

# Vitaminresponsive Enzephalopathien bei Kindern und Jugendlichen

B. Plecko\*

Extraordinariat Neuropädiatrie, Kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz

## 1 Einleitung

Vitamine sind als Kofaktoren zahlreicher Enzyme wichtige Bestandteile unserer Nahrung. Ein alimentärer Vitaminmangel ist in westlichen Ländern nur noch selten im Rahmen schwerer Grunderkrankungen oder Fehlernährung anzutreffen. Hingegen wurden in den letzten Jahren zahlreiche genetische Defekte im endogenen Vitaminstoffwechsel entdeckt. Diese können die Resorption, den Transport, die Aktivierung oder Bioverfügbarkeit einzelner Vitamine betreffen. Dabei können organspezifische Prozesse zu einer isolierten ZNS-Manifestation führen. Vitaminabhängige Enzephalopathien können sich mit therapieresistenter Epilepsie, Bewegungsstörungen oder als Bewusstseinsstörung manifestieren. Für einen Teil der Erkrankungen sind spezifische Biomarker verfügbar. Nur bei raschem Therapieversuch können irreversible Schäden vermieden werden.

## 2 Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängige epileptische Enzephalopathien

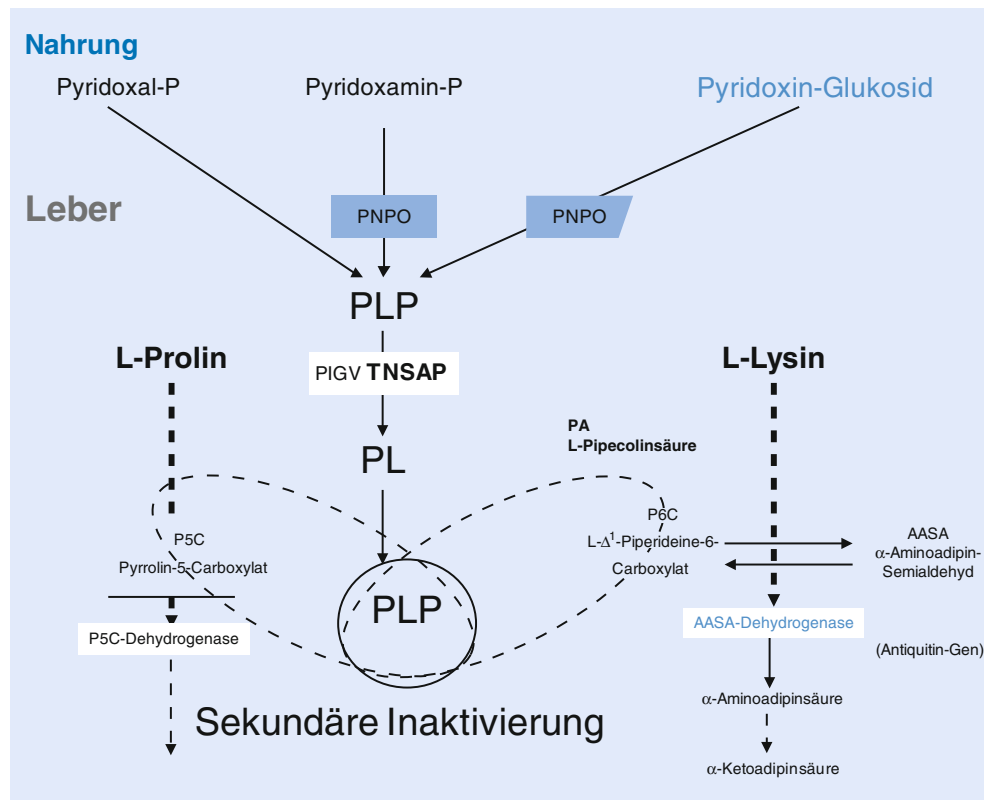
Vitamin B<sub>6</sub> wird in verschiedenen Formen resorbiert und in der Leber durch die Pyridox(am)in-5'-Phosphat-Oxidase (PNPO) in den einzig aktiven Kofaktor, Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) oxidiert (Kap. ► [Aminoacidopathien](#)). Durch die Funktion von PLP als Kofaktor im Aminosäure- und Neurotransmitterstoffwechsel führen alle Defekte mit zerebralem PLP-Mangel zum Bild einer epileptischen Enzephalopathie mit Beginn im Neugeborenen- oder Kleinkindalter. Grundsätzlich können Defekte mit PLP-Inaktivierung (Antiquitinmangel und Hyperprolinämie Typ II) von gestörter PLP-Synthese (PNPO-Mangel) sowie gestörter intrazellulärer Aufnahme (kongenitale Hypo- und Hyperphosphatasie) unterschieden werden (Abb. 1). Tabelle 1 zeigt die relevanten Biomarker der verschiedenen Entitäten, welche als Wegweiser für die molekulargenetische Untersuchung dienen. Auffälligkeiten im Plasmaaminogramm sowie der Neurotransmitteranalyse sind sekundär und nur inkonstant nachweisbar. Bei jedem Neugeborenen mit ätiologisch unklaren und vor allem therapieresistenten Anfällen sollte ein standardisierter Therapieversuch mit Pyridoxin, 30 mg/kg KG/Tag in 2 Einzeldosen (ED) p.o. oder i.v. über 3 Tage erfolgen. Bei Ineffektivität ist ein Umstellen auf PLP, 30–50 mg/kg KG/Tag in 4–6 ED p.o. empfohlen. Für alle genannten Formen besteht ein autosomal-rezessiver Erbgang mit 25 % Wiederholungsrisiko sowie die Möglichkeit einer molekulargenetisch basierten Pränataldiagnostik.

### 2.1 Antiquitinmangel

Die Mehrheit pyridoxinabhängiger Anfälle wird durch den Antiquitinmangel im Abbau der Aminosäure Lysin verursacht (Abb. 1). Zerebral akkumulierendes Piperidein-6-Carboxylat (P6C) führt zu einer Inaktivierung von PLP und damit zu hyperphysiologischem Bedarf an Vitamin B<sub>6</sub>. Typisch kommt es bereits neonatal zum Auftreten myoklonischer, aber auch tonisch-klonischer Anfälle mit statusartiger Häufung. Ein partielles Ansprechen auf Phenobarbital ist möglich. Circa 20 % der Patienten zeigen einen komplizierten Geburtsverlauf und verzögerte Adaptation, bei 30 % besteht eine Enzephalopathie mit

---

\*E-Mail: barbara.plecko@kispi.uzh.ch



**Abb. 1** Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsel und schematische Darstellung der bislang bekannten Defekte bei Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängigen Epilepsien. Abkürzungen: *PNPO* Pyridoxam(in)-5'-Phosphat-Oxidase, *TNSAP* „tissue non-specific alkaline phosphatase“, *PL* Pyridoxal, *PLP* Pyridoxal-5'-Phosphat

**Tab. 1** Biomarker der Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängigen Epilepsien

	Urin	Plasma	Liquor
PNPO	↑ Vanillaktat	↓ PLP <sup>a</sup> , As	↓ PLP <sup>a</sup> , As, Neurotransmitter
Kongenitale Hypophosphatasie		↓ Alkalische Phosphatase, Ca, Ph	
Kongenitale Hyperphosphatasie		↑ Alkalische Phosphatase	
PDE	↑ AASA	↑ AASA, PA, P6C	↑ AASA, PA, P6C, As, Neurotransmitter
HP II	As, ↑ P5C	As, ↑ P5C	As, ↑ P5C

<sup>a</sup>Vor Therapie

↑ erhöht, ↓ erniedrigt

*PNPO* Pyridox(am)in-5'-Phosphatoxidase, *PLP* Pyridoxal-5'-Phosphat, *As* Aminosäuren, *Ca* Kalzium, *Ph* Phosphor, *PDE* „pyridoxine-dependent epilepsy“ (pyridoxinabhängige Epilepsie durch Antiquitinmangel), *AASA*: α-Amino adipin-Semialdehyd, *PA* Pipecolinsäure, *HP II* Hyperprolinämie Typ II, *P5C* Pyrrolin-5-Carboxylat, *P6C* Piperidein-6-Carboxylat  
 Bei PNPO-Mangel und PDE kann die Analyse der Aminosäuren und Neurotransmitter fakultativ auch normal sein

schrillem Schreien und Schlaflosigkeit. Galliges Erbrechen und geblähtes Abdomen sowie Hypoglykämie und Laktacidose können die initiale Diagnostik komplizieren. Das EEG ist variabel mit diffuser Verlangsamung bis hin zum Burst-Suppression-Muster. Das MRI kann eine Megacisterna magna oder partielle Agenesie des Corpus callosum zeigen. Selten sind Erstmanifestationen bis in das 3. Lebensjahr

beschrieben. Die Gabe von Pyridoxin, 30 mg/kg KG als Einzeldosis p.o. oder i.v. führt bei 85 % der Patienten zu einem prompten Sistieren der Anfälle. Zur Erkennung von „late responders“ ist eine Testphase mit 30 mg/kg KG/Tag über 3 Tage empfohlen. Bei Erstapplikation sind schwere Apnoen möglich, eine simultane EEG-Ableitung ist nicht erforderlich. Mit Bestimmung des  $\alpha$ -Aminoadipin-Semialdehyds (AASA) im Urin sowie der Pipecolinsäure im Plasma stehen für den Antiquitinmangel zuverlässige Biomarker zur Verfügung. Ein diagnostischer Absetzversuch vor Eintreffen der Biomarker ist obsolet. Im Jahre 2008 wurden folinsäureabhängige Anfälle als allelisch erkannt und stellen somit keine eigene Entität mehr dar. In der Langzeittherapie sollten wegen der Gefahr einer peripheren Neuropathie Pyridoxindosen von 300 mg (bis max. 500 mg/Tag) nicht überschritten werden. Ein Add-on-Versuch mit Folinsäure, 3–5 mg/kg KG/Tag erscheint bei instabiler Anfallssituation, gerade bei Neugeborenen unter Vitamin-B<sub>6</sub>-Monotherapie indiziert. In nachfolgenden Schwangerschaften kann die Einnahme von Pyridoxin, 100 mg/Tag p.o. im Sinne einer intrauterinen Behandlung evtl. das Outcome betroffener Kinder verbessern.

## 2.2 PNPO-Mangel

Bei Defekt der PNPO kommt es zu einem systemischen PLP-Mangel (Abb. 1). Im Gegensatz zu den übrigen Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängigen Epilepsien existiert für die PLP-abhängige Epilepsie kein spezifischer Biomarker, lediglich eine unspezifische, aber deutlich erniedrigte Konzentration von PLP im Liquor vor Therapiebeginn. Klinisch ist er vom Antiquitinmangel nicht zu unterscheiden, allerdings besteht bei PNPO-Mangel eine sehr hohe Tendenz zu Frühgeburtlichkeit sowie postpartaler Gedeihstörung und Anämie. Im MRI kann sich eine diffuse Signalalteration der weißen Substanz zeigen. Patienten mit PNPO-Mangel zeigen zumeist kein Ansprechen auf Pyridoxin, jedoch promptes Sistieren der Anfälle auf Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP). Die übliche Testdosis beträgt 30 mg/kg KG/Tag über 3 Tage. Auch hier kann es bei Erstanwendung zu schweren Apnoen kommen. PLP ist außerhalb Japans nur als Chemikalie erhältlich. Da die Erkrankung unbehandelt jedoch tödlich verläuft, scheint eine auf „informed consent“ der Eltern beruhende Anwendung gerechtfertigt. PNPO-Patienten benötigen häufig höhere PLP-Dosen von 30–50 mg/kg KG/Tag in 4–5 ED. Auf einen Transaminasenanstieg ist zu achten.

## 2.3 Kongenitale Hypophosphatasie

Die kongenitale Hypophosphatasie beruht auf einem Mangel der gewebsunspezifischen alkalischen Phosphatase (AP) mit massiv erniedrigter AP im Plasma. Neben der Schlüsselfunktion in der Knochenmineralisation regelt dieses Enzym die intrazelluläre Aufnahme von PLP. Patienten mit schwerem Phänotyp zeigen neonatal pyridoxinresponsive Anfälle. Die Langzeitprognose ist jedoch von der Thoraxdystrophie und frühen Ateminsuffizienz geprägt.

## 2.4 Kongenitale Hyperphosphatasie

Verursacht durch einen Gendefekt im PIGV-Anker der TNSAP („tissue non-specific alkaline phosphatase“) mit geringfügig, aber persistent erhöhter AP, weisen Patienten mit Mabry-Syndrom eine kongenitale Muskelhypotonie, faziale Dysmorphie sowie Epilepsie ab dem Kleinkindalter auf. Der Pyridoxin-Respons scheint variabel.

## 2.5 Hyperprolinämie Typ II

Dieser Stoffwechseldefekt ist vermutlich durch den oft benignen Verlauf mit Fieberkrämpfen, Epilepsie mit oder ohne mentale Retardierung und Ansprechen auf konventionelle Antikonvulsiva unterdiagnostiziert.



### 3.2 Dihydrofolatreduktase(DHFR)-Mangel

Ein Defekt der DHFR führt ab dem 3. Lebensmonat zu megaloblastärer Anämie, evtl. Panzytopenie, progredienter Entwicklungsstörung, Mikrozephalie und Krampfanfällen mit globaler Hirnatrophie im MRT. Neben MTFH ist auch Tetrahydrobiopterin im Liquor erniedrigt, die Folsäurekonzentration im Plasma hingegen normal. 10–30 mg Folsäure p.o. führen zu einer raschen Besserung.

## 4 Biotinresponsive Basalganglienerkrankung (BBGD)

Die Erstbeschreibung erfolgte als infektgetriggerte subakute Enzephalopathie mit extrapyramidaler Bewegungsstörung, Dysarthrie, Somnolenz und Epilepsie mit symmetrischen Signalalterationen des Nucleus caudatus und Putamens und Besserung auf Biotin, 5–10 mg/kg KG (s. auch Kap. ► [Krankheiten des extrapyridalen Systems und Neurotransmitterkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen](#)). Es existiert kein Biomarker, bei rascher und hochdosierter Substitution von Biotin, 5–10 mg/kg KG/Tag ist die Prognose gut. 2005 wurde als molekulargenetische Ursache ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt des *SLC19A3*-Gens – eines Thiamintransporters – identifiziert. Die Dauertherapie besteht in der oralen Substitution von Thiamin, 100–300 mg/Tag. Die zusätzliche Gabe von Biotin führt vermutlich zu einer Hochregulation der *SLC19A3*-Genexpression.

## 5 Thiaminresponsive Enzephalopathien

Thiamin wird durch den *SLC19A2*- sowie *SLC19A3*-Transporter in die Körperzellen aufgenommen, intrazellulär durch die Thiaminpyrophosphokinase in den aktiven Kofaktor Thiaminpyrophosphat umgewandelt und durch den *SLC25A19*-Transporter in das Mitochondrium aufgenommen, wo es die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase der verzweigt-kettigen  $\alpha$ -Oxosäuren-Dehydrogenase, sowie der  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase katalysiert (Abb. 3).

### 5.1 Defekte des *SLC19A2*-Gens

Das *SLC19A2*-Gen kodiert für einen Thiamintransporter mit hoher Affinität, aber niedriger Kapazität. Defekte im *SLC19A2*-Gen manifestieren sich als sog. Rogers-Syndrom (Taubheit, megaloblastäre Anämie, Diabetes mellitus). Das Ansprechen auf Thiamin ist variabel und gilt in erster Linie für die Anämie.

### 5.2 Defekte des *SLC19A3*-Gens

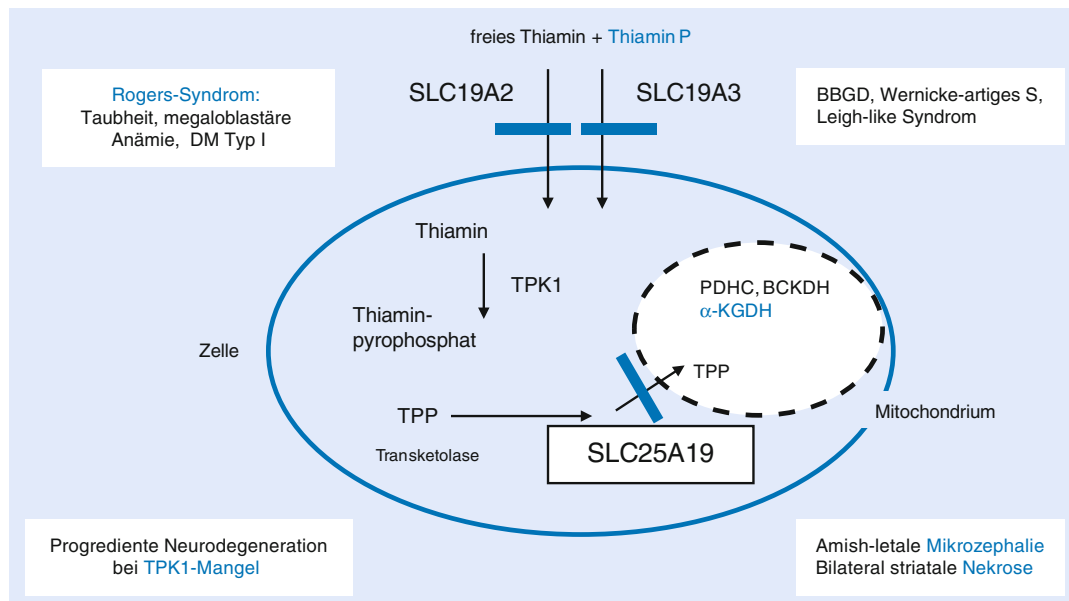
Das *SLC19A3*-Gen kodiert für einen Thiamintransporter mit niedriger Affinität, aber hoher Kapazität. Das klinische Spektrum von *SLC19A3*-Defekten erweitert sich laufend. Neben der biotin-thiamin-responsiven Basalganglienerkrankung ist weiterhin eine Wernicke-artige Enzephalopathie ein Leigh-like Phänotyp sowie infantile Spasmen mit jeweils distinkten Befunden der kranialen Bildgebung beschrieben. Bei frühmanifestierenden Verlaufsformen kann als Ausdruck des intrazerebralen Thiaminmangels und gestörter Pyruvatoxidation eine Laktaterhöhung vorliegen.

### 5.3 Thiaminpyrophosphatkinasemangel

Er führt zu progressiver Ataxie, Dystonie, episodischer Enzephalopathie und Laktaterhöhung mit Störung der Pyruvatoxidation und variablem Ansprechen auf Thiamin, 100–200 mg/Tag.

### 5.4 Defekte des *SLC25A19*-Gens

Diese führen zur letalen Mikrozephalie der Amish und in Einzelfällen zur bilateralen striatalen Nekrose.



**Abb. 3** Thiaminstoffwechsel und schematische Darstellung der bislang bekannten Defekte im Transport sowie der Umwandlung in das aktive Thiaminpyrophosphat. Abkürzungen: *DM* Diabetes mellitus, *BBGD* Biotin-thiamin-responsive basalganglia disease, *S* Syndrom, *TPK1* Thiaminpyrophosphokinase 1, *TPP* Thiaminpyrophosphat, *PDHC* Pyruvatdehydrogenasekomplex, *BCKDH* verzweigtkettige  $\alpha$ -Oxosäuren-Dehydrogenase,  $\alpha$ -*KGDH*  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase

## Literatur

- Aicardi J, Castelein P (1979) Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 102:727–748
- Amir RE et al (1999) Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 23:185–188
- Anheim M, Tranchant C, Koenig M (2012) The autosomal recessive ataxias. *N Engl J Med* 366:636–646
- Baumeister FA, Auer DP, Hortnagel K et al (2005) The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome. *Neuropediatrics* 36(3): 221–222
- Bley AE, Giannikopoulos OA, Hayden D et al (2011) Natural history of infantile G(M2) gangliosidosis. *Pediatrics* 128:e1233–e1241
- Cario H, Smith DE, Blom H et al (2011) Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. *Am J Hum Genet* 88(2): 226–231
- Cartier N, Aubourg P (2008) Hematopoietic stem cell gene therapy in Hurler syndrome, globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and X-adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Mol Ther* 10:471–478
- Ceballos-Baumann A, Conrad B (Hrsg) (2005) *Bewegungsstörungen*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ et al (2011) Exome sequencing identifies truncating mutations in *PRRT2* that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 43:1252–1255
- De Bot ST, van de Warrenburg BPC, Kremer HPH, Willemsen MAAP (2010) Child neurology: hereditary spastic paraplegia in children. *Neurology* 75:e75–e79
- Dürr A (2010) Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 9:885–894
- Ehlert K, Frosch M, Fehse N et al (2007) Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatr Rheumatol Online J* 5:15

- Fernandez-Alvarez E, Aicardi J (2001) Movement disorders in children. Mac Keith, London
- Fernandez-Alvarez E, Arzimanoglou A, Tolosa E (Hrsg) (2005) Paediatric movement disorders. Libbey, New Barnet
- Goebel HH, Kohlschütter A, Schulte FJ (1980) Rectal biopsy findings in infantile neuroaxonal dystrophy. *Neuropediatrics* 11:388–392
- Gravel RA, Kaback MM, Proia RL et al (2008) The GM2 gangliosidosis. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B et al (Hrsg) The online metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York, S 1–91
- Guy J et al (2007) Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 315:1143–1147
- Hagberg B (1983) A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 14:471–479
- Hanefeld F (1985) The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev* 7:320–325
- Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M et al (2007) Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inher Metab Dis* 30(1): 96–99
- Hornyak M, Schlüter B, Scholle S et al (2004) Das Restless-legs-Syndrom im Kindesalter. *Nervenarzt* 75:742–748
- Kohlschütter A, Eichler F (2011) Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. *Expert Rev Neurother* 11:1485–1496
- Kono S, Miyajima H, Yoshida K et al (2009) Mutations in a thiamine-transporter Gene and Wernicke's-like encephalopathy. *N Engl J Med* 360:1792
- Kurian M, Gissen P, Smith M et al (2011) The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 10:721–733
- Licht CL, Stevnsner T, Bohr VA (2003) Cockayne syndrome group B cellular and biochemical functions. *Am J Hum Genet* 73:1217–1239
- Mayr JA, Freisinger P, Schlachter K et al (2011) Thiamine pyrophosphokinase deficiency in encephalopathic children with defects in the pyruvate oxidation pathway. *Am J Hum Genet* 89(6): 806–812
- Mengel E, Beck M, Das AM et al (2012) Morbus Niemann-Pick Typ C: Klinik, Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 160:47–54
- Mole SE, Williams R, Goebel HH (Hrsg) (2011) The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). Oxford University Press, Oxford
- Nance MA, Berry SA (1992) Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet* 42:68–84
- Nardocci N, Zorzi G, Farina L et al (1999) Infantile neuroaxonal dystrophy: clinical spectrum and diagnostic criteria. *Neurology* 52:1472–1478
- Neul JL et al (2010) Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 68:944–950
- Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M et al (1998) Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain* 121:1267–1279
- Paviour DC, Revesz T, Holton JL et al (2005) Neuronal intranuclear inclusion disease: report on a case originally diagnosed as dopa-responsive dystonia with Lewy bodies. *Mov Disord* 20:1345–1349
- Petrucci S, Valente EM (2013) Genetic issues in the diagnosis of dystonia. *Front Neurol* 4:34. doi:10.3389/fneur.2013.00034
- Plecko B (2012) Metabolische Epilepsien mit spezifischen Therapieoptionen. *Monatsschr Kinderheilkd* 160:723–733
- Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G et al (2012) Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet* 81:485–490
- Raymond GV, Eichler F, Fatemi A et al (Hrsg) (2011) Leukodystrophies. Mac Keith, London

- Rett A (1966) Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie im Kindesalter. *Wien Med Wochenschr* 166:723–738
- Robinson R, McCarthy GT, Bandmann O et al (1999) GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:86–89
- Rosewich H, Thiele H, Ohlenbusch A et al (2012) Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene-identification study. *Lancet Neurol* 9:764–773
- Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT (2008) Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 7:1127–1138
- Schiffmann R, van der Knaap MS (2009) Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 72:750–759
- Schulz A, Kohlschütter A (2012) NCL – metabolische Demenzkrankheiten im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 160(8):734–741
- Singer H, Mink J, Gilbert D, Jankovic J (2010) Movement disorders in childhood. Saunders Elsevier/Mosby. Philadelphia
- Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S et al (2010) Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain* 133:2971–2982
- Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R et al (2009) Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet* 85(3): 354–363
- Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr et al (2011) Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 104(1–2): 48–60
- Suzuki Y, Nanba E, Matsuda J et al (2008)  $\beta$ -galactosidase deficiency ( $\beta$ -galactosidosis): GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B et al (Hrsg) *The online metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, S 1–101
- Tassin J, Durr A, Bonnet AM et al (2000) Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain* 123:1112–1121
- van der Knaap MS, Valk J (2005) *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*, 3. Aufl. Springer, Berlin
- Wang JL, Cao L, LI XH et al (2011) Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain* 134:3493–3501
- Weber YG, Kamm C, Suls A et al (2011) Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology* 77:959–964
- Wémeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E et al (2008) Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2084–2088
- Werner ER, Blau N, Thöny B (2011) Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology (review). *Biochem J* 438:397–414
- Yamada K, Miura K, Hara K et al (2010) A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. *BMC Med Genet* 11:171
- Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno JSJ et al (2005) Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SLC19A3. *Am J Hum Genet* 77:16–26
- Zimran A (2011) How I treat Gaucher disease. *Blood* 118:1463–1471
- Zweier M et al (2010) Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region area frequent cause of severe mental retardation and diminish *MECP2* and *CDKL5* expression. *Hum Mutat* 31:722–733