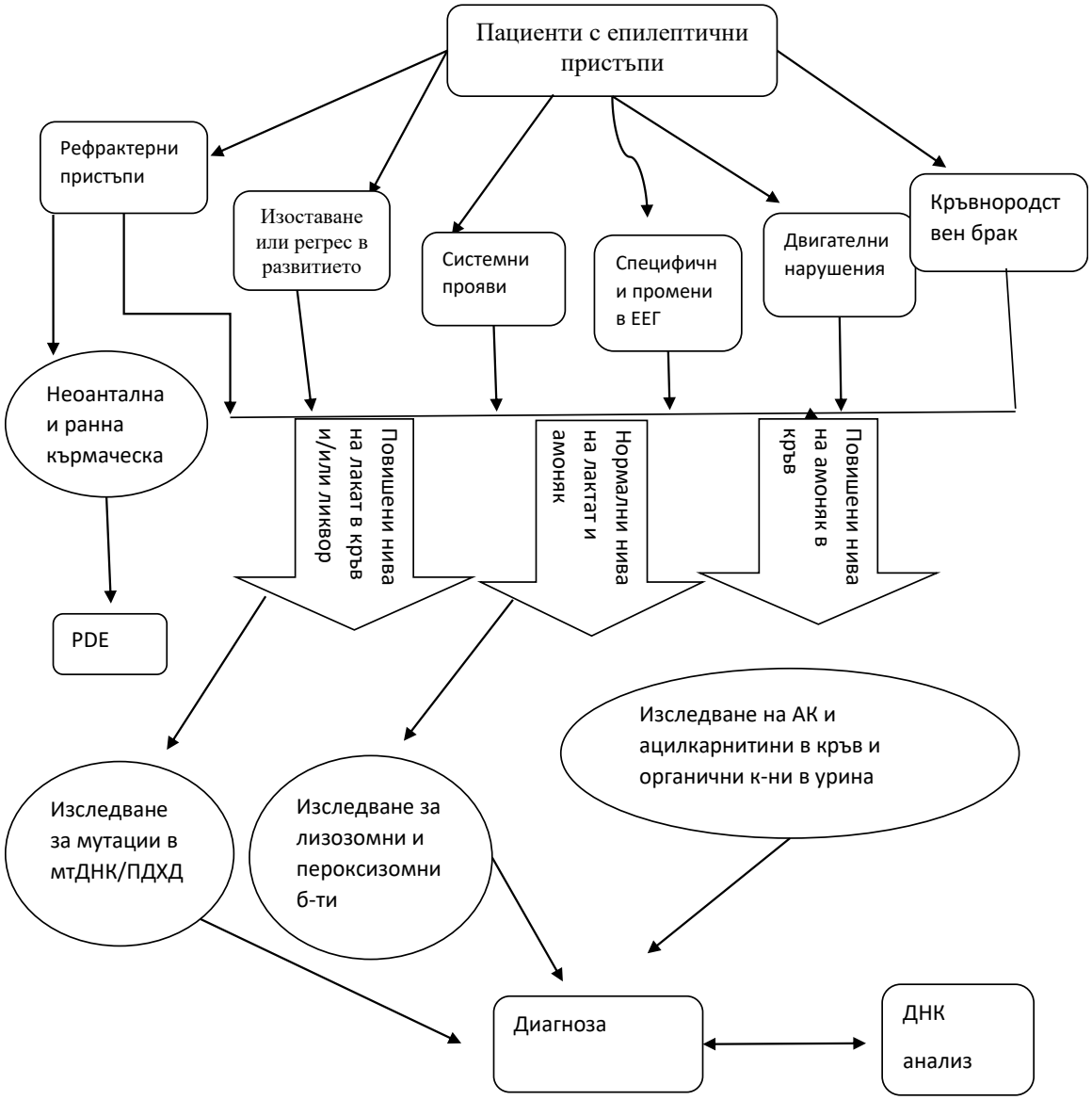
Известно е , че хиперамониемията и хиперлактатемията са характерни биохимични показатели при органичните ацидурии.

Установяването на сигнификантно повишени стойности на лактат и амоняк в кръвта са специфични за някои вродени метаболитни заболявания (каквито са респективно митхондриалните болести и ДУЦ). Тяхното регистриране в комбинация с резултатите от метаболитни изследвания е насочващо към диагноза вродени грешки на обмяната.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболитните заболявания са рядка причина за епилепсия в детска възраст. Но при комбинация на рефрактерни епилептични пристъпи с допълнителни симптоми като умствено изоставане, дисморфизъм, двигателни нарушения и системни прояви, в диференциално диагностичен план трябва да се обсъждат и метаболитни болести. Диагностицирането им е от съществено значение при пациенти с епилепсия, т. к. при някои вродените грешки в обмяната съществува специфично лечение, което да подобри клиничните прояви при пациентите.

Въз основа на резултатите и направените изводи е разработен следният алгоритъм за диагноза при деца с епилепсия и вродени метаболитни заболявания.



Фиг. 8. Алгоритъм за диагноза при деца с епилепсия и вродени метаболитни заболявани

VII. ИЗВОДИ

1. Епилепсията е често първа изява на подлежащо метаболитно заболяване – половината от децата с вродени грешки на обмяната са имали изява на епилептични пристъпи преди диагностициране на основното заболяване. За час от тях търсенето на етиологията на пристъпите е довело до поставяне на диагноза.

2. Изявата на епилептични пристъпи при метаболитни заболявания е по-честа в кърмаческа и ранна детска възраст.

3. Не се установи специфична епилептиформена активност в ЕЕГ, която да насочва към конкретно метаболитно заболяване.

4. Регистрирането на промени в основната ЕЕГ активност като забавена, дисритмична и/или високоамплитудна, в комбинация с други симптоми (рефрактерни пристъпи, умствено изоставане, дисморфизъм, двигателни нарушения и системни прояви) е честа находка при деца с метаболитни заболявания, но е неспецифична. Тя може да насочи към диагноза метаболитно заболяване, без да може да се определи конкретна нозологична единица.

5. Описани специфични и характерни промени в ЕЕГ при някои метаболитни заболявания не се установява в 100% от доказаните случаи и не е повод за отхвърляне на конкретната диагноза.

6. Не се установи промяна в ЕЕГ при пациенти с метаболитни заболявания без епилепсия, която да насочи към възможното развитие на епилептични пристъпи.

7. От всички пациенти с метаболитни заболявания прояви на епилепсия и промени в ЕЕГ се откриват най-често при тези с митохондриални болести.

VIII. ПРИНОСИ

1. Приноси с оргинален характер

1.1. За първи път в България са обобщени пациентите с епилепсия и метаболитни заболявания- описани са както електрофизологичните промени, така и са категоризирани епилептичните пристъпи според последната класификация на ILAE от 2017 г.

1.2. За първи път в литературата е описана нова хетерозиготна мутация при момиче със синдром на Zellweger с необичайно късна изява на рефрактерни епилептични пристъпи.

2. Приноси с потвърдителен характер

2.1. Не се откриват специфични промени в ЕЕГ с отличителен характер при различните метаболитни заболявания.

2.2. Не се установява специфична фенотипна изява на епилептичните пристъпи на пациенти с различните метаболитни заболявания.

2.3. Наблюдава се аграваци на пристъпите и/или промени в ЕЕГ при влошен метаболитен контрол.

3. Приноси с практическа насоченост

3.1. Изработен е и се предлага алгоритъм за диагноза при пациенти с епилепсия и вродени метаболитни заболявания.

IX. ПРИЛОЖЕНИЯ

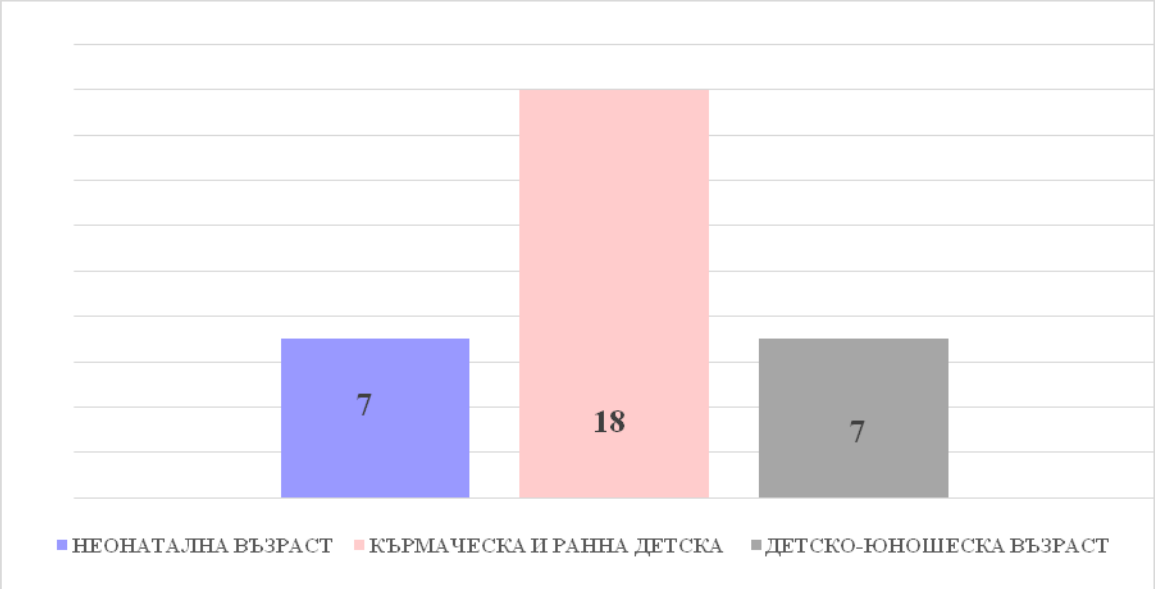
Табл. 6. Участници в проучването

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА
ПАЦИЕНТ 1	CblG дефицит
ПАЦИЕНТ 2	MCAD
ПАЦИЕНТ 3	MELAS
ПАЦИЕНТ 4	MSUD
ПАЦИЕНТ 5	MSUD
ПАЦИЕНТ 6	MSUD- ИНТЕРМИТЕНТНА ФОРМА
ПАЦИЕНТ 7	NIEMANN-PICK ТИП С
ПАЦИЕНТ 8	GM 1 ГАНГЛИОЗИДОЗА
ПАЦИЕНТ 9	GM 2 ГАНГЛИОЗИДОЗА
ПАЦИЕНТ 10	ДУЦ
ПАЦИЕНТ 11	ДУЦ
ПАЦИЕНТ 12	ДУЦ
ПАЦИЕНТ 13	ДУЦ
ПАЦИЕНТ 14	ДУЦ
ПАЦИЕНТ 15	ДУЦ
ПАЦИЕНТ 16	ДУЦ
ПАЦИЕНТ 17	КАРНИТИНОВ ДЕФИЦИТ
ПАЦИЕНТ 18	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ
ПАЦИЕНТ 19	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ
ПАЦИЕНТ 20	СИНДРОМ НА LEIGH
ПАЦИЕНТ 21	СИНДРОМ НА LEIGH
ПАЦИЕНТ 22	MMA

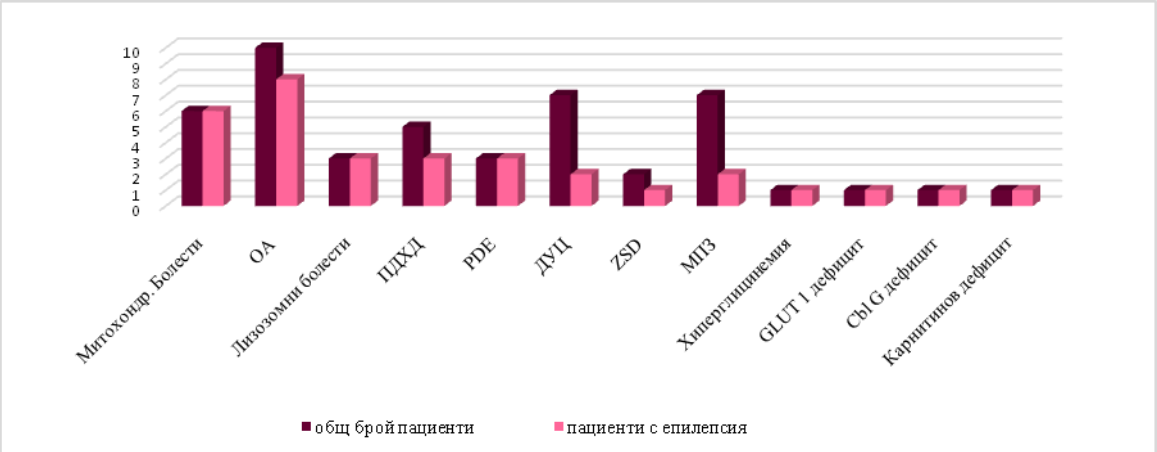
ПАЦИЕНТ 23	ММА
ПАЦИЕНТ 24	ММА
ПАЦИЕНТ 25	МПЗ ТИП 2
ПАЦИЕНТ 26	МПЗ ТИП 2
ПАЦИЕНТ 27	МПЗ ТИП 2
ПАЦИЕНТ 28	МПЗ ТИП 2
ПАЦИЕНТ 29	МПЗ ТИП 2
ПАЦИЕНТ 30	МПЗ ТИП 6
ПАЦИЕНТ 31	МПЗ ТИП 6
ПАЦИЕНТ 32	ПДХД
ПАЦИЕНТ 33	ПДХД
ПАЦИЕНТ 34	ПДХД
ПАЦИЕНТ 35	ПДХД
ПАЦИЕНТ 36	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ
ПАЦИЕНТ 37	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ
ПАЦИЕНТ 38	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ
ПАЦИЕНТ 39	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ
ПАЦИЕНТ 40	СИНДРОМ НА ZELLWEGER
ПАЦИЕНТ 41	СИНДРОМ НА ZELLWEGER
ПАЦИЕНТ 42	PDE
ПАЦИЕНТ 43	PDE
ПАЦИЕНТ 44	PDE
ПАЦИЕНТ 45	ХИПЕРГЛИЦИНЕМИЯ
ПАЦИЕНТ 46	GLUT 1 ДЕФИЦИТ
ПАЦИЕНТ 47	ФКУ
ПАЦИЕНТ 48	ФКУ
ПАЦИЕНТ 49	ФКУ
ПАЦИЕНТ 50	ФКУ
ПАЦИЕНТ 51	ФКУ

ПАЦИЕНТ 52	ФКУ
ПАЦИЕНТ 53	ФКУ
ПАЦИЕНТ 54	ФКУ
ПАЦИЕНТ 55	ФКУ
ПАЦИЕНТ 56	ФКУ
ПАЦИЕНТ 57	ФКУ
ПАЦИЕНТ 58	ФКУ
ПАЦИЕНТ 59	ФКУ
ПАЦИЕНТ 60	ФКУ
ПАЦИЕНТ 61	ФКУ
ПАЦИЕНТ 62	ФКУ
ПАЦИЕНТ 63	ФКУ
ПАЦИЕНТ 64	ФКУ
ПАЦИЕНТ 65	ФКУ
ПАЦИЕНТ 66	ФКУ
ПАЦИЕНТ 67	ФКУ
ПАЦИЕНТ 68	ФКУ
ПАЦИЕНТ 69	ФКУ
ПАЦИЕНТ 70	ФКУ
ПАЦИЕНТ 71	ФКУ
ПАЦИЕНТ 72	ФКУ
ПАЦИЕНТ 73	ФКУ
ПАЦИЕНТ 74	ФКУ
ПАЦИЕНТ 75	ФКУ
ПАЦИЕНТ 76	ФКУ
ПАЦИЕНТ 77	ФКУ
ПАЦИЕНТ 78	ФКУ
ПАЦИЕНТ 79	ФКУ
ПАЦИЕНТ 80	ФКУ
ПАЦИЕНТ 81	ФКУ
ПАЦИЕНТ 82	ФКУ
ПАЦИЕНТ 83	ФКУ

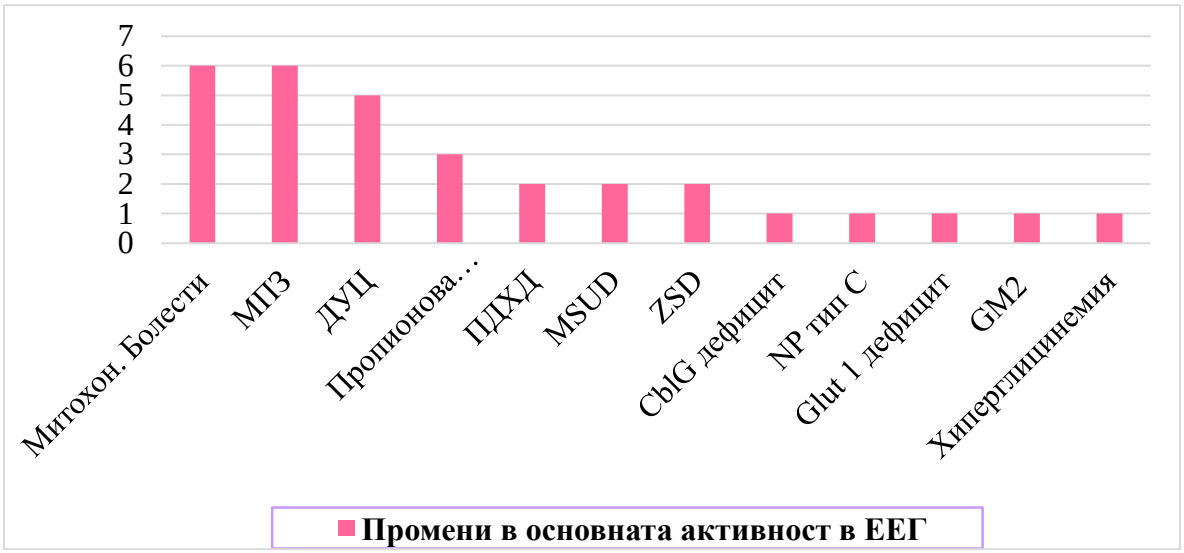
ПАЦИЕНТ 84	ФКУ
ПАЦИЕНТ 85	ФКУ
ПАЦИЕНТ 86	ФКУ
ПАЦИЕНТ 87	ФКУ
ПАЦИЕНТ 88	ФКУ
ПАЦИЕНТ 89	ФКУ
ПАЦИЕНТ 90	МИТОХ. БОЛЕСТ- КОМБИНИРАН ДЕФИЦИТ НА ОКСИЛИТЕЛНОТО ФОСФОРИЛИРАНЕ
ПАЦИЕНТ 91	ПДХД



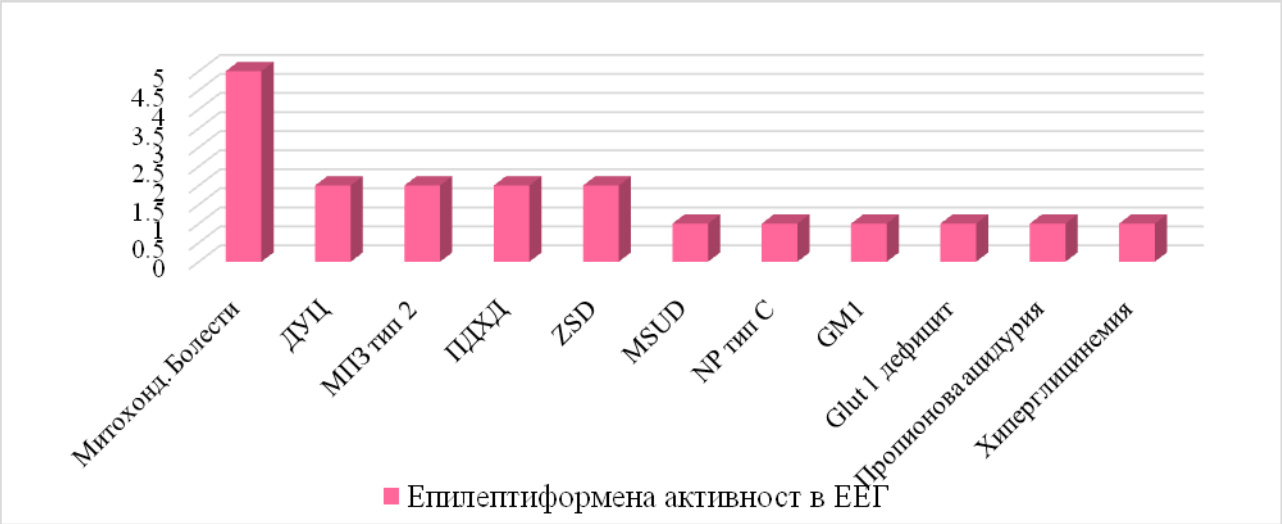
Фиг. 3 Разпределение на пациентите по възраст на изява на епилептичните пристъпи.



Фиг. 4 Разпределение на пациените с епилепсия според диагнозата на основното заболяване.



Фиг. 5 Обобщено представяне на промените в основната активност в ЕЕГ при пациенти с различни МЗ.



Фиг. 6 Епилептиформена активност в ЕЕГ при пациенти с МЗ.

X. ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ

1. Авджиева Д. Мукополизахаридози. Практическа педиатрия 2013;4:21–23.

2. Божинова В, Славкова Е., П. Димова, И. Миланов . Болест на Niemann–Pick тип с – съвременни диагностични критерии, диференциална диагноза и представяне на случай. Българска неврология 2014;15(1):36–40.

3. Димова П, Божинова В., Лукач З. Невронални цероид липофусцинози в детска възраст:Не толкова редки, но трудно разпознавани в България. Българска неврология 2007;7(5):225–230.

4. Кадъм А. Дефект в урейния цикъл – диагноза и лечение. Практическа педиатрия 2013 4:6–8.

5. Кадъм А. Фенилкетонурия Практическа педиатрия 2013;4:17–18.

6. Литвиненко И. Митохондриална миопатия, енцефалопатия, лактатна ацидоза и инсултоподобни епизоди синдром (MELAS) части I и II. Педиатрия том LII, 2012;1:16–21.

7. Тинчева Р. Лечение на митохондриалните болести. Практическа педиатрия 2013;4:3–5.

8. Тинчева Р. Мукополизахаридози Педиатрия 2008 (48) Supplementum.

9. Abdelmoneim E. M. Kheir. Zellweger syndrome:A cause of neonatal hypotonia and seizures. Sudan J Paediatr 2011;11(2):54–58.

10. Abdel–Salam G. M. H., A. A. Abdel–Kader, and L. E. Inical, “Electroencephalographic (EEG), Neuroradiological and Molecular (PKU) patients,” Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2005 vol. 42, no. 2, pp. 390–406.

11. Al SS, Mayatepek E, Hoffmann B., Neurological findings in Hunter disease:pathology and possible therapeutic effects reviewed. J Inherit Metabol. Dis. 2008 31(4):473–480.

12. Alobaidy Hanna. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Niemann–Pick Disease Type C in Children:A Guide to Early Diagnosis for the General Pediatrician. International Journal of Pediatrics. 2015 2015:816593. doi:10.1155/2015/816593.

13. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. Pediatrics. 2000 Jan;105(1):e10.

14. Applegarth DA, Toone JR. Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinaemia):review and update. J Inherit Metab Dis 2004;27:417–22.

15. Baes M, Aubourg P. Peroxisomes, myelination, and axonal integrity in the CNS. Neuroscientist. 2009 15(4):367–379.

16. Bagci S, Zschocke J, Hoffmann GF, Bast T, Klepper J, Mu¨ ller A, et al. Pyridoxal phosphate–dependent neonatal epileptic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008 93:F151–2.

17. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, Earl J, Chaitow J, Pitt J, et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co–factor pyridoxal–5'–phosphate availability. J Inherit Metab Dis. 2010 33 Suppl 3:S25–33.

18. Baric I, Zschocke J, Christensen E, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type 1. J Inherit Metab Dis. 1998 21:326–40.

19. Barkovich AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18(6):1163–1170.

20. Barnerias C, Saudubray JM, Touati G, De Lonlay P, Dulac O, Ponsot G, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency:four neurological phenotypes with differing pathogenesis. Dev Med Child Neurol. 2010;52:e1–9.

21. Baumeister FAM, Gsell W, Shin YS, Egger J. Glutamate in Pyridoxine epilepsy:neurotoxic glutamate concentration in the cerebrospinal fluid and its normalization by Pyridoxine. Pediatrics.1994;3:318–21.

22. Baxter P. Recent insights into pre– and postnatal pyridoxal phosphate deficiency, a treatable metabolic encephalopathy. Dev Med Child Neurol. 2010;52:597–8.

23. Bhandarya S, Aguana K. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and its relationship with epilepsy frequency – An overview. Epilepsy Research. 2015;116:40–52.

24. Bhardwaj P, Kaushal RK, Chandel A. Biotinidase deficiency:a treatable cause of infantile seizures. J Pediatr Neurosci. 2010;5:82–3.

25. Biancheri, R. Cerone, R. Rossi, A. Schiaffino, M.C. Caruso, U. Minniti, G. Perrone, M.V. Tortori–Donati, P. Veneselli,E. Early–onset cobalaminC/D deficiency:Epilepsy and electroencephalographic features. Epilepsia. 2002;43:616–622.

26. 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.

27. Braissant O.,Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2010;100:S3–S12.

28. Brismar J, Ozand PT. CT and MRI of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. AJNR AM J Neuroradiol. 1994 15(8):1459–1473.

29. Brismar J., Ozard PT. CT and MRI of the brain in the diagnosis of organic acidemias. Experience from 107 patients. Brain Dev. 1994;16(Suppl.);104–124.

30. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1–deficiency syndrome. Brain Dev. 2009;31:545–52.

31. Brown 3rd FR, Voigt R, Singh AK, Singh I. Peroxisomal disorders. Neurodevelopmental and biochemical aspects. Am J Dis Child. 1993;147:617–26.

32. Brown G K, Otero L J, LeGris M, Brown R M. Pyruvate dehydrogenase deficiency. J Med Genet. 1994;31:875–879.
33. Brunetti–Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis:Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. Molecular Genetics and Metabolism. 2008 94:391–396.
34. Calvo SE, Mootha VK. The mitochondrial proteome and human disease. Annu. Rev. Genom Hum Genet. 2010;11:25–44.
35. Campistol, J. Plecko, B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. Epileptic Disord. 2015, 17, 229–242.
36. Canafoglia L. Bugiani M., Uziel G., et al. Rhythmic cortical myoclonus in Niemann–Pick disease type C. Mov. Disord. 2006 21(9):1453–1456.
37. Canafoglia L. Franceschetti S, Antozzi C, Carrara F, Farina L, Granata T, et al. Epileptic phenotypes associated with mitochondrila disorders. Neurology. 2001;56(10):1340–1346.
38. Carrillo N. David Adams, MD, PhD, and Charles P Venditti, MD, PhD et al., Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism, last update 2013.
39. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. Brain. 1997 120:1713–21.
40. Chrzanowska–Lightowlers ZM, Horvath R, Lightowlers RN. 175th ENMC International Workshop:Mitochondrial protein synthesis in health and disease, 25–27th June 2010, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2011 21:142–7.
41. Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschutter A Incidence of neuronal ceroid lipofuscinosis in West Germany:variation of a method for studying autosomal recessive disorders. Am J Med Genet. 1992 42:536–538.
42. Clayton PT. Clinical consequences of defects in peroxisomal betaoxidation. Biochem Soc Trans. 2001;29:298–305.
43. Cree LM, Samuels DC, Chinnery PF. The inheritance of pathogenic mitochondrial DNA mutations. Biochim Biophys Acta. 2009;1792:1097–102.
44. Dahl HH:Getting to the nucleus of mitochondrial disorders:identification of respiratory chain–enzyme genes causing leigh syndrome. Am J Hum Genet. 1998, 63(6):1594–1597.
45. Dardis A and Bembi B. Myoclonic Epilepsy in Lysosomal Storage Disorders. 2011. Source:In Tech:221–262. DOI:10.5772/19918
46. De Koning T. J., Jaeken J., Pineda M., Van Maldergem L., Poll B. T. and Van der Knaap M. S., "Hypomyelination and reversible white matter attenuation in 3–phosphoglycerate dehydrogenase deficiency," Neuropediatrics. 2000;31(6):pp. 287–292.
47. de Koning TJ, Klomp LW. Serine–deficiency syndromes. Curr Opin Neurol. 2004;17:197–204.

48. De Meirleir L, Seneca S, Lissens W, et al. Respiratory chain complex V deficiency due to a mutation in the assembly gene ATP12. J Med Genet. 2004 41:120–4.
49. De Meirleir, L., Van Coster, R., Lissens, W. Disorders of pyruvate metabolismand the tricarboxylic acid cycle. In:Fernandes, J., Saudubray, J.–M., van denBerg, H. (Eds.), Inborn Metabolic Diseases:Diagnosis and Treatment. , fourthed. Springer Medzin Verlag, Heidelberg, 2006:pp. 163–174.
50. Debray FG, Lambert M, Chevalier I, et al. Long–term outcome and clinical spectrum of 73 paediatric individuals with mitochondrial diseases. Pediatrics 2007 119:722–33.
51. DiMauro S, M. Hirano,MELAS, in:R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger, et al., (Eds.), GeneReviews®, University of Washington, Seattle, 2013.
52. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial disorders in the nervous system. Annu Rev Neurosci. 2008 31:91–123.
53. Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. Mol Genet Metab 2005;86:61–9.
54. Dionisi–Vici C, Rizzo C, Burlina A.B., Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D, and the Italian Metabolic Network Contributing Investigators. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population:A national retrospective survey. J Pediatr. 2002 Mar;140(3):321–7.
55. El Hattab, Ayman W. et al. 2015, MELAS syndrome:clinical manifestations, pathogenesis, and tratmen options. Molecular Genetics and Metabolism. 2015;116:4–12.
56. El Sabbagh S, Lebre AS, Bahi–Buisson N, et al. Epileptic phenotypes in children with respiratory chain disorders. Epilepsia. 2010 51:1225–35.
57. Elia M. ,Musumeci SA, Ferri R, Colamaria V, Azan G, Greco D, Stefanini MC.. Leigh syndrome and partial deficit of cytochrome c oxidase associated with epilepsia partialis continua, Brain Development. 1996 18(3):207–11.
58. Ezaki J, Takeda–Ezaki M, Koike M, Ohsawa Y, Taka H, Mineki R, Murayama K, Uchiyama Y, Ueno T, Kominami E. Characterization of Cln3p, the gene product responsible for juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis, as a lysosomal integral membrane glycoprotein. J Neurochem. 2003;87:1296–1308.
59. Fenton W., R. Gravel, and D. Rosenblatt, “Disorders of propionate and methylmalonate metabolism,” in The Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease, C. Scriver, A. Beaudert, W.Slyetal.,Eds., McGraw–Hill,NewYork,NY, USA, 2001:2165–2193.
60. Ferlazzo E., MA, Striano P,Vi–Hong N, et al., Long–term evolution of EEG in Unverricht–Lundborg disease. Epilpepsy Res. 2007;73(3):219–227.
61. Finster J, S. Zarrouk–Mahjoub. Epilepsy in mitochondrial disorders. Seizure 2012 21:316–321.

62. Finsterer J, S. Zarrouk–Mahjoub Focal and generalized seizures may occur in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS) patients, J. Child. Neurol. 2015:1–2.

63. Fujimoto C, Mizuno K, Shibata H, Kanayama M, Kobayashi M, Sugiyama N, Ban K, Ishikawa T, Itoh T, Togari H, and Wada Y. Serial Electroencephalographic Findings in Patients with MELAS. Pediatr Neurol. 1999;20:43–48.

64. Gardiner, R.M. The molecular genetic basis of the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurol Sci 2000 21(3 Suppl):S15–S19.

65. Goebel, H.H., Wisniewski, K.E. Current state of clinical and morphological features in human NCL. Brain Pathol 2004 14:61–69.

66. Goldenberg PC, Steiner RD, Merkens LS, Dunaway T, Egan RA, Zimmerman EA, Nesbit G, Robinson B, Kennaway NG:Remarkable improvement in adult leigh syndrome with partial cytochrome c oxidase deficiency. Neurology. 2003, 60(5):865–868.

67. Gospe Jr SM. Neonatal vitamin–responsive epileptic encephalopathies. Chang Gung Med J. 2010;33:1–12.

68. Gould SJ, Raymond GV, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. In:Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York:McGraw–Hill 2001:p. 3181–218.

69. Grioni D, Furlan F, Canonico F, Parini R Epilepsia partialis continua and generalized nonconvulsive status epilepticus during the course of argininemia:a report on two cases. Neuropediatrics. 2014 45(2):123–128. doi:10.1055/s–0033–1360479.

70. Gropman AL, Summar M, Leonard JV Neurological implications of urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis. 2007 30(6):865–879. doi:10.1007/s10545–007–0709–5.

71. Guevara–Campos J, Gonzalez–De Guevara L, et al. Methylmalonic aciduria associated with myoclonic convulsions, psychomotor retardation and hypsarrhythmia. Rev Neurol. 2003;36(08):0735–0737.

72. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner–Krainz M, Mo¨ slinger D, Mussner K, Plecko B, et al. Epilepsy in patients with propionic acidemia. Neuropediatrics. 2009;40:120–5.

73. Haberlandt E., Canestrini C., Brunner–Krainz M. et al., “Epilepsy in patients with propionic acidemia,” Neuropediatrics, 2009 40(3):pp.120–125.

74. Hamosh A, Scharer G, Van Hove J. Glycine encephalopathy. In:Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviewse. Seattle (WA):University of Washington, Seattle 2009. p. 1993–2002. Bookshelf ID:NBK1357.

75. Harden A., Martinovic Z, et al. Neurophysiological studies in GM1 gangliosidosis, Italian J Neurol. Sci. 1982 3(3):201–206.

76. Haskell RE, Carr CJ, Pearce DA, Bennett MJ, Davidson BL Batten disease:evaluation of CLN3 mutations on protein localization and function. Hum Mol Genet. 2000;9:735–744.

77. Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, et al. Phenotypic variability in glutaric aciduria type 1:report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. J Pediatr. 1991 118:52–58.

78. HeronB,ValayannopoulosV,BaruteauJ,ChabrolB,OgierH, Latour P, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann–Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:36.

79. HigginsJJ,PattersonMC,DambrosiaJM,PikusAT,Pentchev PG, Sato S, et al. A clinical staging classification for type C Niemann–Pick disease. Neurology. 1992;42(12):2286–90.

80. Hiramatsu M (2003) A role for guanidino compounds in the brain. Mol Cell Biochem 244(1–2):57–62.

81. Hirano M, S.G. Pavlakis, Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS):current concepts. J. Child Neurol. 1994;9:4–13.

82. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, Wagner N, Strehl H, Bagci S, et al. Pyridoxal 50–phosphate may be curative in early onset epileptic encephalopathy. J Inherit Metab Dis 2007;30:96–9.

83. Holt IJ, Harding AE, Petty RK, Morgan–Hughes JA. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. Am J Hum Genet. 1990 46:428–33.

84. Horster F, Garbade SF, Zwickler T, et al., Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias:Combined use of clinical and biochemical parameters. J Inherit Metabol. Dis. 2009 32(5):630–639.

85. Hunt, A.D., Jr. Stokes, J., Jr. Mc, C.W. Stroud, H.H. Pyridoxine dependency:Report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. Pediatrics. 1954;13:140–145.

86. Ichihara A, Greenberg D.M, Pathway of serine formation from carbohydrate in rat liver, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1955;41:605–609.

87. Iturriaga C., Pineda M, Fernandez–Valero EM, et al. Niemann–Pick C disease in Spain:Clinical spectrum and development of a disability scale. J Neurol. Sci. 2006;249(1):1–6.

88. Ivanov I., Azmanov D., Ivanova M., Chamova T., Pacheva I., Panova I., Song S., Morar B., Jordanova R., Galabova F., Sotkova I., Linev A., Bichev S., Shearwood AM J., Kancheva D., Gabrikova D., et al. Founder p.Arg 446* mutation in the PDHX gene explains over half of cases with congenital lactic acidosis in Roma children. Molecular Genetics and Metabolism. 2014;113:76–83.

89. Ivanova N., Peycheva V, Kamenarova K, Kancheva D, Tsekova I, Aleksandrova I, Hristova D, Litvinenko I, Todorova D, Sarailieva G, Dimova P, Tomov V, Bozhinova V, Mitev V, Kaneva R, Jordanova A. Three novel SLC2A1 mutations in Bulgarian patients with different forms of genetic generalized epilepsy reflecting the clinical and genetic diversity of GLUT1–deficiency syndrome. Seizure. 2018;54:41–44.

90. Jain, P. Sharma, S. Tripathi, M. Diagnosis and management of epileptic encephalopathies in children. Epilepsy Res. Treat. 2013, Article ID 501981, 9 pages http://dx.doi.org/10.1155/2013/501981

91. Jalanko A., Braulke T. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. Biochim Biophys Act. 2009 1793(4):697–709.

92. Järvelä I, Lehtovirta M, Tikkanen R, Kyttälä A, Jalanko A Defective intracellular transport of CLN3 is the molecular basis of Batten disease (JNCL). Hum Mol Genet. 1999;8:1091–1098

93. Järvelä I, Sainio M, Rantamaki T, Olkkonen VM, Carpén O, Peltonen L, Jalanko A Biosynthesis and intracellular targeting of the CLN3 protein defective in Batten disease. Hum Mol Genet.1998;7:85–90

94. Kalviainen R, Khyuppenen J, et al., Clinical picture of EPM1– Unverricht–Lundborg disease. Epilepsia. 2008;49(4):549–556;

95. Kamoshita S, Mizutani J, Fukuyama Y. Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy in a child with infantile spasms and hypsarrhythmia. Dev Med Child Neurol 1970;12:430–435.

96. Karimzadeh Parvaneh, Mohammad Reza Alaee, and Hadi Zarafshan. The Association between EEG Abnormality and Behavioral Disorder:Developmental Delayin Phenylketonuria. ISRN Pediatrics Volume 2012, Article ID 976206, 4 pages doi:10.5402/2012/976206

97. Karkare S., Merchant S, Solomon G., Engel M., and Kosofsky B. MELAS A3243G mutation presenting with occipital status epilepticus. J Child Neurol. 2009;24(12):1564–1567

98. Kerr, D.S., Zinn, A.B., Disorders of pyruvate metabolism and the tricarboxylicacid cycle. In:Sarafoglu, K., Essentials of Pediatric Endocrinology and Metabolism. McGraw–Hill, New York. 2009.

99. Khurana DS, Salganicoff L, Melvin JJ, et al. Epilepsy and respiratory chain defects in children with mitochondrial encephalopathies. Neuropediatrics 2008 39:8–13.

100. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome–2007 update. Dev Med Child Neurol 2007;49:707–16.

101. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome:impaired glucose transport into brain– a review. Eur J Pediatr. 2002 161(6):295–304

102. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. Epilepsia 2008 49:(Suppl 8) 46–9.

103. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. Epilepsy Res 2012 100:272–7

104. Koene S., Smeitink JAM. Mitochondrial medicine:A Clinical Guiedeline.Nijemgen, The Netherlands:Khondrion 2009;265(2):193–209.

105. Kolker S., E.Christensen, J.Leonardetal., “Diagnosis and management of glutaric aciduria type I–revised recommendations,” Journal of Inherited Metabolic Disease. 2011 34(3):677–694.

106. Koning T. J. D, Klomp L. W. J., Oppen A. C. C. V. et al., “Prenatal and early postnatal treatment in 3–phosphoglycerate dehydrogenase deficiency,” The Lancet. 2004;vol. 364, no. 9452:pp. 2221–2222.

107. Korman SH, Gutman A. Pitfalls in the diagnosis of glycine encephalopathy (non–ketotic hyperglycinemia). Dev Med Child Neurol 2002 44:712–20.

108. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease:phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. Brain Dev 2011;33(2):131–9

109. Kuo MF, Wang HS. Pyridoxal phosphate–responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. Pediatr Neurol 2002;26:146–7.

110. Leary LD, Wang D, et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in glut–1 deficiency syndrome. Epilepsia 2003;44(5):701–707

111. Lebon, S. Suarez, P. Alija, S. Korff, C.M. Fluss, J. Mercati, D. Datta, A.N. Poloni, C. Marcoz, J.P. Campos–Xavier, A.B. et al. When should clinicians search for GLUT1 deficiency syndrome in childhood generalized epilepsies? Eur. J. Paediatr. Neurol. 2015;19:170–175

112. Lee NC, Cheng LY, Liu TT, Hsiao KJ, Chiu PC, Niu DM. Longterm follow–up of Chinese patients who received delayed treatment for 6–pyruvoyl–tetrahydropterin synthase deficiency. Mol Genet Metab 2006;87:128–34.

113. Lee WT. Disorders of amino acids metabolism and epilepsy. Brain & Development. 2011 33:745–752

114. Lee,Y.M., Chul Kang H.C, Lee J.S, Kim S.H, Kim E.Y, Lee S.K, Slama A, and Kim H.D, Mitochondrialrespiratory chain defects:Underlying etiology in various epileptic conditions. Epilepsia 2008;49:685–690

115. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al. Glucose trans porter–1 deficiency syndrome:the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. Brain 2010 133:655–70.

116. Leigh D:Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1951 14(3):216–221.

117. Liang JS, Lu JF. Peroxisomal disorders with infantile seizures. Brain Dev 2011 33:777–782. doi:10.1016/j.braindev.2011.02.004

118. Lizuka T, Sakai F. Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the storke–like lesions in MELAS. Neurolology 2003;61:1238–44

119. Luiro K, Kopra O, Lehtovirta M, Jalanko A CLN3 protein is targeted to neuronal synapses but excluded from synaptic vesicles:new clues to Batten disease. Hum Mol Genet. 2001 10:2123–2131

120. Lukacs, Z., Santavuori, P., Keil, A., Steinfeld, R., Kohlschutter, A. Rapid and simple assay for the determination of tripeptidyl peptidase and palmitoyl protein thioesterase activities in dried blood spots. Clin Chem 2000 49:509–511.

121. Maegawa GH., Stockley T, Tropak M et al., The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosisdosis:21 new cases and literature review of 134 previously reported. Pediatrics, 2006;118(5):1550–1562

122. Martynyuk AE, Ucar DA, Yang DD, Norman WM, Carney PR, Dennis DM, et al. Epilepsy in phenylketonuria:a complex dependence on serum phenylalanine levels. Epilepsia 2007;48:1143–50

123. Matthews PM, Marchington DR, Squier M, Land J, Brown RM, Brown GK. Molecular genetic characterization of an X–linked form of leigh's syndrome., 1993 33(6):652–5.

124. McClelland V. M., D. B. Bakalinova, C. Hendriksz, and R. P. Singh, "Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy," Developmental Medicine and Child Neurology, 2009;51(3):pp. 235–239.

125. McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriksz C, Singh RP. Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. Dev Med Child Neurol 2009;51:235–9.

126. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281(3):249–254

127. Mignot C, Doummar D, Maire I. French type 2 Gaucher disease study group. Type 2 Gaucher disease:15 new cases and review of the literature. Brain Dev 2006;28(1):39–48.

128. Mills PB, Surtees RA, Champion MP et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5–phosphate oxidase. Hum Mol Genet 2005;14:1077–1086.

129. 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

130. Mole ES, Willams RE. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. Accessed april 25, 2011

131. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses.Neurogenetics 2005 6:107–126

132. Mole, S. Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL). Eur J Paediatr Neurol 2004;8:101–103.

133. Montpetit VJ, Andermann F, Carpenter S, Fawcett JS, Zborowska–Sluis D, Giberson HR:Subacute necrotizing encephalomyelopathy. A review and a study of two families. Brain 1971 94(1):1–30.

134. Moser AB, Rasmussen M, Naidu S, Watkins PA, McGuinness M, Hajra AK, et al. Phenotype of patients with peroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups. J Pediatr 1995;127:13–22.

135. Munoz T and Raiman Julian A.J. Epilepsy and Niemann Pick C disease. Journal of Pediatric Epilepsy. 2014;3:229–234

136. Muroi J, Okuno T, Kuno C, Yorifuji T, Shimizu K, Matsumura M, et al. An MRI study of the myelination pattern in West syndrome. Brain Dev 1996;18:179–184.

137. Neumaier–Probst E.,Harting I.,Seitz A.,Ding C,and Kolker S., "Neuroradiological findings in glutaric aciduria typeI (glutarylCoA dehydrogenase deficiency),"Journal of Inherited Metabolic Disease, 2004;27(6):869–876.

138. Nicole I., Wolf TB, Sutress R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. Epileptic Disoreder. 2005;l 7(2):67–81.

139. Nita DA, Mole SE, Minassian1 BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Epileptic Disord 2016 18 (Suppl. 2):S73–S88

140. Ohtahara S, OY, Yamatogi Y. Early–infantile epileptic encephalopathy with suppression–burst:developmental aspect. Brain Dev. 1997 9:371–376

141. Pagliarini DJ, Calvo SE, Chang B, et al. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. Cell 2008 134:112–23.

142. Papetti, L. Parisi, P. Leuzzi, V. Nardecchia, F. Nicita, F. Ursitti, F. Marra, F. Paolino, M.C. Spalice, A. Metabolic epilepsy:An update. Brain Dev. 2013;35:827–841.

143. Parikh S, Cohen BH, Gupta A, Lachhwani DK, Wyllie E, Kotagal P. Metabolic testing in the pediatric epilepsy unit. Pediatr Neurol 2008 38:191–5

144. Pascual JM, Campistol J, Gil–Nagel A. Epilepsy in inherited metabolic disorders. Neurologist 2008;14:S2–S14.

145. Patel, J. Mercimek–Mahmutoglu, S. Epileptic Encephalopathy in Childhood:A Stepwise Approach for Identification of Underlying Genetic Causes. Indian J. Pediatr. 2016;83:1164–1174.

146. Patterson M C, Vecchio D, Prady H et al. Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease:a randomised controlled study, Lancet. Neurol. 2007 6:765–772.

147. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M et al. NP–C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C:an update. Mol Genet Metab. 2012;106(3):330–344.

148. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA et al. Disease and patients characteristics in NP–I patients:findings from an international disease registry. Orphanet J Rare Dis. 2013;16:8–12.

149. Patterson MC, Platt F, Therapy of Niemann–Pick disease, type C. Biochim Biophys Acta, 2004;1685(1–3):77–82.

150. Pearl P., Gospe S., Pyridoxal phosphate dependency, a newly recognized treatable catastrophic epileptic encephalopathy. J Inherited Metabolic Dis. 2007 30 (1):2–4

151. Pineda M, Wraith J.E., Mengel E, et al. Miglustat in patients with Niemann–Pick disease Type C (NP–C):A multicenter observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab. 2009;98(3):243–249

152. Plecko B, Sto¨ckler S. Vitamin B6 dependent seizures. Can J Neurol Sci 2009;36:S73–7.

153. Plecko, B. Paul, K. Mills, P. Clayton, P. Paschke, E. Maier, O. Hasselmann, O. Schmiedel, G. Kanz, S. Connolly, M. et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. Neurology 2014;82:1425–1433.

154. Poll–The BT, Gootjes J, Duran M, De Klerk JB, Wenniger–Prick LJ, Admiraal RJ, Waterham HR, Wanders RJ, Barth PG. Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival:phenotypic expression in a cohort of 31 patients. Am J Med Genet A. 2004 126A(4):333–338. http:// dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.20664.

155. Ponsford S.,IFP, Elliot EJ. Posterior paroxysmal discharge:an aid to early diagnosis in Lafora disease. J Roy Soc Med. 1993;86(10):597–599

156. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen–Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999;105(1–2):151–6.

157. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvořáková L, Kožich V, and Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic:comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis. 2010 Aug 33(4):387–396.

158. Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, Rosman NP Argininemia:a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy:case reports and literature review. J Child Neurol.1997;12(5):301–309

159. Prasad AN, Hoffmann GF. Early onset epilepsy and inherited metabolic disorders:Diagnosis and management. Can J Neurol. Sci. 2010 37(3):350–358

160. Prasad C, Rupar T, Asuri N. Prasad. Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy. Brain & Development. 2011;33:856–865

161. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, Christodoulou J, Thorburn DR:Leigh syndrome:clinical features and biochemical and DNA abnormalities. Ann Neurol 1996;39(3):343–351.

162. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, et al. Leigh syndrome:clinical features and biochemical and DNA abnormalities. Ann Neurol 1996 39:343–351.

163. Rahman S, Hanna MG. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders:diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 80:943–53

164. Rahman S., Mitochondrial disease and epilepsy. Developmental Medicine & Child Neurology 2012;54:397–406

165. Rahman, S. Footitt, E.J. Varadkar, S. Clayton, P.T. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. Dev. Med. Child Neurol. 2013;55:23–36

166. Ro¨tig A. Human diseases with impaired mitochondrial protein synthesis. Biochim Biophys Acta 2011 1807:1198–205.

167. Robinson BH, Sherwood WG. Lactic acidaemia. J Inherit Metab Dis 1984;7(Suppl. 1):69–73

168. Roger F, Bureau M, Dravet C, et al. Early diagnosis of Lafora disease. Significance of paroxysmal visual manifestations and contribution of skin biopsy. Rev Nerol (Paris).1983;139(2):115–124

169. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, et al. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblG). J Inherit Metabol. Dis. 1997;20(4):528–538

170. Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC, Epstein CM, Weidenheim K. Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. Ann Neurol 1985 17:228–37

171. Rossi S, Daniele I, Bastrenta P, Mastrangelo M, Lista G. Early myoclonic encephalopathy and nonketotic hyperglycinemia. Pediatr Neurol 2009;41:371–4.

172. Rotstein M, Engelstad K, Yang H, Wang D, Levy B, et al. Glut1 deficiency:inheritance pattern determined by haploinsufficiency. Ann Neurol 2010;68:955–8.

173. Rudolf C, Engel NRMB. The EEGs of infants with citullinemia. Dev Med Child Neurol. 1985;27(2):199–206

174. Ruiz, A. Garcia–Villoria, J. Ormazabal, A. Zschocke, J. Fiol, M. Navarro–Sastre, A. Artuch, R. Vilaseca, M.A. Ribes, A. A new fatal case of pyridox(am)ine 50–phosphate oxidase (PNPO) deficiency. Mol. Genet. Metab. 2008;93:216–218.

175. Salbert BA, Pellock JM, et al. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. Neurology.1993 43(7):1351–1355

176. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW:Neuroimaging of mitochondrial disease. Mitochondrion 2008;8(5–6):396–413

177. Santavuori, P., Lauronen, L., Kirveskari, E., Aberg, L., Sainio, K., Autti, l. Neuronal ceroid lipofuscinosis in childhood. Neurol Sci 2000 21(3 Suppl):S35–S41.

178. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, et al. Propionic acidemia revisited:A workshop report. Clin. Pediatr. (Philla). 2004 43(9):837–843

179. Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy, encephalopahy, lactic acidosis with stroke–leki episodes (MELAS) syndrome:a review of treatment options. CNS Drugs 2006;20:443–64

180. Scharer G, Brocker C, Vasiliou V, Creadon–Swindell G, Gallagher RC, Spector E, et al. The genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine–dependent epilepsy due to mutations in ALDH7A1., J Inherit Metab Dis 2010;33:571–81

181. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain E., Mathern G.W., Moshe S.L., Nordli D.R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. and Zuberi S.M Epilepsia, 2017 58(4):512–521

182. Scheuerle AE, McVie R, Beaudet AL, Shapira SK Arginase deficiency presenting as cerebral palsy. Pediatrics. 1993;91(5):995–996

183. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, et al. Seizures and paroxysmal events:symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine–dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. Dev Med Child Neurol. 2010 52(7):133–42.

184. Schmitt, B. Baumgartner, M. Mills, P.B. Clayton, P.T. Jakobs, C. Keller, E. Wohlrab, G. Seizures and paroxysmal events:Symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine–dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. Dev. Med. Child Neurol. 2010;52:133–142

185. Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Paediatr Suppl. 2007 96:63–70.

186. Seashore MR. The Organic Acidemias:An Overview. In:Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviewse. Seattle (WA):University of Washington, Seattle 2009. p. 1993–2001. Bookshelf ID:NBK1134

187. Sedel F, Gourfinkel–An I, Lyon–Caen O, et .al. Epilepsy and inborn errors of metabolism in adults:A diagnostic approach. J Inherit Metabol. Dis 2007 30(6):846–854

188. Serratosa JM, Minassian BA, and Ganesh S. Progressive myoclonus epilepsy of Lafora. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4th edition. 2012

189. Serratosa, J.M. The progressive myoclonus epilepsies. In:Wyllie E., ed. The treatment of Epilepsy:Principles and Practice, 2001:509–524

190. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies:a review of genetic and therapeutic aspects. Lancet Neurol 2005 4:239–48.

191. Shapiro BE, Logigian EL, Kolondy EH, et al. Late–onset Tay–Sachs disease:the spectrum of peripheral neuropathy in 30 affected patients. Muscle Nerve. 2008 38(2):1012–1015

192. Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, et al. Miglustat in late–onset Tay–Sachs disease:a 12 month randomized controlled clinical study with 24 months of extended treatment. Genet. Med. 2009 11(6):425–433

193. Sharma S. and Prasad A.N., Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy:Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches, International Journal of Molecular Sciences, 2017;18:1384;

194. Sharma, A.P. Greenberg, C.R. Prasad, A.N. Prasad, C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. Pediatr. Nephrol. 2007;22:2097–2103

195. Sharma, S. Kumar, P. Agarwal, R. Kabra, M. Deorari, A.K. Paul, V.K. Approach to inborn errors ofmetabolism presenting in the neonate. Indian J. Pediatr. 2008;75:271–276.

196. Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. J Inherit Metab Dis 2007;30:193–197

197. Shinmei Y, Kase M, Suzuki Y, et al. Ocular motor disorders in mitochondrial encephalopathy with lactic acid and stroke–like episodes with the 3271 (T–C) point mutation in mitochondrial DNA. J Neuroophthalmol 2007;27:22–8

198. Shoffner JM, Lott MT, Lezza A, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged–red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNALys mutation. Cell 1990 61:931–37.

199. Sidney M. Gospe JR. Pyridoxine–dependent epilepsy and pyridoxine phosphateoxidase deficiency:unique clinical symptoms and non–specific EEG characteristics. Developmental Medicine & ChildNeurology 2010;52:599–604

200. Sleat DE, Gin RM, Sohar I, Wisniewski K, Sklower – Brooks S, Pullarkat RK, Palmer DN, Lerner TJ, Boustany R–M, Uldall P, Siakotos AN, Donnelly RJ, Lobel P Mutational analysis of the defective protease in classical late–infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. Am J Hum Genet. 1999;64:1511–1523

201. Smits P, Smeitink J, van den Heuvel L. Mitochondrial translation and beyond:Processes implicated in combined oxidative phosphorylation deficiencies. J Biomed Biotechnol 2010 2010:737385

202. Snell K, Enzymes of serine metabolism in normal, developing and neoplastic rat tissues, Adv. Enzyme Regul. 1984 22:325–400

203. So N, Berkovic S. et al.,1. Myoclonus epilepsy and ragged– red fibres (MERRF)2. Electrophysiological studies nad comparison with other progressive myoclonus epilepsies. Brain. 1989;112(5):1261–1276

204. Sofou K, Steneryd K, Wiklund LM, Tulinius M, Darin N:MRI of the brain in childhood–onset mitochondrial disorders with central nervous system involvement. Mitochondrion 2013 13(4):364–371

205. Spiegel R, Khayat M, Shalev SA, et al. TMEM70 mutations are a common cause of nuclear encoded ATP synthase assembly defect:further delineation of a new syndrome.
J Med Genet 2011 48:177–82.

206. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke–like episodes:basic concepts, clinical phenotypes, and therapeutic management of MELAS syndrome. Annn NY Acad Sci 2008;1142:133–58.

207. Staretz–Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. Pediatrics. 2009;123(4):1191–207.

208. Steenweg ME, Ghezzi D, Haack T, Abbink TE, Martinelli D, van Berkel CG, et al. Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate 'LTBL' caused by EARS2 mutations. Brain 2012 135:1387–94.

209. Steinberg SJ, Dodt G.,Raymond GV, et al. Peroxisome biogenesis disorders. Biochim Biophys Acta. 2006 1763(12):1733–1748

210. Stigsby B., Yarworth S.M., Rahbeenietal Z., "Neurophysiologic correlates of organic acidemias:asurvey of 107patients,"Brain and Development, 1994;16:125–144.

211. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, 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

212. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type 1 glutaric aciduria, part 1:natural history of 77 patients. Am J Med Genet 2003 121C:38–52.

213. Suormala T, Baumgartner MR, Coelho D, Zavadakova P, Kozich V, Koch HG, Berghauser M, Wraith JE, Burlina A, Sewell A, Herwig J, Fowler B. The cblD defect causes either isolated or combined deficiency of methylcobalamin and adenosylcobalamin synthesis. J Biol Chem. 2004;279:42742–9

214. Suzuki Y, Yang X, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y. Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS. Hum Mutat 2005;26:285–90

215. Tabatabaie L., L. W. Klomp, R. Berger, and T. J. de Koning, "l Serine synthesis in the central nervous system:a review on serine deficiency disorders," Molecular Genetics and Metabolism. 2010 99(3):256–262.

216. Takahashi Y, Suzuki Y, Kumazaki K, Tanabe Y, Akaboshi S, Miura K, et al. Epilepsy in peroxisomal diseases. Epilepsia 1997;38:182–188.

217. Tanaka ATN. Gangliosidoses (GM1 gangliosidosis and GM2 gangliosidosis). Diagnosisand treatment based on pathophysiology of pediatric diseases. Japanese J Ped. Med. 2003 35:455–460

218. Telfeian AE, Connors BW. Epileptiform propagation patterns mediated by NMDA and non–NMDA receptors in rat neocortex. Epilepsia. 1999 40(11):1499–1506

219. Terheggen HG, Lowenthal A, Colombo JP. Clinical and biochemical findings in argininemia. Adv Exp Med Biol. 1982;153:111–119

220. Thambisetty M, Newman NJ, Glass JD, et al. A practical approach to the diagnosis and management of MELAS:case report and review. Neurologist 2002;8:302–12

221. Tharp BR. Unique EEG pattern (comb like rhythm) in neonatal maple syrup urine disease Pediatr Neurol. 1992;8(1):65–68

222. Thoene J, Wolf B. Biotinidase deficiency in juvenile multiple carboxylase deficiency. Lancet 1983;2:398

223. Thorburn DR, Rahman S. Mitochondrial DNA – associated Leigh Syndrome and NARP. In:Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors.GeneReviews [Internet].Seattle, WA:University of Washington, 1993. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=narp (accessed 28 September 2017).

224. Torres OA, MV, Buist NM, Hyland K., Folinic acid–resposive neonatala seizure, J Child Neurol. 1999 14(8),529–532

225. Tsuji M., Kurokia S.,Maedaa H.,Yoshiokaa M, Maiharab T., Fujiic T., Itoc M. Leigh syndrome associated with West syndrome. Brain & Development. 2003;25:245–250

226. Tylki–Szyman´ska A, Vellodi A, El–Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease:demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. J Inherit Metab Dis 2010;33(4):339–46.

227. Van der Crabben, S.N. Verhoeven–Duif, N.M. Brilstra, E.H. Van Maldergem, L. Coskun, T. Rubio–Gozalbo, E. Berger, R. de Koning, T.J. An update on serine deficiency disorders. J.Inherit. Metab. Dis. 2013;36:613–619

228. Van Gosen L. Organic acidemias:a methylmalonic and propionic focus. J Pediatr Nurs 2008;23:225–33.

229. Vanier MT. Niemann–Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:16

230. VanierMT,MillatG.Niemann–PickdiseasetypeC.ClinGenet 2003;64(4):269–81.

231. VanKarnebeek, C.D. Jaggumantri, S.Current treatment and management of pyridoxine–dependent epilepsy. Curr. Treat. Options Neurol. 2015;17:335

232. Vannucci SJ, Maher F, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain:delivery of glucose to neurons and glia. Glia 1997;21:2–21.

233. Veerapandiyan A, Winchester SA, et. al. Electroencephalographic and seizure manifestations of pyridoxal– 5'– phosphate– dependent epilepsy. Epilepsy Behav.2011 20(3):494–501.

234. Verma NP, HZ, Kooi KA. Electroencephalographic findings in urea–cycle disorders. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1984;57(2):105–112

235. Volpe JJ, Adams RD. Cerebro–hepato–renal syndrome of Zellweger:an inherited disorder of neuronal migration. Acta Neuropathol 1972;20:175–98.

236. von Moers A, Brockmann K, Wang D, Korenke CG, Huppke P, De Vivo DC, et al. EEG features of glut1 deficiency syndrome. Epilepsia 2002;43:941–5.

237. Wajner M, Coelho JC. Neurological dysfunction in methylmalonic acidemia is probably related to the inhibitory effect of methylmalonate on brain energy production. J Inherit Metabo Dis. 1997;20(6):761–768

238. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. In:Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviewse [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;2009:p. 1993–2002. Bookshelf ID:NBK1430

239. Wang IJ, Chu SY, Wang CY, Wang PJ, Hwu WL. Maple syrup urine disease presenting with neonatal status epilepticus:report of one case. Acta Paediatr Taiwan 2003;44:246–8

240. Weller S, Rosewich H, Gartner J. Cerebral MRI as a valuable diagnostic tool in Zellweger spectrum patients. J Inherit Metab. Dis. 2008 31:270–280

241. Westmoreland BF, Groover RV, Sharbrough FW. Electrographic findings in three types of cerebromacular degeneration. Mayo Clin Proc 1979 54:12–21.

242. Wisniewski K., Zhong, N., Philippart, M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurology 2001 57:576–581.

243. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. Mol Genet Metab 2011;104:27–34.

244. Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, et al. Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations:EEG and MRI features. Epilepsia 2009 50:1596–607.

245. Wong HY, et al. Sodium valproate inhibits glucose transport and exacerbates Clut–1–deficiency in vitro. J Cell Biochem. 2005 96(4):775–785

246. Wraith J.E., Jakie I. New therapies in the management of Niemann–Pick disease type C disease:clinical utility of miglustat. Therapeutics Clinical Risk Management 2009 5:877–887.

247. Wraith J.E., Sedel F., Pineda M et al. Niemann–Pick type C Suspicion Index tool:analyses by age and association of manifestations. J Inherit Metab Dis 2014;37(1):93–101

248. Xiuwei Maa,,Yuehua Zhang, Yanling Yang , Xiaoyan Liu , Zhixian Yang, Xinhua Bao, Jiong Qin, Xiru W. Epilepsy in children with methylmalonic acidemia:Electroclinical features and prognosis. Brain & Development. 2011;33:790–795

249. Yatsuga S., N. Povalko, J. Nishioka, K. Katayama, N. Kakimoto, T. Matsuishi, T. Kakuma, Y. Koga, TaroMatsuoka for MELAS Study Group in Japan, MELAS:a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan, Biochim. Biophys. Acta. 2012;820:619–624.

250. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. Expert Rev Endocrinol Metab 2008;3:715–24.

251. Zhongshu Z, Weiming Y, Yukio F, Cheng–LNing Z, Zhixing W. Clinical analysis of West syndrome associated with phenylketonuria. Brain Dev 2001;23:552–7.