

Hiperglicinemia Não Cetótica: A Propósito de Dois Casos Tratados com Dextrometorfano e Benzoato de Sódio

L. PEREIRA DA SILVA¹, A. CARVALHO¹, J. M. VIDEIRA AMARAL¹, S. SEQUEIRA², P. CABRAL³,
H. GONÇALVES⁴, A. SERRANO⁴, H. GALHA⁴, A. CABRAL⁵

¹ Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, ² Núcleo de Doenças Metabólicas e

³ Unidade de Neurologia Pediátrica do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa.

⁴ Unidade de Neonatologia do Hospital Espírito Santo de Évora, Évora.

⁵ Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Resumo

A hiperglicinemia não cetótica é um erro inato da degradação da glicina, resultando na sua excessiva acumulação nos tecidos corporais, designadamente no sistema nervoso central. Trata-se de uma doença muito grave e uma das terapêuticas recentemente propostas consiste na associação do dextrometorfano com o benzoato de sódio em altas doses. Admite-se a possibilidade de o dextrometorfano bloquear o complexo-canal receptor de *N*-metil-D-aspartato, implicado na toxicidade da hiperglicinemia ao nível do cérebro e de o benzoato reduzir os níveis de glicina, pela sua conjugação e eliminação como hipurato.

Relatamos dois casos clínicos de crianças com hiperglicinemia não cetótica, actualmente com mais de 15 meses de idade, as quais foram medicadas com dextrometorfano e benzoato de sódio desde as primeiras semanas após o parto. Não obstante se ter verificado sobrevivência para além do período neonatal e aquisição de autonomia respiratória, a evolução neurológica, até à data, não tem sido satisfatória, porventura devido ao atraso no início da terapêutica.

Palavras-Chave: Benzoato de sódio; coma; dextrometorfano; electroencefalograma; glicina; hiperglicinemia não cetótica.

Summary

Nonketotic Hyperglycinemia: A Report of Two Infants Treated with Dextromethorphan and Sodium Benzoate

Nonketotic hyperglycinemia is an inborn error of glycine degradation related to large quantities of glycine accumulation in all body tissues, including the central nervous system. The association of dextromethorphan and high-dose benzoate therapy has been recently proposed for infants with this severe disease. It is hypothesized that dextromethorphan blocks the *N*-methyl-D-aspartate receptor channel complex implicated in the hyperglycinemia brain toxicity, and that benzoate decreases glycine by conjugation and excretion as hippurate.

We report two children with nonketotic hyperglycinemia treated with dextromethorphan and sodium benzoate since the first weeks after birth. They are now more than 15 months old. Despite their survival and precocious respiratory control acquisition, the long-term neurological outcome was found to be poor probably due to a delay in the therapy initiation.

Key-Words: Coma; dextromethorphan; electroencephalogram; glycine; nonketotic hyperglycinemia; sodium benzoate.

Introdução

A hiperglicinemia não cetótica (HGNC) é uma doença com muito mau prognóstico, rara, autossómica recessiva, cuja incidência exacta se desconhece, exceptuando na Finlândia onde se estima uma ocorrência de 1 em 12000 nascimentos⁽¹⁾. Trata-se de um erro inato de degradação da glicina, do qual resulta a sua acumulação excessiva nos tecidos corporais, designadamente no sistema nervoso central. Embora esse aminoácido participe a vários níveis do metabolismo, associa-se com os sintomas da HGNC provavelmente pela sua função como neurotransmissor⁽²⁾. Uma das hipóteses patogénicas admitidas é a

Correspondência: L. Pereira da Silva
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
do Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa
Fax: 21 716 72 03
E-mail: L.pereira.silva@mail.telepac.pt

Aceite para publicação em 10/04/2000.

Entregue para publicação em 29/07/1999.

de a hiperglicinemia originar disfunção neuronal por dois mecanismos: a hiper-estimulação de receptores inibidores na medula e no tronco cerebral ⁽³⁾ e, ao nível do cérebro, a hiper-estimulação de outros receptores excitadores, os quais activam alostericamente o complexo-canal receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) ⁽⁴⁾. Baseado nesses pressupostos fisiopatológicos, vários fármacos têm sido experimentados, sem grande eficácia ⁽¹⁾. Recentemente, foi proposta a terapêutica com o dextrometorfano (DM), ou a associação deste com o benzoato de sódio, com o fundamento de que o DM é um antagonista competitivo do canal de NMDA e o benzoato reduz os níveis de glicina através da sua conjugação e eliminação como hipurato ⁽⁵⁻⁸⁾.

Neste artigo pretendemos divulgar a nossa experiência em relação a duas crianças, actualmente com mais de 15 meses de idade, portadoras deste raro erro inato do metabolismo, medicadas com DM e benzoato de sódio.

Casos Clínicos

Caso 1: recém-nascido do sexo masculino, internado aos 2 dias após o nascimento na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital de Dona Estefânia, por letargia, hipotonia e dificuldade em se alimentar.

Dos antecedentes familiares havia a referir pais jovens e não consanguíneos e, na linha materna, avós consanguíneos (primos direitos) e bisavó com 4 abortos espontâneos. Tratava-se de gesta I (39 semanas) para I, com vigilância pré-natal. Os traçados cardiotocográficos eram normais mas, durante os exames, era notada escassez dos movimentos fetais. O parto foi eutócico, em 29/4/98, no Hospital Distrital de Tomar, pesando o recém-nascido 3300 g. Foi-lhe atribuído um índice de Apgar de 8 ao 1 minuto e 9 aos 5 minutos. Desde o nascimento verificou-se letargia, diminuição do tónus e sucção débil. Por agravamento progressivo do quadro, passou a ser alimentado por sonda-declive com leite materno ou fórmula para lactente. Para esclarecimento da situação, foi decidida a sua transferência para o Hospital de Dona Estefânia. Logo após o internamento surgiram apneia, mioclonias, oftalmoplegia intermitente, soluços e, posteriormente, convulsões clónicas e coma, necessitando de suporte ventilatório e medicação com fenobarbital. O tónus periférico estava mantido, encontrando-se os membros em semi-flexão e presentes os reflexos osteotendinosos (com hiperreflexia nos membros inferiores), óculocefálico e fotomotor. Nunca se observaram hepato-esplenomegalia, nem alterações da glicémia, acidose metabólica, ou alterações do pH urinário. Por se ter admitido um erro inato do metabolismo, instituiu-se dieta hipopro-

teica. Foram realizadas, entretanto, ecografia transfontanelar, tomografia axial computadorizada cranio-encefálica e ressonância magnética nuclear central, que não mostraram alterações dignas de nota. Relativamente aos exames laboratoriais, merecem realce uma hiperglicinemia na ordem de 599,1 μ M (V.R. 223,8-514,2) associada a ligeiro aumento da excreção urinária da glicina, sem alteração do perfil de outros aminoácidos ou dos ácidos orgânicos, da transferrina deficiente em hidratos de carbono, nem dos níveis séricos do lactato e do piruvato. A amoniémia encontrava-se dentro dos limites normais ou ligeiramente aumentada. O electroencefalograma (EEG) evidenciou padrão de surto-supressão intermitente (*burst-suppression*) e focos múltiplos de pontas. Face aos achados electroencefalográficos, decidiu-se efectuar uma determinação simultânea da glicina no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR), cujo resultado revelou uma glicinemia de 326,8 μ M, associada a hiperglicinorráquia de 114,4 μ M (V.R. 0,7-14,7) e uma razão da glicina LCR / plasma muito aumentada, de 0,35 (V.R. < 0,04).

Confirmado o diagnóstico de HGNC pelo doseamento da glicina no LCR, aos 30 dias de vida, decidiu-se de imediato instituir o seguinte esquema terapêutico (doses diárias, por via oral): DM 5 mg/Kg, benzoato de sódio 250 mg/Kg, ácido fólico 0,5 mg e piridoxina 10 mg. Após uma semana de terapêutica, notou-se uma rápida melhoria da apneia e das convulsões e, sobretudo, da letargia. Houve também aquisição progressiva das respostas de sucção e deglutição, associada a um bom crescimento. No entanto, manteve marcado atraso do desenvolvimento, com evolução clínica e electroencefalográfica para hipsiarritmia. Um mês após início da terapêutica, o nível sérico de glicina era de 347,1 μ M/L, mas a glicinorráquia e a razão da glicina LCR/plasma eram sobreponíveis à primeira determinação. Teve alta aos 2 meses de idade e, actualmente com 15 meses, é notório um quadro de tetraparésia espástica, marcado atraso de desenvolvimento global, acompanhado de mioclonias e espasmos em flexão, difíceis de controlar. Tratando-se de doença autossómica recessiva, foi enviada para uma consulta de genética. Aos 14 meses foi efectuada biópsia hepática, tendo o fragmento sido enviado para o Hôpital Debrousse, em Lyon, para estudo da actividade da sintase da glicina, cujo valor foi de 2,8 nkat/Kg proteína (2% do valor controlo).

Caso 2: recém-nascido do sexo feminino, internado aos 6 dias de vida na Unidade de Neonatologia do Hospital Espírito Santo de Évora por hipotonia, mioclonias e insuficiência respiratória com indicação de ventilação mecânica.

Os pais, jovens, toxicodependentes e não consanguíneos, negavam história de abortos, mortes perinatais ou

doenças de transmissão hereditária, nomeadamente metabólicas ou neurológicas. Tratava-se de gesta I (38 semanas) para I, vigiada com 5 consultas. A grávida consumiu heroína até às 17 semanas e, depois, metadona até ao parto. O estudo serológico para o vírus da imunodeficiência humana, hepatites B e C e o VDRL foram negativos e as ecografias fetais não revelaram alterações. O parto foi instrumental, com forceps, no Hospital Distrital de Beja, em 25/5/98. O recém-nascido pesava 2820 g, tendo-lhe sido atribuído um índice de Apgar de 9 ao 1 minuto e 10 aos 5 minutos. Após um intervalo livre de 24 horas após o nascimento, instalou-se quadro de hipotonia, choro fraco, sucção débil, tremores à estimulação e coloração acinzentada da pele, encontrando-se a criança amamentada. Por suspeita de sépsis, instituiu-se ampicilina e gentamicina por via intravenosa. A partir do 3.º dia de vida surgiram períodos de hipertonia alternados com hipotonia, tornando-se os tremores mais frequentes. O quadro clínico foi interpretado como síndrome de privação, tendo sido iniciada medicação com fenobarbital. Subsequentemente verificou-se agravamento progressivo, com depressão do estado de consciência, soluços, movimentos clónicos dos membros e episódios de apneia associada a hipoxémia. Ao 5.º dia de vida foi transferido para o Hospital Espírito Santo de Évora, onde chegou em coma, tendo sido iniciada ventilação mecânica. Ao fenobarbital, associou-se também fenitoína por terem surgido mioclonias difíceis de controlar. Necessitou de suporte ventilatório durante 12 dias e, quando melhorou do coma, passou a evidenciar letargia e hipotonia axial marcadas. Apesar de tudo, tornou-se possível a alimentação por tetina, com fórmula para lactente. Os reflexos fotomotor e oculocefálico estiveram sempre presentes e nunca foram observadas hepatomegalia, hipoglicémia ou acidose metabólica. A ecografia transfontanelar não revelou alterações, mas a tomografia axial computadorizada cranio-encefálica mostrou hipoplasia do corpo caloso. Ao admitir-se como uma das etiologias um erro inato do metabolismo, nomeadamente a HGNC, procedeu-se ao doseamento sérico e urinário dos aminoácidos e ácidos orgânicos, assim como da glicinorráquia. De entre os resultados, merecem destaque uma glicinémia de 553,9 µM, associada a ligeiro aumento da sua excreção na urina, glicinorráquia e razão glicina LCR/plasma muito elevadas, respectivamente de 166,2 µM e de 0,3 (valores de referência referidos no caso 1). O perfil dos restantes aminoácidos e dos ácidos orgânicos, tal como as concentrações séricas do piruvato, do lactato e da transferrina deficiente em hidratos de carbono, encontravam-se dentro dos limites normais. O EEG revelou traçado com electrogénese perturbada em ambos os hemisférios, com actividade paroxística multifocal e padrão global paroxístico sugerindo surto-supressão (*burst-suppression*). Con-

firmado o diagnóstico de HGNC às 3 semanas de vida, instituiu-se a associação terapêutica: DM, benzoato de sódio, ácido fólico e piridoxina, em esquema posológico idêntico ao do caso 1. Ao fim de 2 semanas desta terapêutica, associada a dieta hipoproteica, a glicinorráquia e a razão glicina LCR/plasma matinha-se sobreponíveis à da primeira determinação e ao fim de 2 meses de terapêutica, o EEG ainda mostrava electrogénese difusamente perturbada, com actividade paroxística em ambos hemisférios e períodos de supressão. A criança foi transferida para o hospital de origem e, actualmente com 14 meses, tal como a relatada no primeiro caso, evidencia quadro grave de doença motora cerebral, atraso de desenvolvimento e espasmos em flexão.

Discussão

O defeito bioquímico primário da HGNC reside no sistema de clivagem da glicina, complexo enzimático mitocondrial com quatro componentes: proteínas P, H, T e L. Mais de 80% dos doentes com o fenótipo neonatal têm um defeito da proteína P^(1, 9). Numa série de 65 casos⁽¹⁰⁾, observou-se que a maioria dos pacientes com este fenótipo evidencia, desde as primeiras horas, ou primeiros dias após o nascimento, letargia, hipotonia, mioclonias, apneia progressiva, resultando frequentemente em morte nas primeiras semanas após o parto. Quando há melhoria espontânea da apneia e aquisição de autonomia respiratória, surgem, a longo prazo, convulsões difíceis de tratar, assim como atraso mental grave.

A glicina agindo como neurotransmissor, poderá ser responsável pelo quadro precoce de oftalmoplegia intermitente, soluços e apneia por intermédio do seu efeito inibidor ao nível da medula e tronco cerebral⁽¹⁾. O efeito excitador no córtex cerebral, ao nível do complexo-canal receptor de NMDA, está implicado nas convulsões refractárias e na lesão cerebral^(1, 11). Numa revisão dos EEG de pacientes com HGNC^(1, 12) notou-se que nas primeiras 2 semanas de vida é característico o padrão surto-supressão (*burst-suppression*), o qual, não sendo diagnóstico, é altamente sugestivo, sendo a HGNC uma das suas principais causas⁽¹⁾. O padrão electroencefalográfico tem um valor acrescido quando os valores da glicinémia se encontram dentro dos limites normais ou estão ligeiramente aumentados, como ocorreu nos casos descritos. Com o tempo, a actividade electroencefalográfica modifica-se, surgindo ondas lentas de baixa voltagem e um traçado compatível com hirsarritmia, pelos 3 meses de idade⁽¹²⁾.

O diagnóstico definitivo da HGNC baseia-se na diminuição da actividade do sistema hepático de clivagem da glicina⁽¹⁾. No entanto, este estudo só é realizado em

escassos centros especializados e implica a biópsia hepática, nem sempre exequível pela instabilidade dos doentes. Por este motivo, na maioria dos casos o diagnóstico é fundamentado numa razão glicina LCR/plasma superior a 0,08 ⁽¹⁾.

Tal como ocorreu no caso 2, a disgenesia do corpo caloso está frequentemente descrita na HGNC, podendo variar desde o seu excessivo adelgaçamento até à sua agenesia ⁽¹³⁾. Este facto leva-nos a reflectir na dificuldade em tratar esta doença, uma vez que aquela estrutura se desenvolve entre a 11.^a e a 20.^a semanas de gestação, fazendo pressupor a sua disgenesia uma importante e prolongada agressão durante a vida intrauterina ⁽¹⁾.

O benzoato de sódio tem sido prescrito na HGNC, com o propósito de reduzir os níveis da glicina pela sua conjugação e eliminação como hipurato ^(1, 5, 7, 8). Outra estratégia farmacológica tem consistido na utilização, isolada ou em associação, de antagonistas do receptor de NMDA, como sejam, o DM ^(1, 5-8), a cetamina ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, a estricnina ⁽¹⁵⁾, o felbamato ⁽¹⁷⁾ e o triptofano ⁽¹⁸⁾. Dada a raridade da HGNC, torna-se muito difícil conduzir estudos controlados, em amostras com dimensões adequadas. Deste modo, as descrições na literatura confinam-se a casos isolados ou a reduzido número de pacientes, não sendo possível extrapolar os resultados. Uma das propostas recentes é a associação do DM com o benzoato de sódio, aparentemente bem sucedida quando instituída precocemente ^(1, 5, 7, 8). A dose de DM descrita tem variado de caso para caso e inclusive no mesmo doente, entre 0,25 mg/kg/d no esquema de baixa dosagem ⁽⁸⁾ e 5 a 35 mg/kg/d no de dosagem mais elevada ^(1, 5, 7). A dose de benzoato de sódio que tem sido associada ao DM varia entre 150 e 750 mg/kg/d ^(1, 5, 7, 8). Nos pacientes que descrevemos, as doses prescritas de DM e benzoato foram, respectivamente, de 5 e 250 mg/kg/d. Estabelecendo comparação com os casos divulgados na literatura, os nossos resultados não foram encorajadores, não só pela evolução neurológica pouco satisfatória, mas também pelo insucesso na tentativa de reduzir os níveis de glicina no LCR em ambos os casos. O facto poderá dever-se ao início tardio da terapêutica (3 a 4 semanas após o nascimento), em parte justificada pela dificuldade em dispor, de imediato, do doseamento dos aminoácidos e, em parte, pela demora na autorização para administrar a aquisição dos referidos fármacos. Também é notório que as doses que administrámos, quer de DM, quer de benzoato, ficaram aquém das preconizadas por alguns autores. Assim, é de admitir que esses não tenham sido os únicos factores determinantes do prognóstico desfavorável dos pacientes apresentados, tendo em conta a descrição de um caso aparentemente bem sucedido, submetido apenas à monoterapia com DM, iniciada somente 10 semanas após o nascimento ⁽⁶⁾. Por outro lado, há descrições recentes

de insucesso da associação do DM com o benzoato na HGNC, mesmo quando instituída precocemente ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Uma das hipóteses para explicar tal heterogeneidade de respostas relaciona-se com particularidades de metabolização do DM, variáveis de organismo para organismo e influenciadas pela hidroxilase da debrisoquina CYP2D6, uma isoforma do citocromo P450 cuja actividade enzimática é polimórfica. Deste modo, um paciente que tenha o fenótipo de fraco metabolizador necessitaria de uma preparação de libertação sustentada do DM e de um esquema de administração mais espaçado. Para um fenótipo de um metabolizador mais activo, poderia ser necessário recorrer à cimetidina, pelo seu papel de inibidor não selectivo do citocromo P450, reduzindo, assim, a biotransformação do DM no seu metabolito principal ⁽²⁰⁾.

Nos nossos pacientes, além do DM e benzoato, associámos o ácido fólico e a piridoxina, por serem reconhecidos co-factores necessários para a conversão da glicina ⁽²⁰⁾. Instituímos também uma dieta hipoproteica, estando cientes de que, mesmo dietas isentas em glicina não trazem um benefício significativo para a evolução neurológica e convulsões, apesar de poderem reduzir a glicinemia ^(9, 22).

Em conclusão, descrevemos dois casos com HGNC, doença muito grave e que deve ser suspeitada num recém-nascido em coma, sem acidose, cetose ou hipoglicémia. Realçamos o importante papel dos achados electroencefalográficos no diagnóstico, cuja confirmação não dispensa o doseamento da glicina no LCR. Associámo-nos aos autores que não obtiveram o sucesso esperado com a associação DM e benzoato de sódio, mas ressaltamos o facto de esta terapêutica não ter sido instituída precocemente.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Centro de Metabolismos e Genética da Faculdade de Farmácia de Lisboa, nomeadamente à Prof.^a Doutora Isabel Tavares de Almeida, a colaboração no estudo do perfil dos aminoácidos.

Bibliografia

1. Hamosh A, Johnston MV, Valle D. Nonketotic hyperglycinemia. In: Scriver CR, Beaudet AR, Sly W, Valle D ed. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill 1995; 1337-48.
2. Kikuchi G. The glycine cleavage system: composition, reaction mechanism, and physiological significance. *Mol Cell Biochem* 1973; 1: 169-87.
3. Probst A, Cortes R, Palacios JM. The distribution of glycine receptors in the human brain. A light microscopicautoradiographic study. *Neuroscience* 1986; 17: 11-35.

4. McDonald JW, Johnston MV. Non-ketotic hyperglycinemia: pathophysiological role of the *N*-methyl-D-aspartate type amino acid receptors (Letter). *Ann Neurol* 1990; 27: 449-50.
5. Hamosh A, McDonald JW, Valle D, Francomano CA, Niedermeyer E, Johnston MV. Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr* 1992; 121: 131-5.
6. Schmitt B, Steinman B, Gitzelmann R, Thun-Hohenstein L, Mascher H, Dumermuth G. Nonketotic hyperglycinemia: clinical and electrophysiologic effects of dextromethorphan, an antagonist of the NMDA receptor. *Neurology* 1993; 43: 412-24.
7. Boneh A, Degani Y, Harari M. Prognostic clues and outcome of early treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 137-41.
8. Alemzadeh R, Gammeltoft K, Matteson K. Efficacy of low-dose dextromethorphan in the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatrics* 1996; 97: 924-6.
9. Tada K. Nonketotic hyperglycinemia: clinical and metabolic aspects. *Enzyme* 1987; 38: 27-35.
10. Bernardina BD, Aicardi J, Goutieres F, Plouin P. Glycine encephalopathy. *Neuropadiatrie* 1979; 10: 209-25.
11. McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990; 15: 41-70.
12. Markand ON, Garg BP, Brandt IK. Nonketotic hyperglycinemia: electroencephalographic and evoked potential abnormalities. *Neurology* 1982; 32: 151-6.
13. Dobyns WB. Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of nonketotic hyperglycinemia. *Neurology* 1989; 39: 817-20.
14. Ohya Y, Ochi N, Mizutani N, Hayakawa C, Watanabe K. Nonketotic hyperglycinemia: treatment with NMDA antagonist and consideration of neuropathogenesis. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 65-8.
15. Tegtmeyer-Metzdorf H, Roth B, Gunther M, Theisohn M, Heinemann U, Adams HA, Sticht G. Ketamine and strychnine treatment of an infant with nonketotic hyperglycinemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 649-53.
16. Kure S, Tada K, Narisawa K. Nonketotic hyperglycinemia: biochemical, molecular, and neurological aspects. *Jpn J Hum Genet* 1997; 42: 13-22.
17. Wasterlain CG, Wallis RA, Adams LM, Panizzon K. Felbamate is a potent neuroprotective agent (Abstract). *Epilepsia* 1993; 34: 92A.
18. Matsuo S, Inoue F, Takeuchi K, Kinugasa A, Sawada T. Efficacy of tryptophan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia: a new therapeutic approach for modulating the *N*-methyl-D-aspartate receptor. *Pediatrics* 1995; 95: 142-6.
19. Zammarchi E, Donati MA, Ciani F, Pasquini E, Pela I, Fiorini P. Failure of early dextromethorphan and sodium benzoate therapy in an infant with nonketotic hyperglycinemia. *Neuropediatrics* 1994; 25: 274-6.
20. Arnold GL, Griebel ML, Valentine JL, Koroma DM, Kearns GL. Dextromethorphan in nonketotic hyperglycinaemia: metabolic variation confounds the dose - response relationship. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 28-38.
21. Hamosh A, Maker JF, Bellus GA, Ramussen SA, Johnston MV. Long-term use of high-dose benzoate and dextromethorphan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr* 1998; 32: 709-13.
22. Langan T, Pueschel SM. Nonketotic hyperglycinemia: clinical, biochemical, therapeutic considerations. *Curr Probl Pediatr* 1983; 13: 1-30.