

# Pyridoxineafhankelijke epilepsie

L.A. Bok, E. Struys, C. Jakobs, J.V. Been en M.A.A.P. Willemsen

Persisterende neonatale convulsies kunnen berusten op vitamine B6-afhankelijke epilepsie ('pyridoxine dependent seizures'; PDS). Uit recent onderzoek blijkt dit in Nederland vaker voor te komen dan aanvankelijk werd gedacht. De incidentie is circa 1:276.000; dit wil zeggen dat in Nederland 2 kinderen per 3 jaar worden geboren met PDS.

De oorzaak van PDS is decennia lang onbekend gebleven. Recentelijk is ontdekt dat PDS wordt veroorzaakt door een stoornis in het lysinemetabolisme op basis van mutaties in het antiquitinegen. Deficiëntie van het betrokken enzym L-2-aminoadipate-6-semialdehyde ( $\alpha$ -AASA)-dehydrogenase leidt tot verhoogde concentraties van  $\alpha$ -AASA en pipecolinezuur in lichaamsvloeistoffen. Deze metabolieten kunnen worden gebruikt voor de diagnostiek van PDS.

Het doel van dit artikel is om een overzicht te geven van de huidige kennis en de recente ontwikkelingen met betrekking tot PDS. Bovendien wordt geprobeerd een leidraad te bieden voor de diagnostische en therapeutische benadering van deze zeldzame, maar behandelbare aandoening.

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:51-6)*

## Inleiding

Neonatale en vroeg infantiele convulsies zijn vaak symptomen van een ernstige onderliggende hersenaandoening en vormen een complex probleem met betrekking tot de differentiële diagnostiek en de behandeling.<sup>1</sup>

Behandeling dient direct te beginnen en kan niet wachten tot de resultaten van het diagnostische onderzoek bekend zijn. De behandeling van neonatale convulsies op de neonatale intensivecare-units in Nederland is daarom recentelijk geprotocolleerd.<sup>2</sup> De eerste farmacotherapeutische stap is fenobarbital, eventueel gevolgd door midazolam en lidocaïne. Indien de convulsies, ondanks deze anti-epileptica, persisteren, wordt een trial met pyridoxine geadviseerd.

De meest voorkomende oorzaken van persisterende neonatale convulsies zijn perinatale problemen als asfyxie, intracranieële bloeding, meningitis, hypoglykemie en dergelijke. Zelden is een stofwisselings-

ziekte de oorzaak van neonatale convulsies, doch volledig metabool onderzoek dient wel direct plaats te vinden.

Een van de metabole oorzaken van neonatale convulsies is pyridoxineafhankelijke epilepsie ('pyridoxine dependent seizures'; PDS). Aan deze vorm van neonatale convulsies wordt met name gedacht als de aanvallen helemaal niet reageren op de gebruikelijke anti-epileptica. Alhoewel PDS als klinische entiteit al meer dan 50 jaar wordt herkend, is het onderliggend defect pas zeer recentelijk opgehelderd.

## Historie

PDS is voor het eerst in 1954 beschreven door Hunt et al.<sup>3</sup> De convulsies bij klassieke PDS ontstaan intra-uterien (20-25% van de moeders bemerken abnormale foetale bewegingen) of enkele dagen na de geboorte. Binnen families met meerdere kinderen met PDS bestaat een grote mate van overeenkomst

Auteurs: drs. L.A. Bok, Vrouw-Moeder-Kind Centrum, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven, dr. E. Struys en prof. dr. C. Jakobs, Metabool Laboratorium, VU medisch centrum, Amsterdam, drs. J.V. Been, afdeling Kinderneurologie, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht, en dr. M.A.A.P. Willemsen, afdeling Kinderneurologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan drs. L.A. Bok, kinderarts, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven, postbus 7777, 5500 MB Veldhoven, tel: +31 (0)40 888 82 70, e-mailadres: l.bok@mmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Ontvangen 30 oktober 2006, geaccepteerd 9 januari 2007.

met betrekking tot het klinisch beeld en de leeftijd waarop de convulsies beginnen.<sup>4</sup> Inmiddels zijn meer dan 100 kinderen met PDS in de literatuur beschreven en is het duidelijk geworden dat PDS méér is dan een vorm van (vroeg debuterende) epilepsie, zoals in deze bijdrage besproken zal worden. Vitamine B6 werd in 1931 ontdekt na isolatie uit rijst. Vitamine B6 bestaat uit meerdere vormen: het pyridoxinealcohol (pyrididoxol), het aldehyde pyridoxaal en het amine pyridoxamine, en hun respectievelijke 5'-fosfaatesters. Pyridoxine, pyridoxaal en pyridoxamine worden gefosforyleerd via een kinase, en zowel pyridoxine- als ook pyridoxaminefosfaat worden in de biologische actieve cofactor pyridoxaalfosfaat ('pyridoxal phosphate'; PLP) omgezet door pyridox(am)ine 5'-fosfaatoxidase ('pyridox(am)ine 5-phosphate oxidase'; PNPO).<sup>5</sup> PLP is de actieve vorm van vitamine B6, en fungeert in het lichaam als cofactor in minstens 100 biochemische reacties.

Vitamine B6 speelt een rol bij de afbraak en opbouw van aminozuren en de cellulaire energiehuishouding. Verder reguleert het de werking van bepaalde hormonen in het lichaam en is het een onmisbare stof bij de afweer, de groei, de bloedaanmaak en in het zenuwstelsel.<sup>6</sup> Rond 1950 kwam in de Verenigde Staten een vitamine B6-deficiënte (<60 µg/l) flesvoeding op de markt. Duizenden kinderen kregen deze melk, honderden van hen ontwikkelden symptomen, zoals die ook bij PDS worden gezien. Het grote verschil was dat de convulsies reageerden op fenobarbital. Uiteraard begonnen de aanvallen ook op latere leeftijd (tussen de 8<sup>e</sup> en 16<sup>e</sup> levensweek), omdat de vitamine B6-deficiëntie ontstond door een innametekort. Zowel de kliniek als het EEG reageerden binnen 5 minuten op 5 mg pyridoxine i.m.<sup>7</sup> Bij vitamine B6-deficiënte volwassenen worden symptomen gezien als eczeem, veranderingen in de muceuze membranen met name rond de mond, anemie en/of convulsies.<sup>8</sup>

Er zijn slechts enkele epidemiologische studies over PDS verschenen. In een studie uit Groot-Brittannië werd een geboorte-incidentie gevonden van 1:783.000, met duidelijke regionale verschillen.<sup>9</sup> In onze studie in Nederland werd een geboorte-incidentie gevonden van 1:396.000.<sup>10</sup> Deze nog lopende Nederlandse studie laat momenteel een geboorte-incidentie van metabool bevestigde PDS zien van circa 1:276.000.<sup>11</sup>

## Klinisch beeld

### Typische PDS

Bij de klassieke presentatie van PDS beginnen de

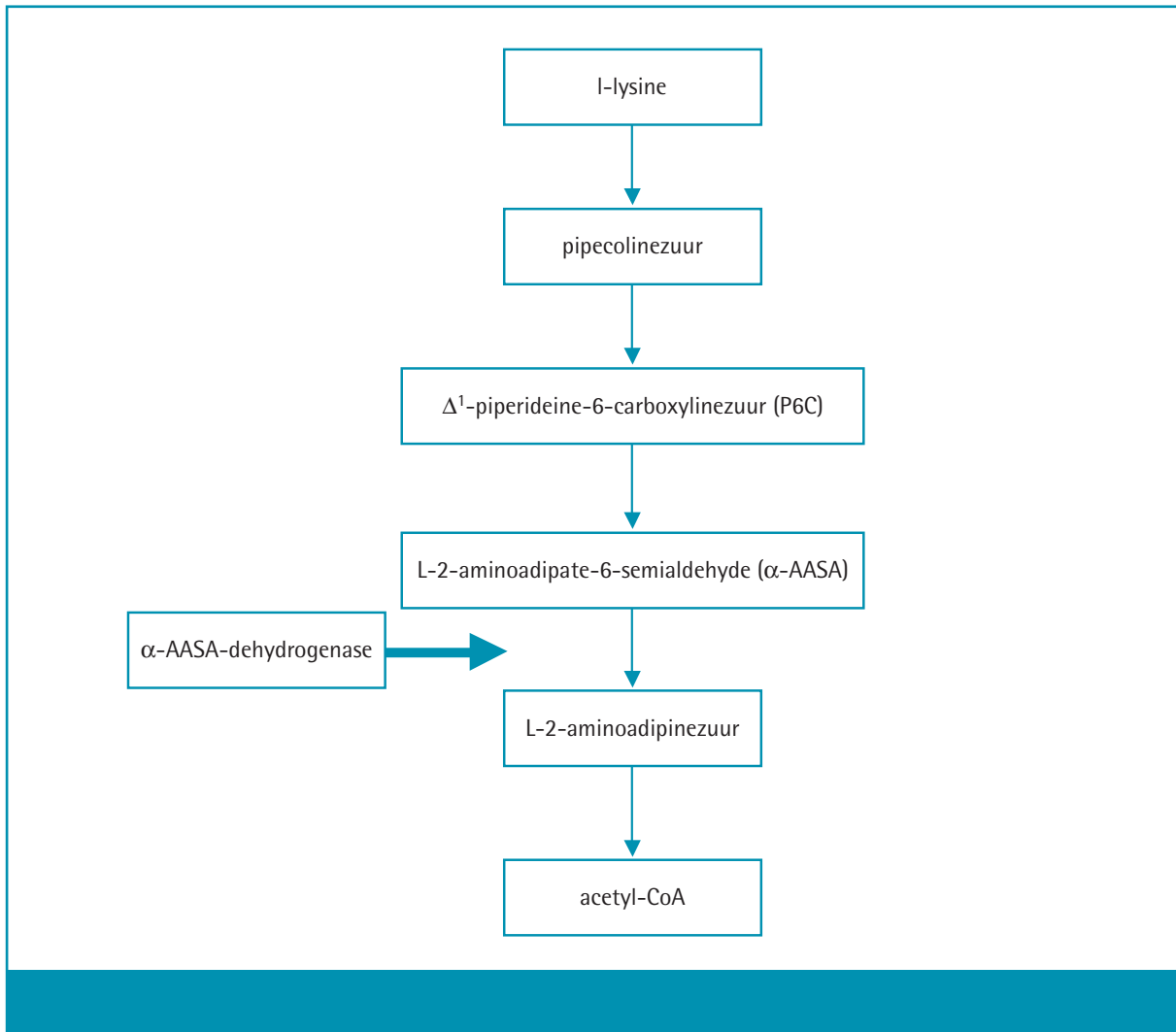
convulsies intra-uterien of tijdens de eerste levensdagen. Deze convulsies reageren in het geheel niet of zeer tijdelijk op de gebruikelijke anti-epileptica. Vanaf het moment dat pyridoxine wordt toegediend, zijn de convulsies onder controle en kunnen in het klassieke geval de andere anti-epileptica gestaakt worden zonder dat de aanvallen terugkomen.

Bij PDS kunnen naast therapieresistente convulsies ook andere bijkomende klinische verschijnselen optreden. Deze bijkomende klinische verschijnselen zijn in een literatuurstudie door Haenggeli et al. in 1991 retrospectief bestudeerd bij 76 kinderen met PDS.<sup>4</sup> Deze verschijnselen kunnen behulpzaam zijn bij de diagnostiek van PDS en illustreren dat PDS méér is dan 'alleen epilepsie', en dat er in feite sprake is van een encefalopathie met epilepsie als (dominantste) symptoom. Deze bijkomende niet-convulsieve verschijnselen bij PDS zijn vooral encefalopatische kenmerken, zoals agitatie en trillerigheid (29%), startle-actie (18%), voedingsproblemen en spugen (15%), asfyxie of meconiumhoudend vruchtwater (13%), afwijkend (hoog) huilen (12%), opgezette buik (10%), verminderde visuele alertheid (6%), hypotonie (8%), hypertonie (4%) of sterk wisselende spiertonus (3%) en afwezige primitieve reflexen (3%).

Het type aanvallen en de EEG-kenmerken bij PDS zijn specifiek. Cerebrale beeldvorming, met name echografie of MRI, is een belangrijk diagnostisch hulpmiddel bij neonatale convulsies. Beeldvorming bij PDS is in vele gevallen normaal, maar afwijkingen sluiten deze stofwisselingsziekte zeker niet uit. In het bijzonder zijn corpus-callosumdysplasie, hydrocefalus en cerebellaire hypoplasie met megacisterna magna bij meerdere patiënten gerapporteerd.<sup>12</sup> Het voorschrijven van pyridoxine bij PDS stopt tijdens de acute fase niet alleen de convulsies, maar kan ook leiden tot ernstige depressie van het centrale zenuwstelsel tot een diep coma met apneus. Dit effect treedt vooral op bij de eerste gift pyridoxine aan pasgeborenen en in het geval er reeds andere anti-epileptica zijn voorgeschreven.<sup>12</sup> Dit is de reden waarom geadviseerd wordt om de eerste gift pyridoxine toe te dienen op een neonatologische intensiverecare-unit (NICU) en bij voorkeur onder EEG-monitoring.

### Atypische PDS

Naast de typische klassieke neonatale presentatie van kinderen met PDS, zijn er ook kinderen met een zogenaamde atypische PDS. Asfyxie bij de geboorte sluit PDS niet uit, wat uitermate verwarrend kan zijn bij de diagnostiek.<sup>9,13</sup> Een tussentijds normaal EEG sluit de diagnose PDS ook niet uit.<sup>12</sup> Het is ook



Figuur 1. Vereenvoudigd schema van het metabolisme van L-lysine.

mogelijk dat de convulsies initieel wel en later niet meer reageren op anticonvulsiva, maar wel op pyridoxine-toediening.<sup>14</sup> Bovendien debuteren de aanvallen bij sommige kinderen pas op een leeftijd van enkele weken tot maanden (soms zelfs jaren). Meerdere auteurs pleiten daarom voor een trial met pyridoxine bij alle kinderen met therapieresistente convulsies die jonger zijn dan 18 maanden.<sup>13,15</sup>

### Pathofysiologie van PDS

Tot voor kort was de oorzaak van PDS onbekend. Sinds 1998 is het bekend dat het locus voor PDS op chromosoom 5q31 ligt, evenwel zonder dat een gen kon worden geïdentificeerd.<sup>16,17</sup> Verhoogde spiegels van pipecolinezuur in plasma en liquor werden later gerapporteerd bij kinderen met PDS, doch de betekenis hiervan bleef onduidelijk.<sup>18-20</sup> Recentelijk

is ontdekt dat een oorzaak van PDS berust op een stoornis van het lysinemetabolisme, naar aanleiding van een kind met hyperprolinemie type II, een pyridoxinetekort en epileptische aanvallen.<sup>21</sup> Bij hyperprolinemie type II vindt, op basis van de onderliggende enzymdeficiëntie, stapeling plaats van L- $\Delta^1$ -pyrroline-5-carboxylaate (P5C). Het verhoogde P5C reageert met PLP, de biologisch actieve vorm van pyridoxine. P5C en PLP vormen een knoevenagelcondensaat, waardoor -secundair- depletie van PLP ontstaat en resulteert in convulsies. Een knoevenagelcondensaat is een additie van een actieve koolstof (aanwezig in P5C) aan de carbonylgroep van een tweede molecuul (PLP) gevolgd door de afsplitsing van water.

De chemische structuur van P5C en  $\Delta^1$ -piperideine-6-carboxylinezuur (P6C) komt sterk overeen. P6C is, net als pipecolinezuur, een tussenproduct van de

afbraak van lysine. Pipecolinezuur wordt via P6C omgezet in L-2-aminoadipate-6-semialdehyde ( $\alpha$ -AASA). P6C en  $\alpha$ -AASA staan in evenwicht met elkaar (zie *Figuur 1*, pagina 53), het verhoogde P6C inactiveert PLP zodat een tekort ontstaat van de actieve vorm van vitamine B6.  $\alpha$ -AASA wordt afgebroken met behulp van  $\alpha$ -AASA-dehydrogenase. Het gen dat codeert voor  $\alpha$ -AASA-dehydrogenase, het *ALDH7A1*-gen, ook wel antiquitine genoemd, ligt op chromosoom 5q31 (het bekende locus van PDS). Pathogene mutaties in het *ALDH7A1*-gen leiden tot  $\alpha$ -AASA-dehydrogenasedeficiëntie en verhoogde waarden van  $\alpha$ -AASA (in urine, plasma en liquor), en pipecolinezuur (in plasma en liquor).<sup>21</sup>

### Diagnostiek

Tot voor kort werd de diagnose PDS klinisch gesteld op basis van de initiële respons op pyridoxine, en bevestigd door het verrichten van een 'trial of withdrawal' volgens de zogenoemde criteria van Baxter.<sup>9</sup> Bij de 'trial of withdrawal' wordt pyridoxinetoediening gestopt, waarna bij PDS de convulsies terugkeren. Na hervatten van pyridoxinetoediening verdwijnen bij PDS de convulsies weer, al dan niet na een prodromale fase met gedragsveranderingen, misselijkheid en/of prikkelbaarheid.<sup>4</sup> Naast een diagnose 'definite PDS' kan er volgens de criteria van Baxter sprake zijn van waarschijnlijke ('probable') of mogelijke ('possible') PDS. Kinderen met mogelijke PDS hebben na het starten van pyridoxinetoediening nooit een 'trial of withdrawal' gehad. Kinderen met waarschijnlijke PDS hebben convulsies die reageren op pyridoxine en een aangedane broer of zus met PDS bij wie de convulsies op dezelfde leeftijd begonnen.

Tegenwoordig kan bij een kind met verdenking op PDS gericht metabool onderzoek worden verricht in de vorm van  $\alpha$ -AASA-bepaling in urine. Indien  $\alpha$ -AASA in urine verhoogd is, dan is verdere diagnostiek mogelijk op DNA-niveau (mutatieanalyse van het antiquitinegen). De 'trial of withdrawal' kan bij deze kinderen uiteraard achterwege worden gelaten. Bij kinderen waarbij geen verhoogd  $\alpha$ -AASA in urine wordt gevonden, wordt geadviseerd om nog steeds een 'trial of withdrawal' te verrichten. In het Nederlandse cohort kinderen met PDS is recentelijk de uitkomst van het metabole onderzoek gemeld.<sup>10,11</sup> In deze studie bleek bij 10 van de 12 kinderen met mogelijke, waarschijnlijke of zekere PDS op basis van de klinische criteria volgens Baxter, het  $\alpha$ -AASA in urine en plasma verhoogd te zijn. Het pipecolinezuur was wel verhoogd in plasma, maar niet in urine. Deze studie laat zien dat het, niet-belastende, onderzoek van

urine op  $\alpha$ -AASA een betrouwbare manier is om PDS aan te tonen. Het DNA-onderzoek in de Nederlandse populatie wordt momenteel verricht.

Dat de diagnostiek bij vitamine B6-responsieve neonaten complex blijft, wordt geïllustreerd door een recente publicatie van Clayton, die meerdere mechanismen beschrijft die kunnen leiden tot een verhoogde behoefte aan PLP in het lichaam. Enkele van deze mechanismen kunnen van toepassing zijn op de pasgeborene.<sup>22</sup> Derhalve sluit een normaal  $\alpha$ -AASA-gehalte in de urine niet uit dat er een verhoogde behoefte bestaat aan pyridoxine of PLP bij een pasgeborene met anti-epilepticaresistente convulsies.<sup>22</sup> Nu de ziekte op genetisch niveau is opgehelderd, behoort prenatale PDS-diagnostiek bij bekende families voor het eerst tot de mogelijkheden. Theoretisch is neonatale screening via het zogenoemde hieprikkaartje mogelijk, maar praktisch wordt dit (nog) niet uitgevoerd.

### Behandeling

De geadviseerde startdosis voor een pyridoxinetrial bij een neonaat met convulsies is 100 mg pyridoxine i.v., eventueel per os. Indien geen reactie optreedt, wordt geadviseerd om na 10 minuten opnieuw 100 mg pyridoxine toe te dienen. Een enkele auteur beschreef dat de convulsies pas verdwenen na een totale dosis van 500 mg.<sup>23</sup> Bij PDS is het effect van de pyridoxinetrial direct klinisch merkbaar, alsook op het EEG zichtbaar; hoewel een aantal auteurs geobserveerd heeft dat het effect pas enkele uren later optrad.<sup>9,13,24</sup> De gebruikelijke (orale) onderhoudsdosering pyridoxine voor kinderen met PDS is 100-200 mg per dag; hetgeen overeenkomt met 15-30 mg/kg/dag.<sup>24-26</sup> In het verleden hebben volwassenen met PDS jarenlang een goede aanvalscntrole gehad met 20-50 mg/dag.<sup>7</sup> Aanvalscntrole bij sommige neonaten is beschreven met 1-2 mg/dag door middel van een vitaminedopereparaat naast borstvoeding.<sup>4,12</sup> Bij PDS-patiënten met koorts kunnen toch aanvallen optreden, die mogelijk wijzen op een tijdelijke verhoogde behoefte of 'slechts' rechtstreeks het gevolg zijn van de koorts als provocerende factor. In deze situatie is het tijdelijk verhogen van de pyridoxinedosering te overwegen.<sup>4</sup> Wat de optimale dagdosering van pyridoxine zou moeten zijn bij PDS, is niet bekend. De huidige geadviseerde dosering is vooral gebaseerd op ervaring. Eén studie suggereert een verbetering van de IQ na verhoging van de dagdosering pyridoxine; hierbij moet worden vermeld dat de dagdosering werd verhoogd van 0,8 naar 2,5 mg/kg/dag.<sup>27</sup> De recente nieuwe inzichten in de patho-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het is raadzaam om bij therapieresistente epilepsie op de jonge leeftijd een 'trial' met pyridoxine te geven. Asfyxie, niet-epileptische klinische problemen en neuroradiologische afwijkingen sluiten PDS niet uit.
2. Na een positieve 'trial' met pyridoxine moet metabool onderzoek worden verricht in de vorm van meting van  $\alpha$ -AASA in urine.
3. Behandeling van PDS is levenslang met 100-200 mg pyridoxine per dag.

fysiologie van PDS, en het daarmee beschikbaar komen van markers (meetbare metabolieten) voor de ziekte, maken dosis-effectstudies mogelijk.

Bij de behandeling van PDS-patiënten moet worden bedacht dat de ADH voor vitamine B6 varieert van 0,4 mg/dag voor kinderen tot 1,9 mg/dag voor ouderen. Bij gezonde mensen wordt aangenomen dat de veilige maximale dosis 25-50 mg/dag is. Bij doseringen hoger dan 300-500 mg/dag is bekend dat een reversibele perifere sensore neuropathie kan ontstaan.<sup>28</sup> Daarnaast is ataxie beschreven na langdurig gebruik van hoge doseringen. Bij PDS-patiënten zijn toxische effecten na langdurig gebruik van pyridoxine met een maximum van 300 mg/dag niet beschreven.<sup>4</sup> Sensore neuropathie is beschreven bij 1 PDS-patiënt, waarbij aangetekend moet worden dat deze patiënt 2.000 mg/dag innam.<sup>29</sup> Systematische EMG-studies bij PDS-patiënten zijn nooit gedaan. Vitamine B6 kan een interactie aangaan met isoniazide, hydralazine, cycloserine, penicillamine en fenytoïne. Aan zwangeren die eerder een kind kregen met PDS wordt geadviseerd in het tweede deel van de zwangerschap dagelijks 50-100 mg pyridoxine te gebruiken, wat bedoeld is als behandeling van het nog ongeborn kind.<sup>30,31</sup> Men neemt aan dat de prognose van deze kinderen daarmee verbetert en dat neonatale convulsies niet optreden. Dit advies komt voort uit enkele casuïstische studies en werd ook door ons waargenomen bij 1 kind van wie de moeder de gehele zwangerschap pyridoxine gebruikte.<sup>31,32</sup> De vraag is wat de rol van deze behandelingsmogelijkheid is in relatie tot de nu beschikbaar gekomen mogelijkheid tot prenatale diagnostiek.

### Prognose

Onbehandelde PDS-patiënten overlijden in de neonatale levensfase ten gevolge van de ernstige epileptische encefalopathie.<sup>4</sup> Van de behandelde kinderen

blijkt 75% in meer of mindere mate mentaal getardeerd, waarbij met name de expressieve taal-functies achter lijken te blijven.<sup>4,27,33,34</sup> Bepalend voor de prognose lijken onder andere de leeftijd waarop PDS zich presenteert, de delay tussen debuut van de epileptische aanvallen en start vitamine B6-toediening, de onderhoudsdosis pyridoxine, en genetische factoren.<sup>27</sup> Het is niet duidelijk hoe groot de bijdrage van de perinatale problematiek (inclusief de aanvallen) is aan het uiteindelijke neurologische beeld. De vraag dringt zich op of de onderliggende aandoening toch niet leidt tot een (milde) encefalopathie; ook in die gevallen waarbij de neonatale levensfase ongecompliceerd verliep, bijvoorbeeld door intra-uterien gestarte pyridoxinetherapie.

### Conclusie

Ruim 50 jaar na de eerste beschrijving van PDS is nu het pathofysiologische mechanisme van deze intrigerende aandoening opgehelderd. Een genetisch defect in de afbraakroute van het aminozuur l-lysine ( $\alpha$ -AASA-dehydrogenasedeficiëntie) leidt tot stapeling van een metaboliet ( $\alpha$ -AASA), die bruikbaar is bij de diagnostiek en die bij de patiënt leidt tot een secundair vitamine B6-tekort.

Met de bepaling van  $\alpha$ -AASA in urine is het dus mogelijk om op een veilige en niet-belastende manier de diagnose PDS in een vroeg stadium van de ziekte te stellen. Mutatieanalyse van het betrokken gen bevestigt de diagnose uiteindelijk op DNA-niveau en biedt mogelijkheden voor eventuele prenatale diagnostiek. Het is te hopen en te verwachten dat deze nieuwe inzichten zullen leiden tot een vroegere diagnose bij meer kinderen met PDS, en tot verbetering van de behandelingsmogelijkheden voor deze ziekte.



## Referenties

1. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol* 1999;150:763-9.
2. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Neonatale convulsies. Te raadplegen op: [www.nvk.pedinet.nl](http://www.nvk.pedinet.nl).
3. Hunt AD Jr, Stokes J Jr, McCrory WW, Stroud HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* 1954;13:140-5.
4. Haenggeli CA, Girardin E, Paunier L. Pyridoxine-dependent seizures, clinical and therapeutic aspects. *Eur J Pediatr* 1991;150:452-5.
5. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet* 2005;14:1077-86.
6. Voedingscentrum. [www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl) (17 januari 2007).
7. Baxter P. Pyridoxine-dependent seizures: a clinical and biochemical conundrum. *Biochim Biophys Acta* 2003;1647:36-41.
8. Coursin DB. Vitamin B6 metabolism in infants and children. *Vitam Horm* 1964;22:755-86.
9. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child* 1999;81:431-3.
10. Been JV, Bok LA, Andriessen P, Renier WO. Epidemiology of pyridoxine dependent seizures in the Netherlands. *Arch Dis Child* 2005;90:1293-6.
11. Bok LA, Struys E, Willemsen MA, Been JV, Jakobs C. Pyridoxine dependent seizures in Dutch patients: diagnosis by elevated urinary alpha-amino adipic semialdehyde levels. *Arch Dis Child* 2006. [Epub ahead of print]
12. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:416-20.
13. Coker SB. Postneonatal vitamin B6-dependent epilepsy. *Pediatrics* 1992;90:221-3.
14. Tanaka R, Okumura M, Arima J, Yamakura S, Momoi T. Pyridoxine-dependent seizures: report of a case with atypical clinical features and abnormal MRI scans. *J Child Neurol* 1992;7:24-8.
15. Goutieres F, Aicardi J. Atypical presentations of pyridoxine-dependent seizures: a treatable cause of intractable epilepsy in infants. *Ann Neurol* 1985;17:117-20.
16. Cormier-Daire V, Dagoneau N, Nabbout R, Burglen L, Penet C, Soufflet C, et al. A gene for pyridoxine-dependent epilepsy maps to chromosome 5q31. *Am J Hum Genet* 2000;67:991-3.
17. Kure S, Sakata Y, Miyabayashi S, Takahashi K, Shinka T, Matsubara Y, et al. Mutation and polymorphic marker analyses of 65K- and 67K-glutamate decarboxylase genes in two families with pyridoxine-dependent epilepsy. *J Hum Genet* 1998;43:128-31.
18. Plecko B, Stockler-Ipsiroglu S, Paschke E, Erwa W, Struys EA, Jakobs C. Pipecolic acid elevation in plasma and cerebrospinal fluid of two patients with pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:121-5.
19. Plecko B, Hikel C, Korenke GC, Schmitt B, Baumgartner M, Baumeister F, et al. Pipecolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics* 2005;36:200-5.
20. Willemsen MA, Mavinkurve-Groothuis AM, Wevers RA, Rotteveel JJ, Jakobs C. Pipecolic acid: a diagnostic marker in pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2005;58:653.
21. Mills PB, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006;12:307-9.
22. Clayton PT. B(6)-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *J Inher Metab Dis* 2006;29:317-26.
23. Gospe SM Jr. Current perspectives on pyridoxine-dependent seizures. *J Pediatr* 1998;132:919-23.
24. Wang HS, Kuo MF, Chou ML, Hung PC, Lin KL, Hsieh MY, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90:512-5.
25. Clayton PT, Surtees RA, DeVile C, Hyland K, Heales SJ. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 2003;361:1614.
26. Kuo MF, Wang HS. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2002;26:146-7.
27. Baxter P, Griffiths P, Kelly T, Gardner-Medwin D. Pyridoxine-dependent seizures: demographic, clinical, MRI and psychometric features, and effect of dose on intelligence quotient. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:998-1006.
28. De Kruijk JR, Notermans NC. [Sensory disturbances caused by multivitamin preparations]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2541-4.
29. McLachlan RS, Brown WF. Pyridoxine dependent epilepsy with iatrogenic sensory neuropathy. *Can J Neurol Sci* 1995;22:50-1.
30. Baxter P, Aicardi J. Neonatal seizures after pyridoxine use. *Lancet* 1999;354:2082-3.
31. Gospe SM. Pyridoxine-dependent seizures: findings from recent studies pose new questions. *Pediatr Neurol* 2002;26:181-5.
32. Nabbout R, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Pyridoxine dependent epilepsy: a suggestive electroclinical pattern. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F125-9.
33. Baynes K, Farias ST, Gospe SM Jr. Pyridoxine-dependent seizures and cognition in adulthood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:782-5.
34. Heeley A, Pugh RJ, Clayton BE, Shepherd J, Wilson J. Pyridoxol metabolism in vitamin B6-responsive convulsions of early infancy. *Arch Dis Child* 1978;53:794-802.