

여러 가지 대사질환에서의 간질

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이 영 목

= Abstract =

Epilepsy in various metabolic disorders

Young-Mock Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Seizures are a frequent symptom in metabolic disorders, although metabolic disorders are rarely found to be the cause of epilepsy. A precise diagnosis might not only influence treatment, but it might also call for counseling of the family, even if there are no direct therapeutic consequences. We review the main characteristics of epilepsy in metabolic disorders with regard to energy metabolism, toxic effects, neurotransmitters, and vitamins. (Korean J Pediatr 2008 51 :1290-1294)

Key Words : Epilepsy, Seizure, Metabolic Disorder

서 론

간질의 빈도는 전체 인구의 0.5-1% 정도로 추정되며 소아에서의 발생이 약 70% 정도로 알려져 있다¹⁾. 간질이 대사 질환에 의해 발생하는 경우가 흔하지는 않지만, 발작 자체는 많은 종류의 대사 질환에서 흔한 증상이며, 주로 영아기나 아동기에 발생한다. 어떤 경우에는 대사 기능에 대한 보상 작용이 상실된 경우에 급성으로 나타나기도 하지만, 때로는 간질이 주요 증상으로 발생하기도 하며, 이 경우 난치성 간질로 진행되기도 한다. 일부 대사 질환에서는 간질이 원인 대사 질환에 대한 치료 자체만으로 예방될 수도 있고, 어떤 경우에는 원인 대사 질환에 대한 치료와 더불어 항경련제 치료가 추가적으로 필요한 경우도 있다. 하지만, 실제 임상에서는 대부분 대사 질환의 치료가 뚜렷하지 않은 경우가 많기 때문에 동반되는 발작의 치료에서 가장 중요한 방법은 항경련제를 투여하는 것이다²⁾.

대사 질환과 관련된 간질을 분류하는 방법은 여러 가지가 있을 수 있으나, Wolf 등이 분류하였던 각 대사 질환의 병인에 따른 분류(Table 1), 증상 발현 시기에 따른 분류(Table 2), 표현되는 발작 형태나 간질 증후군에 따른 분류(Table 3)가 유용하다³⁾. 최근 진단 기술의 발달과 간질 병인을 찾고자 하는 노력이

증가하면서 이런 대사 질환과 연관된 간질에 대한 관심이 증가하고 있는데, 여기에서는 간질을 흔하게 동반하는 대사 질환들에 대해 각각 살펴보고자 한다.

에너지 대사 이상과 연관된 간질

1. 사립체 질환

사립체의 호흡 연쇄(respiratory chain)는 5개의 효소 복합체로 구성되어 있으며, 산화적 인산화와 ATP 생성에 필요한 약 100개 이상의 서로 다른 단백질 단위를 가지고 있다. 이 호흡 연쇄는 사립체 내막(mitochondrial inner membrane) 사이의 양자(proton) 농도 차를 증가시키고, 이 차이를 통해서 ATP를 생성하는데, 이런 에너지 생성과 관련된 대사에 이상이 있는 경우 일반적으로 사립체 질환이라고 정의된다⁴⁾. 사립체 질환은 간질과 연관된 흔한 대사 질환으로, 전체 사립체 질환 환자의 26-60%에서 영아기와 아동기에 간질이 발견된다. 주요 사립체 질환 중의 하나인 Leigh 병의 경우에도 반수 이상의 환자에서 간질이 동반되는 것으로 알려져 있다. 최근 들어 여러 보고에서 난치성 간질의 중요한 원인 중 하나로 사립체 에너지 대사 기능 이상이 주목받고 있다⁵⁾. 손상된 호흡 연쇄 기능에 기인한 ATP 생산 감소는 불안정한 막 전위를 유도하여 신경세포에서 간질 활동 전위가 발생하는 것으로 추정되는데, 신경세포 ATP 생산의 약 40% 정도가 Na, K-ATPase와 막 전위를 유지하는데 필요하다⁶⁾.

사립체 DNA (mtDNA) 돌연변이가 원인이 되는 근간대성 간질과 불규칙한 적색근섬유 증후군(myoclonic epilepsy with ragged red fibres; MERRF)에서는 사립체의 칼슘 조절기능이 손

Received : 12 November 2008, Accepted : 14 November 2008

Address for correspondence : Young-Mock Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, 612 Eonjuro, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, 135-720 Seoul, Korea

Tel : +82.2-2019-3354, Fax : +82.2-3461-9475

Email : ymleemd@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. Classification of Epilepsies in Metabolic Disorders According to Pathogenesis

| | |
|---|--|
| Energy deficiency | mitochondrial disorders, GLUT1-deficiency, creatine deficiency |
| Toxic effect | aminoacidopathies, organic acidurias, urea cycle defects |
| Impaired neuronal function | storage disorders |
| Disturbance of neurotransmitter systems | non-ketotic hypoglycinemia, GABA transaminase deficiency, succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency |
| Associated brain malformations | peroxisomal disorders, O-glycosylation defects |
| Vitamin/Cofactor dependency | biotinidase deficiency, pyridoxine-dependent and pyridoxal phosphate dependent epilepsy, folinic acid-responsive seizures, Menkes' disease |

Table 2. Classification of Epilepsies in Metabolic Disorders According to Age at Onset

| | |
|-----------------|---|
| Neonatal period | pyridoxine-dependency, nonketotic hypoglycinemia, organic acidurias, urea cycle defects, peroxisomal disorders |
| Infancy | GLUT1-deficiency, creatine deficiency, biotinidase deficiency, aminoacidopathies, organic acidurias, congenital disorders of glycosylation, pyridoxine-dependency, infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis(NCL1) |
| Toddlers | late infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL2), mitochondrial disorders, lysosomal storage disorders |
| School age | mitochondrial disorders, juvenile form of neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL3) |

Table 3. Classification of Epilepsies in Metabolic Disorders According to Seizure Type or Epilepsy Syndrome

| | |
|---|--|
| Infantile spasms | biotinidase deficiency, Menkes' disease, mitochondrial disorders, aminoacidopathies, organic acidurias |
| Epilepsy with myoclonic seizures | nonketotic hypoglycinemia, mitochondrial disorders, GLUT1-deficiency, storage disorders |
| Progressive myoclonic epilepsies | Lafora disease, MERRF, MELAS |
| Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures | GLUT1-deficiency, mitochondrial disorders, NCL2, NCL3, storage disorders |
| Epilepsy with myoclonic-astatic seizures | GLUT1-deficiency, NCL2 |
| Epilepsy with focal seizures | NCL3, GLUT1-deficiency |
| Epilepsia partialis continua | mitochondrial disorders |

상되어 있는데, 이 기전 역시 발작 감수성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 가장 먼저 기술된 사립체 질환 중의 하나인 MERRF는 10대 이후에 증상이 발생하는데 진행성의 근간대경련 간질(myoclonus epilepsy), 특징적인 뇌파 소견 그리고 광감수성(photosensitivity)을 나타낸다. 또 다른 사립체 tRNA 돌연변이에 의해 발생하는 사립체 뇌병증과 젖산증 및 뇌졸중-유사 에피소드(mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes; MELAS)도 급성 뇌졸중-유사 에피소드 동안 발작이 자주 유발되며, 때때로 간질 중첩증으로 진행되기도 한다. 영아기나 아동기에 발생하는 사립체 뇌병증에서는 근간대경련발작(myoclonic seizure)이 흔하지만, 여러 가지 종류의 발작양상이 나타날 수 있으며, 간질 증후군의 형태로 발생하기도 한다. 일부 보고에서는 영아 연속 환자의 약 8%가 사립체 질환에 기인한다고 하였다^{7,8)}.

사립체 질환의 진단에는 환자의 병력, 가족력의 확인, 일반적인 검진과 신경학적 검사가 기본적으로 필요하며, 정확한 진단을 위해서는 근육 생검, 효소 활성도에 대한 생화학적 검사, 조직화학염색, 전자현미경 검사, 분자유전학적 검사가 필수적이다. 간질 진단을 위해 뇌파검사가 도움이 되며, 뇌파 소견은 발작의 양상에 따라 다양하게 나타날 수 있다.

치료는 사립체 질환과 연관된 에너지 대사에 대한 치료와 발

작에 대한 대증적인 치료가 있다. 현재까지 사립체 질환 자체에 대해 공통적으로 합의된 근본적인 치료는 없지만, 코엔자임 Q (coenzyme Q), 리보플라빈(riboflavin), 토코페롤(tocopherol; vitamin E), 숙신산염(succinate), 아스코르브산(ascorbate; vitamin C), menadione, nicotinamide 등 다양한 약물적 치료가 시도되고 있다. 항경련 치료에서 발프로익산은 일반적으로 추천되지 않으며, 케톤생성 식이요법이 효과적으로 사용될 수 있다는 보고도 있다⁹⁾.

2. 크레아틴(creatine) 대사 장애

크레아틴 대사 장애는 세 가지 유형으로 구분되는데, 뇌로의 크레아틴 전달에 결함이 있는 X-연관 크레아틴 전달체 결함(X-linked creatine transporter defect)과 크레아틴 생성에 결함이 있는 GAMT (guanidinoacetate methyltransferase)와 AGAT (arginineglycine amidinotransferase) 결핍이 있는 경우이다. 이 중에서 GAMT 결핍만이 간질과 연관되어 있으며 난치성 경과를 보인다. 발작양상은 매우 다양하며, 영아의 경우 웨스트 증후군(West syndrome)으로 나타나기도 한다. 뇌영상 소견에서는 정상으로 나타나기도 하지만, 기저핵(basal ganglia)의 음영 이상이 발견되기도 한다^{10,11)}.

GAMT 결핍의 진단은 소변 검체를 이용한 생화학 검사에서

구아니딘 화합물(guanidino compounds)의 배출 증가를 확인하여 이루어진다. 또한 양자 MRS(proton magnetic resonance spectroscopy; 1H-MRS)에서 크레아틴 인산염 극치(creatine phosphate peak)의 소실이 관찰되기도 한다^{12, 13}.

3. GLUT1 결핍

포도당 전달체 1 (glucose transporter 1; GLUT1)에 대한 유전자의 돌연변이에 기인하여 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과하는 포도당 이동의 손상이 발생하는 질환이다. 대부분 새로운 돌연변이가 발견되지만 상염색체 우성의 유전 양상이 보고된 경우도 있다^{14, 15}.

임상적인 양상은 1세 이전에 난치성 간질로 나타나며, 소두증(microcephaly), 보행 실조증(ataxia), 정신 지체(mental retardation) 등이 흔하다. 증상은 공복 상태에서 더 심하게 나타나며, 뇌파검사에서도 전신 혹은 국소 간질모양 방전(generalized or focal epileptiform discharges)이 보다 더 증가되어 나타나고, 식이 후 호전되는 양상을 보인다. 뇌영상 검사에서 정상 소견을 보이는데, 진단은 뇌척수액-혈장의 포도당비(CSF-blood glucose ratio)의 감소로 질환을 의심할 수 있으며 적혈구막(erythrocyte membrane)을 통과하는 포도당 이동의 감소를 측정하거나 유전자의 돌연변이 분석을 통해 진단할 수 있다¹⁶.

치료는 뇌에 대한 에너지원으로 케톤체를 공급하는 케톤생성식이(ketogenic diet)가 이용된다. 페노바비탈, 다이아다제팜 같은 항경련제들은 GLUT1의 기능을 더 악화시킬 수 있기 때문에 투여하지 말아야 한다¹⁷.

독성 물질의 축적과 연관된 간질

1. 요소회로 결함(Urea cycle defects)

발작은 고암모니아혈증(hyperammonemia)의 초기에 많이 발생하며, 특히 신생아에서 흔하다. 요소회로 결함에는 유전형과 표현형이 각각 다른 여러 질환이 포함되는데, carbamyl phosphate synthetase 결핍, ornithine carbamyl transferase 결핍, arginosuccinate synthetase 결핍, arginosuccinate lyase 결핍 등의 질환이 대표적이다. 진단은 효소 활성도를 측정하는 생화학적인 방법이 가능한데, 대사 이상 원인에 대한 치료가 간질의 예방이나 치료에 가장 중요하다².

2. 아미노산 대사 이상

일부 아미노산 대사질환의 경우에 간질이 중요한 증상이 될 수 있다. 치료되지 않은 페닐케톤뇨증(phenylketonuria) 환자의 25% 정도에서 간질이 발생한다. 고진폭 부정맥(hypsarrhythmia)와 영아 연속을 동반한 웨스트 증후군(West syndrome)이 영아기에 가장 흔한 간질 증후군이다. 대사 질환에 대한 근본적인 치료는 이런 간질의 발생을 막을 수 있다. 단풍당뇨증(maple

syrup urine disease; MSUD)에서 대사적 원인이 치료되지 않은 경우 발작이 동반될 수 있으며, 식이 조절을 한 경우에는 간질이 발생하지 않는다¹⁸.

3. 유기산 대사 이상

임상 양상은 매우 다양하며 중증의 경우 신생아기부터 발현하지만, 경증의 경우에는 나이가 더 들어서 발현하거나 증상 없이 지낼 수도 있다. 여러 종류의 유기산 요증(organic acidurias)이 급성 증상 발현기에 발작을 유발할 수 있다. 가장 중요한 질환은 메틸말로닌산 혈증(methylmalonic acidaemia)와 프로피온산 혈증(propionic acidaemia)이다. 적절하게 대사적 원인이 치료된다면 발작은 드물다. 글루타린산 요증(glutaric aciduria) I형에서도 발작이 급성 발현기에 나타날 수 있다¹⁹.

4. 퓨린(purine)과 피리미딘(pyrimidine) 대사 이상

퓨린 생성에 관여하는 adenylosuccinate lyase 결핍의 경우에 간질이 신생아 시기 초반에 흔하다. 환자는 중증의 정신운동 지연과 자폐 성향을 나타낸다. Bratton-Marshall 검사가 소변에서 선별검사로 이용된다. 특별한 치료는 없으며, 대부분의 경우에서 예후는 나쁘다. Dihydropyrimidine dehydrogenase 결핍의 경우에도 반수에서 발작이 발생한다^{20, 21}.

신경전달물질의 이상과 연관된 간질

1. 비케톤성 고글리신혈증(Non-ketotic hyperglycinemia)

글리신(glycine) 대사의 결함으로 발생하는 이 질환은 신생아 초기에 기면(lethargy), 근근육 긴장도 저하(hypotonia), 딸꾹질, 눈근육마비(ophthalmoplegia) 등의 증상을 나타낸다. 의식 상태의 저하가 심해지면서 무호흡과 근간대경련(myoclonic jerks)이 진행되는데, 이후 난치성 간질의 경과를 보인다. 발작의 양상은 영아 연속이나 부분 운동 발작의 형태를 보이며, 시간이 지남에 따라 중증의 정신 지체와 사지마비(tetraplegia)가 뚜렷하게 나타난다. 초기의 뇌파검사 소견에서는 돌발파 억제 양상(burst suppression pattern)이 특징적이며, 환아가 생존하여 3개월 정도까지 시간이 흘렀을 때는 고진폭 부정맥(hypsarrhythmia)로 변화된다²².

진단은 체액에서 글리신 농도의 증가로 의심할 수 있는데, 뇌척수액/혈장 글리신 비(CSF/plasma glycine ratio >0.08)의 증가가 진단적 가치가 있다. 확진을 위해서는 간의 글리신 분할체계(hepatic glycine cleavage system)의 활성도 감소와 분자유전학적 돌연변이 검사가 필요하다. 글리신은 흥분성의 글루타메이트 NMDA 수용체(receptor)에서 보조적으로 작용하는데, 비케톤성 고글리신혈증에서는 글리신이 NMDA 보조작용제(co-agonist) 결합 부위를 과도하게 포화시켜 흥분성 신경전달물질이 비정상적으로 항진되어 시냅스후 독성(post-synaptic toxicity)

을 나타내는 것이 병인으로 알려져 있다²³⁾.

치료는 sodium benzoate 투여로 글리신 농도를 감소시켜 생존을 개선시키기는 하지만, 아주 효과적이지는 못하다. 일부 환자에서는 NMDA 대항제(antagonists)를 이용하는 치료가 시도되기도 하지만, 생존 이후에도 중증의 간질은 대부분 동반된다²⁴⁾.

2. GABA 대사의 이상

GABA 아미노기 전이효소(transaminase)의 결핍은 아주 드문 질환으로 지금까지 보고도 많지 않다. 발작은 출생시부터 나타날 수 있으며, 뇌척수액과 혈장에서 GABA 수치가 증가되어 있다. 이 질환에서 특별한 치료는 없다²⁵⁾.

Succinic semi-aldehyde dehydrogenase 결핍은 전반적인 정신 지체를 일으키는데, 그 정도는 경증부터 중등도 까지 다양할 수 있다. 대략 반 정도의 환자에서 간질이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 다양한 양상의 신경학적 증상을 나타내는데, 실조증(ataxia)이 흔하게 동반된다. 생화학적 검사에서 4-hydroxybutyric acid의 축적이 발견된다²⁶⁾.

GABA 아미노기 전이효소를 억제하는 비가바트린이 항경련제로 추천되지만, 일부에서는 오히려 증상을 악화시킨다는 보고도 있다²⁷⁾.

비타민 또는 조효소 결핍과 연관된 간질

1. 피리독신-의존성 간질(Pyridoxine-dependent epilepsy)

피리독신-의존성 간질에 대한 보고는 이전부터 있었지만 이 질환의 분자유전학적 기초에 대해서는 아직 명확하지 않다. 가능한 대사적 지표는 피페콜린산(pipecolic acid)인데, 피리독신 치료 이전에는 체액에서 상승되어 있다가 치료 이후에는 감소하는 것으로 알려져 있다^{28, 29)}.

피리독신-의존성 간질은 두 가지로 구분할 수 있는데, 출생 후 수일 이내에 초기에 발생하는 전형적인 조기 발생형과 3세 이전에 발생하는 비전형적인 후기 발생형이다. 조기 발생형에서는 산전 발작이 있을 수 있으며, 과각성상태(hyperalertness), 보챔(irritability), 자극에 대한 과도한 놀람 증상 등이 동반되는 신생아 뇌병증의 형태로 나타날 수 있으며, 호흡 곤란, 복부 팽만, 구토, 대사성 산증 같은 전신적인 증상이 동반되기도 한다. 다양한 양상의 발작 형태가 발생하고, 항경련제 치료에 저항성을 나타내는데, 뇌의 구조적인 이상이 동반되기도 한다. 피리독신 100 mg 정맥 주사에 즉각적인 호전을 나타내며 모든 발작 양상이 사라지고 뇌파가 정상화된다. 환자의 약 20% 정도에서는 대뇌억제 양상이 보이기도 한다. 후기 발생형에서는 뇌병증의 양상을 보이지 않으며, 뇌의 구조적인 이상을 동반하는 경우는 없다. 발작은 3세까지 어느 시기에도 발생할 수 있으며, 간혹 발열과 같이 발생하기도 하여 간질지속증으로 진행되기도 한다. 처음에는 항경련제에 반응을 보이기도 하나, 지속적으로 발작 조절이 어려워지는

양상을 보인다. 매일 100 mg의 피리독신 경구 복용에 반응을 보이며 수 일 이내로 발작이 멈춘다. 현재까지 피리독신-의존성 간질을 진단하는 방법은 피리독신 투여 중단 후 발작의 재발과 이후 피리독신 투여에 의해 발작이 소실되는 것을 확인하는 것이다. 학습 장애나 언어 발달 지연 등이 초기 발생형 피리독신-의존성 간질의 흔한 합병증이다^{29, 30)}.

치료의 지연은 중증의 운동 장애, 학습 장애, 감각 장애 등을 초래할 수 있기 때문에 신생아 발작이 발견되는 경우 정맥이나 경구로의 피리독신 투여가 빨리 시도되어야 하며, 마찬가지로 3세 이전에 발생하는 소아 간질의 경우에도 피리독신의 투여가 필요할 수 있다.

2. 엽산-반응성 발작(Folinic acid responsive seizures)

이 질환은 드문 질환으로 엽산 투여에 치료 반응을 보이나, 분자유전학적 기전은 명확하지 않다. 대부분의 경우, 잘 알려지지 않은 불명확한 화합물이 뇌척수액에서 상승되어 있다. 치료에 반응하지 않는 신생아 경련에서 피리독신의 우선적인 투여 후 엽산의 투여를 고려하여야 한다³¹⁾.

3. 비오틴 효소 결핍(Biotinidase deficiency)

Biotinidase는 다른 carboxylases의 보조인자(cofactor)이며, 결핍이 있는 경우에 소변에서 다른 대사산물의 축적이 발견되며, 젖산혈증이 흔하게 동반된다. 비오틴 효소 결핍에서는 비오틴의 내인성 재순환이 손상되어 있다. 간질이 흔하며, 출생 후 3, 4개월 후 시작되고 간혹 영아 연축 양상으로 나타나기도 한다. 시신경 위축과 청력 소실이 동반되기도 한다. 진단을 위한 단서로는 탈모증과 피부염이 중요하며, 난치성 발작이 하루 5-20 mg의 비오틴 투여에 즉각적으로 호전된다^{32, 33)}.

결론

간질은 여러 가지 다양한 대사 질환에서 동반될 수 있다. 만약 발작이 치료에 잘 반응하지 않는 난치성의 경과를 보이면서 추가적인 여러 가지 다른 증상이 같이 있을 때 대사 질환과 관련된 원인 가능성을 고려할 필요가 있다. 항경련제 치료가 많은 경우에서 필요한 것은 사실이지만, 소아에서 대사 질환에 대한 정확한 진단은 원인과 관련된 좀더 정교한 다른 치료를 가능하게 한다. 아울러 질환의 경과와 예후와 관련된 가족 상담에서도 중요한 의미를 가진다.

References

- 1) Anne T. Berg. Epidemiologic Aspects of Epilepsy. In: Wyllie E. The treatment of epilepsy. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:109-16.
- 2) Pearl PL, Bennett HD, Khademian Z. Seizures and metabolic disease. Curr Neurol Neurosci 2005;5:127-33.

- 3) Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005;7:67-81.
- 4) Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 2001;49:377-83.
- 5) Lee YM, Kang HC, Lee JS, Kim SH, Kim EY, Lee SK, et al. Mitochondrial respiratory chain defects: underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia* 2008;49:685-90.
- 6) Kunz WS. The role of mitochondria in epileptogenesis. *Curr Opin Neurol* 2002;15:179-84.
- 7) So N, Berkovic S, Andermann F, Kuzniecky R, Gendron D, Quesney LF. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). 2. Electrophysiological studies and comparison with other progressive myoclonus epilepsies. *Brain* 1989;112:1261-76.
- 8) Sadleir LG, Connolly MB, Applegarth D, Henderson G, Clarke L, Rakshi C, et al. Spasms in children with definite and probable mitochondrial disease. *Eur J Neurol* 2004;11:103-10.
- 9) Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007;48:82-8.
- 10) Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine deficiency syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;68:1497-500.
- 11) Stockler S, Isbrandt D, Hanefeld F, Schmidt B, von Figura K. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man. *Am J Hum Genet* 1996;58:914-22.
- 12) Schulze A, Bachert P, Schlemmer H, Harting I, Polster T, Salomons GS, et al. Lack of creatine in muscle and brain in an adult with GAMT deficiency. *Ann Neurol* 2003;53:248-51.
- 13) Schulze A, Ebinger F, Rating D, Mayatepek E. Improving treatment of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: reduction of guanidinoacetic acid in body fluids by arginine restriction and ornithine supplementation. *Mol Genet Metab* 2001;74:413-9.
- 14) Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, O'Driscoll KR, Klepper J, Stump TS, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998;18:188-91.
- 15) Brockmann K, Wang D, Korenke CG, von Moers A, Ho YY, Pascual JM, et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* 2001;50:476-85.
- 16) Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jhung S, Sun RP, et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005;57:111-8.
- 17) Klepper J, Fischbarg J, Vera JC, Wang D, De Vivo DC. GLUT1-deficiency: barbiturates potentiate haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res* 1999;46:677-83.
- 18) Yanling Y, Qiang G, Zhixiang Z, Chunlan M, Lide W, Xiru W. A clinical investigation of 228 patients with phenylketonuria in mainland China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(2 Suppl):58S-60S.
- 19) Zschocke J, Ruitter JP, Brand J, Lindner M, Hoffmann GF, Wanders RJ, et al. Progressive infantile neurodegeneration caused by 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency: a novel inborn error of branched-chain fatty acid and isoleucine metabolism. *Pediatr Res* 2000;48:852-5.
- 20) Castro M, Prez-CerdC, Merinero B, Garca MJ, Bernar J, Gil Nagel A, et al. Screening for adenylosuccinate lyase deficiency: clinical, biochemical and molecular findings in four patients. *Neuropediatrics* 2002;33:186-9.
- 21) Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, Bakker HD, Meinsma R, Van Lenthe H, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 1999;104:1-9.
- 22) Applegarth DA, Toone JR. Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinaemia): review and update. *J Inher Metab Dis* 2004;27:417-22.
- 23) Thomson AM. Glycine is a coagonist at the NMDA receptor/channel complex. *Prog Neurobiol* 1990;35:53-74.
- 24) Hamosh A, Maher JF, Bellus GA, Rasmussen SA, Johnston MV. Long-term use of high-dose benzoate and dextromethorphan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr* 1998;132:709-13.
- 25) Jaeken J. Genetic disorders of gamma-aminobutyric acid, glycine, and serine as causes of epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17(3 Suppl):84S-87S.
- 26) Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, Vezina LG, Theodore WH, Rogawski MA, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2003;60:1413-7.
- 27) Gropman A. Vigabatrin and newer interventions in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol* 2003;54(6 Suppl):66S-72S.
- 28) Cormier-Daire V, Dagonneau 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.
- 29) 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.
- 30) Clayton PT, Surtees RA, DeVile C, Hyland K, Heales SJ. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 2003;361:1614.
- 31) Torres OA, Miller VS, Buist NM, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol* 1999;14:529-32.
- 32) Collins JE, Nicholson NS, Dalton N, Leonard JV. Biotinidase deficiency: early neurological presentation. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:268-70.
- 33) Salbert BA, Pellock JM, Wolf B. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. *Neurology* 1993;43:1351-5.