

Deficit dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin. Možná častější příčina opožděného psychomotorického vývoje, než by se mohlo zdát

MUDr. Lenka Knedlíková, MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D., MUDr. Senad Kolář, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie Brno

Deficit dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin (AADC deficit) je vzácné, autosomálně recesivní onemocnění syntézy neurotransmiterů způsobující významný kombinovaný deficit katecholaminů, dopaminu a serotoninu. Manifestuje se v kojeneckém věku opožděným psychomotorickým vývojem, hypotonií, abnormními pohyby s okulogyrickými krizemi, vegetativními příznaky a dalšími projevy. Obecně malé povědomí o tomto onemocnění, variabilní klinický obraz i tíže fenotypu, společně s metodicky složitou diagnostikou, často rezultuje v chybnou kategorizaci těchto pacientů a přispívá k celosvětově silné poddiagnostikovanosti choroby. Článek poskytuje ucelený přehled o symptomech, aktuálních diagnostických trendech včetně nových možností screeningu AADC deficitu. Rovněž shrnuje informace o symptomatické a nové kauzální genové terapii.

Klíčová slova: AADC deficit, 3-O-methyldopa, DDC gen, opožděný psychomotorický vývoj, okulogyrická krize.

Aromatic amino acid decarboxylase deficiency (AADC). Perhaps a more common cause of delayed psychomotor development than it might seem

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency is a rare autosomal recessive disorder of neurotransmitter synthesis that leads to a severe combined deficiency of catecholamines, dopamine and serotonin. The disease occurs during infancy with developmental delay, hypotonia, movement disorder with oculogyric crises, vegetative symptoms and other manifestations. In general, little awareness of this disease, heterogeneous clinical manifestation and severity of the phenotype, along with methodologically complex diagnostics, often results in incorrect categorization of these patients and contributes to the fact that the disease remains underdiagnosed worldwide. The article provides a comprehensive overview of clinical symptoms of the disease and current diagnostic trends including new screening options. It also summarizes information on symptomatic and causal gene therapy.

Key words: AADC deficiency, 3-O-methyldopa, DDC gene, psychomotoric delay, oculogyric crises.

Úvod

Dekarboxyláza aromatických L-aminokyselin je klíčový enzym v biosyntéze monoaminových neurotransmiterů. Mutace v genu pro tento enzym (DDC) vede k těžkému kombinovanému nedostatku dopaminu, serotoninu, adrenalinu a noradrenalinu v organismu (Wassenberg et al., 2017). AADC deficit se manifestuje v raném

dětství a způsobuje těžké zaostávání ve vývoji společně s motorickými resp. extrapyramidovými, autonomními a behaviorálními symptomy. Fenotypové spektrum je široké a pohybuje se od relativně mírných po velmi těžké formy. Klinické vyjádření může být velmi variabilní, přesto lze definovat klíčové příznaky onemocnění: hypotonie (95 % pacientů), opoždění psychomotorického

vývoje (63 % pacientů), okulogyrické krize (86 % pacientů) a vegetativní projevy (Brun et al., 2010). Taková kombinace příznaků značně znesnadňuje diagnostiku, jelikož může imitovat celou řadu jiných neurologických onemocnění, což přispívá k celkové špatné prognóze těchto dětí. Dosud bylo možné pacientům nabídnout pouze symptomatickou terapii, její efekt závisí

na včasném nastavení. Nyní se však naskytají nové možnosti léčby spojené s příchodem kauzální genové terapie.

Epidemiologie

Určit četnost případů AADC deficitu je problematické zejména z důvodu celosvětově silné poddiagnostikovanosti onemocnění – přes 90 % případů uniká správné diagnóze (Himmelreich et al., 2019). Předpokládaná frekvence výskytu onemocnění v Evropské unii je 1/118 000 živě narozených (Whitehead et al., 2018). Maximum výskytu AADC deficitu pozorujeme na Taiwanu, kde incidence činí 1/32 000 (Chien et al., 2016). Vezmeme-li v úvahu zmíněný odhad, v České republice se každý rok narodí přibližně jedno dítě s AADC deficitem (při 110 200 živě narozených v roce 2020 dle czso.cz). Pro srovnání incidence spinální muskulární atrofie pro Českou republiku je přibližně 10/100 000 živě narozených dětí (Ogino et al., 2004).

Patofyziologie

Neurotransmitery jsou neuroaktivní substance fungující jako poslové nervového systému. Mají neuronální původ a jejich úkolem je vyvolat postsynaptický efekt na cílové buňce. Neurotransmitterová onemocnění jsou klasicky reprezentována poruchami v metabolických drahách neurotransmiterů aminokyselinové povahy: serotoninu a katecholaminů adrenalinu, noradrenalinu a dopaminu. Ty jsou syntetizovány v relativně krátkých metabolických drahách z příslušných prekurzorů a jakýkoliv enzymový defekt se projeví změnou koncentrace metabolitů či konečných produktů v mozkomíšním moku a periferní krvi, čehož se mj. využívá v diagnostice (Szentiványi et al., 2010). Úkolem enzymu AADC je přeměna L-DOPY a 5-OH-tryptofanu na dopamin a serotonin. Následkem mutací v genu pro AADC se nemohou syntetizovat katecholaminy a serotonin v dostatečných množstvích (viz obrázek 1). Tak závažná porucha neuronální signalizace nutně ovlivní normální psychomotorický vývoj jedince již v prvních měsících po narození.

AADC deficit je geneticky podmíněné onemocnění. Dědičnost je autosomálně recesivní. Enzym AADC je kódován genem DDC, který se nachází na krátkém ramén-

ku chromozomu 7. Celý gen pokrývá oblast o velikosti > 107 Kb a obsahuje 15 exonů. V současnosti je popsáno na 79 patogenních variant DDC genu buď v homozygotní, nebo složené heterozygotní formě. Podle konkrétního genotypu nelze odhadovat tíži fenotypu a tedy i prognózu dítěte, protože většina variant je reprezentována bohatou škálou klinické prezentace (Himmelreich et al., 2019). Výjimku tvoří homozygotní varianta sestřihu IVS6+4 A > T, která je ve všech dosud hlášených případech spojena se závažným fenotypem a je zároveň nejběžnější variantou (Wassenberg et al., 2017).

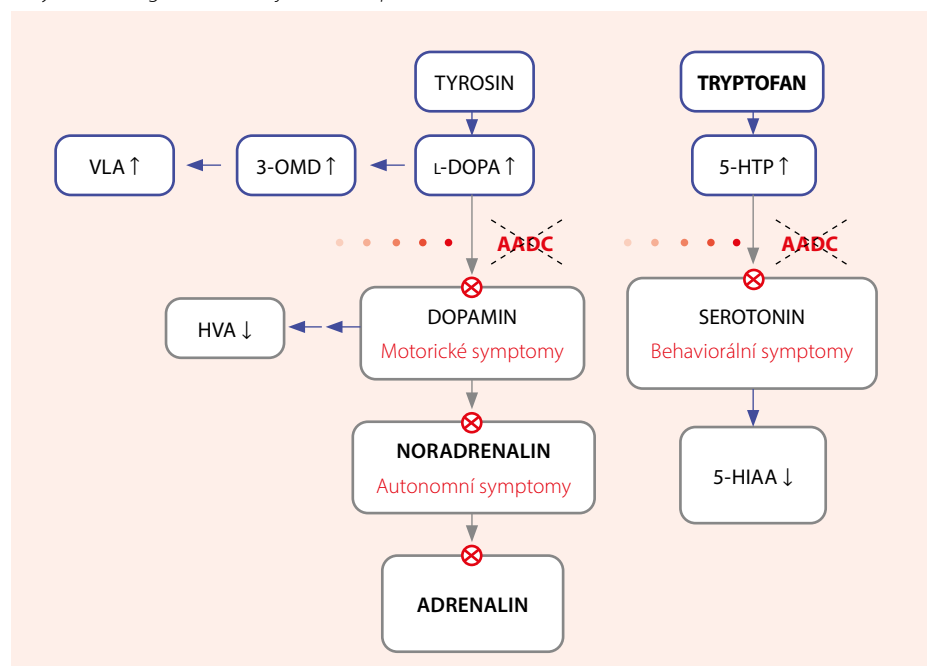
Klinické příznaky

Průměrný věk nástupu klinických příznaků je 2,7 měsíce věku dítěte. Všechny zdokumentované případy onemocnění vykazovaly klinické příznaky během prvního roku života. Navzdory časně manifestaci je onemocnění diagnostikováno průměrně ve 3,5 letech věku (Wassenberg et al., 2017). AADC deficit je charakteristický rozmanitostí klinických symptomů a různě vyjádřenou tíží fenotypu – od relativně mírných po velmi těžké (Wassenberg et al., 2017). Tato diverzita je obrazem nedostatečné syntézy všech monoaminových neurotransmiterů, jejichž přirozené zapojení v organismu je multisystémové. Ovlivňují motoriku, vegetativní

nervový systém, kognitivní vývoj, chování, spánek a endokrinní systém (Himmelreich et al., 2019). Typická je diurnální fluktuace potíží s maximálním vyjádřením ke konci dne.

Motorické příznaky jsou dominantním klinickým projevem onemocnění. Do značné míry souvisí s nedostatkem neurotransmiteru dopaminu. Zahrnují různý stupeň psychomotorického opoždění, kdy děti nedosahují očekávaných milníků vývoje. Rovněž **hypotonie** je pravidelně přítomným symptomem. Nejčastěji se setkáváme s hypotonií axiální. Na končetinách může být vyjádřena hypotonie nebo hypertonie. U dětí pozorujeme chudou spontánní motoriku, nedostatečnou kontrolu hlavy v pronační poloze, neschopnost sedu a pozdějšího lezení. Přesto děti s lehčím fenotypem jsou schopny dosáhnout samostatné chůze (17 %) (Pearson et al., 2020). Hypotonie nastupuje v prvních měsících života, proto novorozenecký tzv. floppy infant syndrom pozorujeme u minima pacientů. **Abnormní pohyby** jsou dalším patognomickým znakem onemocnění. Nejčastěji pozorované jsou segmentální dystonie okohybných svalů tj. okulogyrické krize. Jedná se o paroxysmální, konjugovanou, tonickou deviaci očí nejčastěji směrem vzhůru. Epizody trvají minuty až hodiny, objevují se v jednotkách až desítkách epizod za den a pacient je během nich plně při vědomí. U postižených jedinců nezřídka vidí-

Obr. 1. Zkrácené schematické znázornění porušené biosyntézy a degradace monoaminů u AADC deficitu. Šipky ↑↓ znamenají zvýšené či snížené koncentrace příslušných prekurzorů a metabolitů, čehož se využívá v diagnostice (Zdroj: PTC Therapeutics, 2020)



INZERCE

me i další formy dystonií, dyskinií a myoklonií v polytopní distribuci. Rovněž lze pozorovat parkinsonismus v podobě hypokineze, hypomimie a tremoru. Svalový tonus pak fluktuuje od rigidity k hypotonii.

Autonomní dysfunkce jako důsledek deficitu katecholaminů přispívá k typickému obrazu onemocnění. Nejvýraznější vegetativní příznaky jsou excesivní pocení, nazální kongesce, oboustranná ptóza, mióza, nestabilní tělesná teplota, gastrointestinální dysmotilita, sklon k hypotenzi, bradykardii a dokonce poruchám srdečního rytmu. Poslední jmenovaný příznak je nebezpečný pro riziko kardiopulmonálního selhání (Wassenberg et al., 2017). Katecholaminy jsou rovněž zapojeny do správné funkce endokrinního systému, proto je nutné zdůraznit mj. riziko intermitentních atak hypoglykemií (např. brzy po porodu nebo při infektu), růstové retardace a opoždění kostního věku.

Behaviorální a kognitivní komplikace představují zátěž pro pacienty i pečovatele. Nejčastěji jsou popisovány autistické rysy, iritabilita, dysforická nálada a nadměrný pláč. Stupeň kognitivního deficitu a opoždění vývoje řeči je různý a souvisí s tíží fenotypu (Pons et al., 2004).

Dalšími asociovanými symptomy jsou potíže s krmením a neprosívání. Poruchy spánku zřejmě souvisí s nedostatkem serotoninu – prekursoru melatoninu (Szentiványi et al., 2010).

Epileptické záchvaty nespádají do běžného klinického obrazu. Nelze je však zcela vyloučit. V literatuře se lze sporadicky setkat s případy epileptických encefalopatií se záchvaty charakteru infantilních spasmů a fokálních záchvatů s odpovídajícím klinickým a elektroencefalografickým iktálním korelátem (Ito et al., 2008). Několik dalších kazuistik popisuje výskyt fokálních a/nebo generalizovaných paroxysmálních projevů různé semilogie (Anselm et Darras, 2006; Swoboda et al., 2004; Hsieh et al., 2005). Interpretace těchto případů je však problematická, protože EEG abnormita byla prokázána zhruba u poloviny případů (Ito et al., 2008). Odlišení epileptických a neepileptických záchvatů a jejich vzájemného poměru je nesnadné zejména u pacientů s psychomotorickou retardací. Kategorizace je zcela závislá na opakované video-EEG monitoraci s cíleným zaměřením na iktální aktivitu (Marchese et al., 2021).

Diferenciální diagnostika

Vzhledem k celosvětovému nepoměru mezi předpokládaným a doposud geneticky potvrzeným počtem případů AADC deficitu je zřejmé, že jsou tyto děti převážně chybně vedeny pod jinými diagnózami: epilepsie, dětská mozková obrna, poruchy autistického spektra, nervosvalová a extrapyramidová onemocnění. Například abnormní pohyby charakteru okulogyrických krizí mohou být vyhodnoceny jako epileptické záchvaty. Mírný fenotyp se může projevit převážně autonomními symptomy bez zjevných poruch hybnosti.

V obecné rovině lze konstatovat, že klíčové klinické příznaky AADC deficitu jako motorické symptomy (zaostávání ve vývoji a hypotonie) s okulogyrickými krizemi a vegetativní příznaky s tendencí ke zhoršování míry vyjádření v průběhu dne vzbuzují důvodné podezření na neurotransmitterové onemocnění, zejména AADC deficit (Pearson et al., 2020). Lékař by měl zpozornět zejména v případech, kde není objasněna etiologie stavu, dítě je farmakorezistentní (typicky u epilepsií), nálezy paraklinických vyšetření (zejména MRI mozku a EEG) jsou zcela v normě nebo odhalují pouze nespecifické nálezy nepodporující klinický obraz tam, kde se korelace předpokládá (například normální nález na MRI mozku u pacienta s DMO). V neposlední řadě se lze zaměřit na etiologicky nejasné či neuzavřené případy dětí se suspektním neurometabolickým nebo neurodegenerativním onemocněním v širším slova smyslu. AADC deficit je obecně považován za neprogresivní onemocnění, zhoršování klinického průběhu se neočekává a spíše souvisí se sekundárními faktory, např. zhoršování hybnosti způsobené kloubními kontrakturami (Wassenberg et al., 2017).

Diagnostika

Stěžejní význam v diagnostice neurotransmitterových poruch zaujímá vyšetření mozkomíšního moku, enzymatické vyšetření a molekulárně-genetické metody. Odběr **mozkomíšního moku** by mělo vždy zahrnovat kromě standardních markerů – cytologie a biochemie – také specifický panel pro diagnostiku neurotransmitterových poruch. Snížené hladiny 5-HIAA, HVA, MHPG a zvýšené 3-OMD, L-DOPA a 5-HTP s normálními pteriny potvrzují AADC deficit (Wassenberg et al., 2017). Odběr a mani-

pluce s likvorem by měly být prováděny podle standardizovaných postupů, aby byla zajištěna správná interpretace výsledků. Konkrétně odběr mozkomíšního moku je vhodné provést v dopoledních hodinách, abychom respektovali diurnální fluktuaci hladin neurotransmitterů (Szentiványi et al., 2010). AADC deficit lze rovněž diagnostikovat detekcí snížené **aktivity enzymu AADC** v krevní plazmě. U heterozygotních variant je aktivita enzymu snížena jen mírně. U většiny pacientů je AADC deficit následně potvrzen na **molekulárně-genetické úrovni**. Poměr takto diagnostikovaných pacientů bude jistě vzrůstat s rozmachem možností celoexomového sekvenování.

Dle oficiálních guidelines má být diagnóza AADC deficitu konfirmována alespoň 2 ze 3 výše zmíněných diagnostických metod. Pokud detekujeme patogenní variantu v DDC genu, měla by být pro potvrzení měřena plazmatická aktivita enzymu AADC a/nebo vyšetřeny metabolity neurotransmitterů v CSF. Pokud je to možné, realizujeme všechny tři testy. Potvrzení onemocnění na molekulárně-genetické úrovni by nemělo oddalovat zahájení symptomatické léčby (Wassenberg et al., 2017).

Screeningové metody

Recentně vyvinuté semikvantitativní screeningové metody významným způsobem zefektivnily diagnostiku AADC deficitu. Vyšetření je založeno na detekci 3-O-methyldopy, prekursoru neurotransmitterů, ze vzorku suché krevní kapky. Zvýšená koncentrace 3-OMD je vysoce senzitivním a specifickým markerem onemocnění. Vyšetření se provádí ze vzorku žilní krve venepunkcí pro zajištění dostatečného množství biologického materiálu k aplikaci na testovací set. Ten se bezplatně posílá do laboratoře. Sdělení výsledků je garantováno do jednoho měsíce od odeslání, ze zkušenosti je však tato doba mnohdy kratší. Klinika dětské neurologie FN Brno disponuje dostatečným množstvím odběrových setů. Jednoduchost, rychlost a vysoká specifita metody má svůj potenciál pro využití v novorozeneckém screeningu. To by znamenalo významný průlom v diagnostice s odhalením onemocnění v presymptomatické fázi (Chien et al., 2016). Měření hladin prolaktinu v krvi nebo metabolitů katecholaminů v moči (VLA) nelze doporučit v klinické praxi pro jejich nízkou specifitu. Naopak semikvantitativní stanove-

Tab. 1. Farmakologická terapie běžně předepisovaná u AADC deficitu včetně dávkování

Medikace	Dávkování
Selektivní agonisté dopaminu	
Pramipexol	5–10 µg/kg/den (max. 50 µg/kg/den)
Ropinirol	0,24 mg/den (max. 24 mg/den)
Rotigotin (transdermální)	2 mg/den (max. 8 mg/den)
MAO inhibitory	
Selegilin	0,1 mg/kg/den (max. 1,0 mg/kg/den)
Tranylcypromin	0,1 mg/kg/den (max. 1,0 mg/kg/den)
Kofaktory	
Pyridoxin	100–200 mg/den
Pyridoxalfosfát	100–200 mg/den

ní poměru VLA/VMA se jeví jako potenciálně užitečný marker pro screening AADC deficitu (Brennenstuhl et al., 2020).

Terapie

Léčba onemocnění je dle současných znalostí pouze symptomatická. Úspěšnost je přímo úměrná včasné diagnostice onemocnění (Chien et al., 2016). Odpověď na terapii je individuální a variabilní. Obecně lze konstatovat, že reakce na léčbu je u většiny nemocných spíše minimální, zejména u těžkých fenotypů (Wassenberg et al., 2017). K otázkám dávkování a frekvenci/trvání léčby se oficiální guidelines vyjadřují velice zdrženlivě. Terapie je vždy kombinovaná. Je tudíž žádoucí pečlivě zvažovat cost/benefit ratio každého voleného preparátu zvláště, s ohledem na potenciální vedlejší účinky, vzájemnou interakci a off-label indikaci (dětské pacienty). Přehled terapie včetně dávkování uvádí tabulka č. 1.

Prvoliniová léčba zahrnuje dopaminergní agonisty, inhibitory MAO a vitamin B₆. Uvedená trojkombinace léků cílí na co nejdelší aktivitu a zachování dostatečného množství už tak kriticky deficitních neurotransmiterů. Agonisté dopaminu přímo aktivují postsynaptické dopaminové receptory. MAO inhibitory zvyšují dostupnost monoaminů inhibicí odbourávání serotoninu a dopaminu. Pyridoxin nebo jeho aktivní forma pyridoxalfosfát působí jako kofaktor enzymu AADC a měl by zvyšovat jeho reziduální aktivitu.

Mezi dalšími preparáty lze zmínit například anticholinergika, která lze za specifických situací zvažovat v léčbě pohybových poruch jako parkinsonismus, okulogyrické krize společně s vegetativními příznaky. Melatonin je derivátem serotoninu, proto je u AADC deficitu nedostatečně syntetizován a jeho použití je prakticky kauzální terapií při řešení poruch

spánku. Intermitentní použití benzodiazepinů by mělo být omezeno na krizové situace, jako jsou přetrvávající dystonické/okulogyrické krize. Pro léčbu nazální kongesce je možné využít alfa-adrenergických agonistů nebo topických steroidů, botulotoxinové injekce lze použít při léčbě dystonií. Použití L-DOPY je diskutabilní a je omezeno pouze na některé genetické varianty (Chang et al., 2004).

V rámci nemocniční péče je potřeba myslet na potenciální rizika vyplývající z primárního nedostatku neurotransmiterů. Často jsou hlášeny ataky hypoglykemií. U pacientů s AADC deficitem lze očekávat dysregulaci autonomního nervového systému zejména v zátěžových situacích (venepunkce, celková anestezie apod.), jsou proto ohroženi hemodynamickou nestabilitou s rizikem bradykardií, náhlé apnoe, arteriální hypotenze a/nebo arytmii, jako např. fibrilace síní. Všechny tyto komplikace mohou v extrémních případech vést ke kardiopulmonální zástavě. Tito pacienti však velmi citlivě reagují na léčbu dopaminem zvýšením tlaku a srdeční frekvence, což je pravděpodobně dáno „up regulací“ receptorů pro deficitní katecholaminy (Himmelreich et al., 2019). V léčbě status dystonicus se dobře uplatňuje sedace benzodiazepiny. Proto je u pacientů s AADC doporučeno pečlivě sledovat vitálních funkce, EKG, glykemii a tělesnou teplotu.

Genová léčba

Kauzální léčbě AADC deficitu se v současné době věnuje mnoho úsilí, což dokládá několik aktivních celosvětových studií. Princip je v zásadě stejný. Za využití stereotaktických metod je pacientům do obou putamen nebo substantia nigra nebo ventrální tegmentální oblasti injektován adeno-asociovaný viro-

vý vektor AAV2-hAADC nesoucí DDC gen (Pearson et al., 2021). Cílem je obnovení aktivity enzymu AADC a syntézy dopaminu. Ve všech dosud publikovaných studiích byla potvrzena bezpečnost a dobrá tolerance genové léčby (Hwu et al., 2012). Zásadním přínosem je významné zlepšení klinických symptomů, zejména motorických funkcí, bez ohledu na tíži fenotypu, genotyp a věk. Měsíce po operaci pacienti nabývali nové motorické dovednosti – lepší kontrola hlavy, samostatný sed, někteří byli schopni samostatné chůze a jízdy na kole. Hlášen byl výrazný úbytek nebo vymizení dystonií včetně atak okulogyrických krizí, dále zlepšení verbálních a kognitivních funkcí. Největší efekt byl pozorován u pacientů se středně těžkým fenotypem (Kojima et al., 2019).

Závěr

Dětský neurolog a pediatr se ve své praxi běžně setkávají s diagnózami, jako je opožděný psychomotorický vývoj a hypotonie. Pokud se klinický stav zlepšuje jen pomalu nebo dítě zcela stagnuje, následuje dle zvyklostí diferenciálně diagnostický proces zahrnující celou baterii vyšetření s cílem odhalit příčinu takového stavu. Mysleme i na vzácnější diagnózy u našich pacientů zejména v situacích, kdy se přidružují další alarmující symptomy, zejména okulogyrické krize a vegetativní příznaky. Podezření vzrůstá zejména v těch případech, kdy zobrazovací metody CNS poskytují negativní nebo nespecifický nálezný a anamnesticky je dítě bez vysvětlujících perinatálních rizik. Pozdní diagnostika AADC, v kontrastu s brzkým nástupem příznaků, zásadně zhoršuje prognózu a terapeutický outcome těchto pacientů, navíc v době, kdy se rapidně mění terapeutické možnosti. V květnu letošního roku udělila Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) registraci léčivému přípravku Upstaza, kauzální genové terapii AADC deficitu. Je určena pro pacienty od 18 měsíců věku s těžkým fenotypem.

Zkratky

AADC – dekarboxyláza aromatických L-aminokyselin

CSF – mozkomíšňní mok

DDC – gen pro DOPA dekarboxylázu

DMO – dětská mozková obrna

EEG – elektroencefalografie

L-DOPA – 3,4-dihydroxyfenylalanin

5-HIAA – 5-hydroxy-indolacetát

5-HTP – 5-hydroxy-tryptofan

HVA – kyselina homovanilová

MAO – monoaminoxidáza

MHPG – 3-methoxy-4-OH-fenyglykol

MRI – magnetická rezonance

3-OMD – 3-O-methyl dopa

VLA – vanillaktát

VMA – vanilmandlová kyselina

WES – celoxomové sekvenování

LITERATURA

1. Anselm IA, Darras BT. Catecholamine toxicity in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Pediatr Neurol.* 2006;35:142-4.
2. Brennenstuhl H, Kohlmüller D, Gramer G, et al. High throughput newborn screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by analysis of concentrations of 3-O-methyl dopa from dried blood spots. *J Inher Metab, DiS.* 2020;43(3):602-610.
3. Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology.* 2010;75(1):64-71.
4. Chang YT, Sharma R, Marsh JL, et al. Levodopa-responsive aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Ann Neurol.* 2004;55(3):435-438.
5. Chien YH, Chen PW, Lee NC, et al. 3-O-methyl dopa levels in newborns: result of newborn screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2016;118:259-263.
6. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2019;127(1):12-22.
7. Hsieh HJ, Lin SH, Liu HM. Visualization of impaired dopamine biosynthesis in a case of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by co-registered 18 F-FDOPA PET and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:517.
8. Hwu WL, Muramatsu SI, Tseng SH, et al. Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. *Science Translational Medicine.* 2012;4:134ra61-134ra61.
9. Ito S, Nakayama T, Ide S, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency associated with epilepsy mimicking non-epileptic involuntary movements. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(11):876-8.
10. Kojima K, Nakajima T, Taga N, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain.* 2019;142:322-333.
11. Marchese F, Faedo E, Vari MS, et al. Atypical Presentation of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency with Developmental Epileptic Encephalopathy. *Journal of Pediatric Epilepsy.* 2021: n. pag.
12. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *European Journal of Human Genetics.* 2004;12:1015-1023.
13. Pearson TS, Gilbert L, Opladen T, et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inher Metab, DiS.* 2020;43(5):1121-1130.
14. Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun.* 2021;12:4251.
15. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology.* 2004;62:1058-65.
16. Swoboda KJ, Saul JP, McKenna CE, Speller NB, Hyland K. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Overview of clinical features and outcomes. *Ann Neurol.* 2003;54(Suppl. 6):S49-55.
17. Szentiványi K, Hansíková, H, Honzík T, et al. Poruchy metabolismu biogenních aminů v dětském věku a možnosti jejich diagnostiky. *Cesk. Slov. Neurol. N.* 2010;73(106):68-72.
18. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare, DiS.* 2017;12(1):12.
19. Whitehead N, Schu M, Erickson SW, et al. Estimated prevalence of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency in the United States, European Union, and Japan [poster], Annual Congress of the European Society for Gene and Cell Therapy, Lausanne, Switzerland, 2018.
20. Živě narození a zemřelí v České republice, dostupné on-line na www.czso.cz/csu/czso/graf-zive-narozeni-a-zemreli-v-ceske-republice.