

Aminoaciduria en niños encefalopáticos crónicos (*)

Por los doctores
LIANE BORBOLLA
y
YAMIL KOURI

El estudio de las afecciones que se acompañan de alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y de su excreción ha sido posible gracias al empleo de las técnicas de cromatografía en papel iniciado por Dent (1). Se han identificado enfermedades producidas por trastornos congénitos del metabolismo de aminoácidos específicos con hiperaminoacidemia y aminoaciduria y se ha descubierto que determinan trastornos cerebrales metabólicos y funcionales.

Por estos motivos, hemos tratado de buscar en niños encefalopáticos crónicos alteraciones de la eliminación urinaria de los aminoácidos.

A continuación, analizamos nuestra casuística y los métodos que hemos usado así como los resultados.

MATERIAL

Escogimos 20 niños de diferentes edades de ambos sexos, todos encefalopáticos crónicos y los clasificamos de acuerdo con el criterio de Minear (2) (Cuadro No. 1). Nos fue difícil agrupar de

manera satisfactoria estos casos pues la mayoría asociaban signos piramidales con extrapiramidales, espasticidad o rigidez, epilepsia orgánica con distintas expresiones clínicas y retardo mental.

MÉTODOS

Todos los pacientes fueron sometidos primero a una prueba cualitativa de Despistaje o "Screen Test". Aquellos en los cuales se observó en la cromatografía anterior alteraciones en la excreción de aminoácidos fueron estudiados por un sistema completo bidimensional de cromatografía.

Screen Test: Es una modificación de varios métodos hecha por Yamil Kouri.

Reactivo: Solvente (Fase líquida: etanol, ácido acético glacial y agua).

Papel de filtro especial de cromatografía Whatman 1 MM.

Ninhidrina (Hidrato de Tricetohidridene) al 2% en acetona.

Desecadoras.

Técnica: En cada papel de cromatografía o cromatograma, se aplicaron 10 lambdas de orinas correspondientes a 5

(*) Trabajo presentado en la Jornada Pediátrica de Santiago de Cuba, diciembre 1961, trabajo del Hospital Universitario "Cte. Fajardo", Departamentos de Pediatría e Investigaciones Hormonales.

casos por papel circular. Las orinas fueron previamente sometidas a un proceso químico para eliminar las sales que de otro modo interferirían con la migración de los aminoácidos.

Una vez aplicadas las muestras con micropipetas, se montó el sistema poniendo el solvente en la desecadora, el cromatograma por encima del borde y uniendo a ambos un tramo de hilo ab-

CLASIFICACION CLINICA

Encefalopatía crónica mixta	Espásticas: 6 Hipotónica: 4
Secuelas de meningoencefalitis	1
Retardo mental y epilepsia orgánica	2
Retardo mental y cardiopatía congénita	1
Hemiplegia congénita y epilepsia orgánica:	1
Sturge Weber:	1
Toxoplasmosis congénita:	1
Malformaciones múltiples y microcefalias	
con S. Klippel Feil	1
con S. Franceschetti	1
no clasificadas	1
TOTAL	20

CUADRO Nº 1

sorbente a través del cual por capilaridad asciende el solvente y se impregna el papel de cromatografía. Al migrar la fase líquida el solvente) a través de la fase sólida (el papel de cromatografía) los aminoácidos que contiene la orina migran también hasta determinada distan-

cia, siempre igual y fija dependiendo de las condiciones del sistema, es decir que los aminoácidos migran a una distancia determinada de acuerdo con un valor fijo o Rf que es la relación entre la distancia que migra el solvente y la que migra el soluto en este caso, los amino-

ácidos. Una vez que el solvente llega al frente del cromatograma, se retira, se seca e impregna con la solución de Ninhidrina (que es un colorante específico de los aminoácidos pues reacciona con los grupos alfa aminocarboxílicos libres dando un color violeta que se conoce con el nombre de Azul de Ruhemann, con excepción de los aminoácidos prolina e hidroxiprolina que no reaccionan pues tienen un grupo Imino en vez de Amino.

La identificación de los aminoácidos se hace por los valores Rf y siendo esta cromatografía cualitativa nos indica con bastante exactitud si existe alguna alteración en la excreción urinaria de aminoácidos. De haber alguna, se someten las muestras a un largo y trabajoso estudio de cromatografía bidimensional, el cual nos dice con mayor exactitud y cuantitativamente la alteración encontrada.

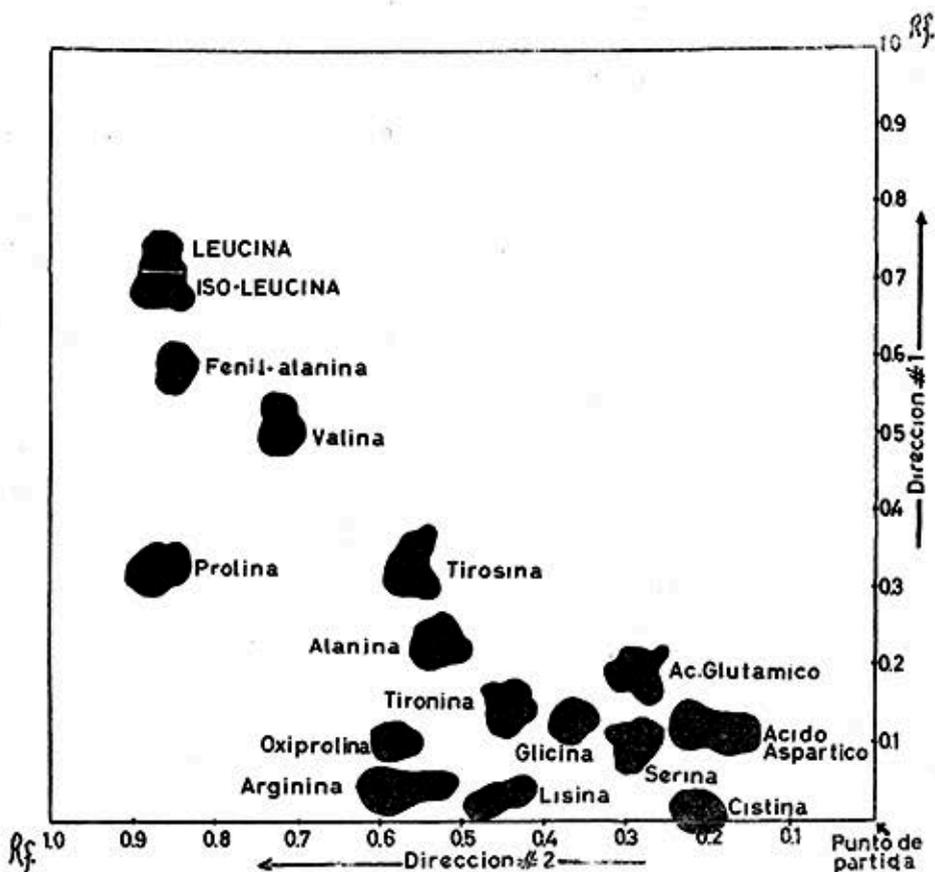
Cromatografía Bidimensional: Siguiendo los métodos generales de cromatografía bidimensional y en particular el de los investigadores Moore y Stein ⁽³⁾ y Dent ^(1,4) se aplicaron 20 lambdas de orina previamente desalada en la esquina de un cromatograma cuadrado y se colocó el mismo en el aparato de cromatografía bidimensional dentro del cual se encontraba ya una atmósfera saturada del primer solvente (butanol, ácido fórmico y agua). Se dejó migrar el solvente hasta ascender al frente del cromatograma, arrastrando a su paso los aminoácidos de la orina. Cuando llega al frente, se retira el cromatograma, se gira 90 grados y se pone en el solvente No. 2 (fenol, butanol y ácido fórmico), a migrar de nuevo esta vez en otra dimensión. Cuan-

do este segundo solvente llega al frente del sistema se retira el mismo, se seca y se somete a la coloración con Ninhidrina. Los aminoácidos se identifican por el color violeta con sus diferentes matices, el tamaño y sobre todo sus valores Rf. De esta forma se pueden encontrar cantidades pequeñísimas de aminoácidos y por ende poner de manifiesto cualquier alteración en la excreción de los mismos. (Cuadro No. 2).

RESULTADOS

La aminoaciduria es normal en 12 niños con diferentes afecciones.

Hay una hipoaaminoaciduria con disminución de glicina y tirosina en un caso con anomalías congénitas múltiples y microcefalia. Se encuentra disminución del triptofano en una encefalopatía crónica mixta hipotónica predominante. Otro paciente con malformaciones incluyendo un síndrome de Franceschetti incompleto unilateral tenía disminución en la excreción de ácido glutámico; la madre de éste había padecido rubeola en el primer trimestre de su embarazo. Otro con encefalopatía crónica mixta espástica mostraba disminución de la isoleucina urinaria. Por último, en un niño con retardo mental y epilepsia orgánica existía disminución del ácido aspártico. La hipoaaminoaciduria fue global en una microcefalia con varias malformaciones, una de las cuales era un síndrome de Klippel-Feil y en la segunda muestra de orina de la niña que hemos mencionado anteriormente que mostraba anomalías no clasificadas y por último en otra encefalopatía hipotónica con microcefalia y



Cuadro No. 2: Representación de un cromatograma normal con las distintas manchas que corresponden a los aminoácidos.

craneosinostosis. (Cuadros Nos. 3, 4 y 5).

La hiperaminoaciduria fue global con mayor excreción de ácido glutámico y después parcial con excreción de ácido aspártico y prolina en un caso complejo de encefalopatía mixta espástica con cuadriplegia, microcefalia, epilepsia orgánica que mostraba en la neuroencefalografía una anomalía de los ventrículos laterales de origen congénito. Este niño había nacido de parto gemelar a los 8 meses de embarazo y su hermano es aparentemente normal. Señalaremos además que el paciente tenía alteraciones electroencefalográficas con asimetría

entre ambos hemisferios con voltaje menor en hemisferio derecho. También se le encontró una hipogammaglobulinemia.

Se vió hiperaminoaciduria transitoria con aumento de la eliminación de la prolina en una niña con toxoplasmosis congénita pero otra determinación en ella fue normal. Otra encefalopatía mixta hipotónica acompañada de estereotipias quíneticas y retardo mental mostró una hiperaminoaciduria global transitoria pues en otra muestra urinaria del mismo caso se encontró disminución en la excreción del triptófano. Cuadro No. 6).

CROMATOGRAFIA EN ORINA DE AMINOACIDOS EN ENCEFALOPATIAS CRONICAS

Total de determinaciones:	24
Excreción Normal :	12
" Aumentada :	4
" Disminuida :	8
Aminoaciduria global :	2
" parcial:	2
Aminoaciduria transitoria:	3
Disminuida global :	3
parcial :	5

CUADRO Nº 3

COMENTARIOS

Los aminoácidos son absorbidos por el intestino y pasan al hígado y otros tejidos donde son metabolizados para ser incorporados en las proteínas tisulares.

El nivel plasmático de los aminoácidos es característico para cada uno de ellos. Son filtrados por el glomérulo renal y las células tubulares reabsorben normalmente la mayor parte igual como sucede con la glucosa. La glicina es la que se encuentra en mayor cantidad.

El control homeostático de la concentración plasmática de los aminoácidos es de tal naturaleza que las diferencias en la ingestión de proteínas no alteran grandemente sus concentraciones san-

guíneas ni la excreción urinaria a no ser que exista una anomalía metabólica asociada.

Chisolm ⁽⁵⁾ empleando un método bidimensional de cromatografía semicuantitativo en orinas de niños normales encuentra excreción de los siguientes aminoácidos: glicina: 3, glutamina: 2, alanina: 2, histidina: 2, metilhistidina: 1 (no siempre presente y en relación con la ingestión de carne), serina: 2, treonina: 1, ácido glutámico: 1 (procedente de la glutamina, no lo hay en la mayoría de los niños), otros aminoácidos: en cantidades tan pequeñas que son insuficientes para ser apreciadas por esta prueba. Estos aminoácidos son los de mayor aclaramiento endógeno renal y tienen concentraciones plasmáticas más altas o ambos. ^(6,7)

AMINOACIDURIA NORMAL

Encefalopatía crónica Mixta espástica:	4
Encefalopatía crónica Mixta hipotónica:	2
Toxoplasmosis congénita:	1
Epilepsia orgánica y retardo mental:	1
Secuelas de meningoencefalitis:	1
Hemiplegia congénita y epilepsia orgánica:	1
Enfermedad de Sturge-Weber:	1
Retardo mental y cardiopatía congénita:	1
TOTAL	12

CUADRO N° 4

Puede haber aumento de la aminoacidemia plasmática como resultado de trastornos del metabolismo celular de estos cuerpos con el resultado que la cantidad de aminoácidos filtrados por el glomérulo puede exceder la capacidad de reabsorción tubular presentándose hiperaminoaciduria. También se elevará la excreción de aminoácidos si existen trastornos tubulares siendo la aminoacidemia normal.

Snyderman y Holt ⁽⁹⁾ clasifican las hiperaminoacidurias de la manera siguiente:

1.—*Hiperaminoacidurias prerrenales o metabólicas:*

a.—generalizadas:

- hepatopatías graves
- distrofias musculares
- quemaduras
- cirugía
- irradiación

b.—específicas:

- fenilcetonuria
- enfermedad urinaria de jarabe de arce
- cistationinuria
- arginosucinuria
- cretinismo esporádico con bocio
- hipofosfatasia

2.—*Hiperaminoacidurias renales:*

a.—generalizadas:

- síndrome de Fanconi
- cistinosis
- distrofia oculocerebral de Lowe
- síndrome de Luder Sheldon
- galactosemia

HIPOAMINOACIDURIA

PARCIAL: 1. Disminución de Glicina y Tirosina:
Malformaciones múltiples no clasificadas
y microcefalia.

1. Disminución de Triptofano:
Encefalopatía Mixta hipotónica.

1. Disminución de ac. Glutámico
Microcefalia con S. Franceschetti.

1. Disminución de Isoleucina
Encefalopatía crónica Mixta espástica.

1. Disminución de ac. Aspártico
Epilepsia orgánica y retardo mental.

GLOBAL: 1. Microcefalia con S. de Klippel Feil.

1. Microcefalia con malformaciones múltiples
no clasificadas.

1. Encefalopatía Hipotónica con Microcefalia
y craneosinostosis.

CUADRO Nº 5

NO CLASIFICADAS asociadas con

defectos mentales

intoxicaciones: plomo, cadmio, uranio,

lisol, ácido oxálico, ácido maleico

hipervitaminosis D

deficiencias de vitaminas: C, D, E, B12

nefropatías

otras: gargoilismo

síndrome de Marfán

b.—específicas:

cistinuria

glicinuria

embarazo

3.—*Hiperaminoacidurias combinadas
prerrenales y renales:*

síndrome de Hartnup

prematuros y recién nacidos

degeneración hepatolenticular de Wilson

nefrosis

HIPERAMINOACIDURIA

Global: 1. a predominio de ac. Glutámico

Parcial: 1. con aumento de ac. Aspártico y Prolina.

Encefalopatía crónica Mixta espástica
con cuadriplegia, microcefalia, epilepsia
orgánica y anomalía congénita de ventrículos
laterales hipogammaglobulinemia.

Parcial transitoria: 1. con aumento de prolina
toxoplasmosis congénita.

Global transitoria: 1. Encefalopatía Mixta hipotónica
con estereotipias quinética y retar-
do mental.

CUADRO N° 6

Estos autores señalan también hip-
aminoacidurias en el Kwashiorkor con
cifras plasmáticas bajas de aminoácidos
y en niños normales que reciben dietas
bajas en proteínas.

Se ha estudiado la eliminación de
aminoácidos en las hepatitis virales del
niño y del adulto (9, 10) viéndose una
discreta aminoaciduria global que cede
con la mejoría. En la distrofia muscu-
lar también hay, posiblemente en re-
lación con la lisis muscular que se pro-
duce en la enfermedad. En las quemad-
uras, actos quirúrgicos y terapia, la
aminoaciduria es por la destrucción tis-
sular. En el segundo grupo, la altera-
ción fundamental es por defecto con-
génito del metabolismo. Los tres sín-
dromes más conocidos son: la fenilce-
tonuria por déficit de hidroxilasa-feni-

lalanina, enzima hepática necesaria pa-
ra la conversión de fenilalanina a ti-
rosina. En sangre, la fenilalanina está
aumentada y en orina aparece ácido fe-
nilpirúvico, ácido feniláctico, ácido fe-
nilacético y fenilacetilglutamina, pro-
ductos que resultan de la deaminación
o decarboxilación del exceso de fenila-
lanina. (11) Un método sencillo de
diagnóstico es la prueba de cloruro fé-
rrico en orina para demostrar la pre-
sencia de ácido fenilpirúvico. En los
casos en que la hicimos los resultados
fueron negativos.

Menkes y colaboradores (12) en 1954
describieron una enfermedad caracte-
rizada por un olor especial de la orina
que recuerda el del jarabe de arce ll-
mándole por este motivo, "enfermedad
urinaria de jarabe de arce". Se tradu-

ce clínicamente por manifestaciones neurológicas que aparecen a los pocos días del nacimiento principalmente espasticidad y opistótonos, dificultad respiratoria, trastornos de la deglución con evolución progresiva hacia la muerte en pocos meses. La afección sería por un trastorno del metabolismo de los alfa-cetoácidos derivados de la valina, leucina e isoleucina. Estos cuerpos producen daño cerebral. En el plasma existe aumento de los tres aminoácidos, valina, leucina e isoleucina y en orina del ácido indolacético y del indololáctico.

La arginosuccinuria se manifiesta según Allen ⁽¹³⁾ por retardo mental, epilepsia y ataxia con graves alteraciones electroencefalográficas. Este autor halló un aumento de ácido largininosuccínico en LCR, plasma y orina y atribuyó la afección a una anomalía hereditaria recesiva del metabolismo intermediario de los aminoácidos.

La cistationinuria parece ser también un defecto genético de formación enzimática porque, al aparecer la cistationina en la orina, la conversión normal de metionina a homocistina y cistationina y de esta a cisteína y homoserina no se produce. Harris ⁽¹⁴⁾ encontró esta anomalía en un adulto con grave déficit mental.

El cretinismo esporádico con bocio es otro trastorno enzimático de tipo hereditario de la síntesis de la hormona tiroidea con excreción de mono y diyodotirosinas en orina porque falta la deshalogenasa. La hipofosfatasa no es verdaderamente un defecto del metabolismo de los aminoácidos pero en la orina de niños con la afección se ha encontrado fosforiletanolamina ⁽¹⁵⁾ sustrato de la fosfatasa alcalina que está disminuída.

Las hiperaminoacidurias de origen renal tales como el síndrome de Toni-Debré-Fanconi ^(15, 16, 17), la cistinosis o enfermedad de Lignac ⁽¹⁸⁾ son debidas a alteraciones tubulares combinadas pues se acompañan también de trastorno de la reabsorción de fosfato con raquitismo secundario.

La distrofia oculocerebral primeramente descrita por Lowe ⁽¹⁹⁾ es familiar.

Hay retardo mental, glaucoma, raquitismo u osteomalacia con glucosuria, fosfaturia y aminoaciduria. En el síndrome de Luder-Sheldon ⁽²⁰⁾ también familiar aparecen solamente en la orina glucosa y aminoácidos. En la galactosemia, la degeneración hepatolenticular, el gargoilismo y la enfermedad de Marfan también existe hiperaminoaciduria. En las formas no clasificadas asociadas a defectos mentales señalaremos que Thelander y Imagawa ⁽²¹⁾ publicaron 6 casos con retardo mental y varias anomalías congénitas especialmente oculares y aminoaciduria.

Joseph y colaboradores ⁽²²⁾ han presentado 3 niños de la misma familia con déficit mental, aminoaciduria generalizada, epilepsia con alteraciones electroencefalográficas y albuminorraquia persistente. Estos trabajos son los que nos hicieron pensar en esta pequeña encuesta.

La aminoaciduria se ha descrito en intoxicaciones, especialmente la plúmbica, que producen daño tubular. No solamente la hipervitaminosis D da aminoaciduria sino que las avitaminosis, C, D, E y B12 son capaces de determinar igual trastorno. Los resultados en las nefropatías, nefritis aguda y crónica, nefrosis son contradictorios, señalándose a veces ⁽²³⁾ aminoaciduria.

Las aminoacidurias específicas son la cistinuria y glicinuria, ambas de tipo renal.

El síndrome de Hartnup⁽²⁴⁾ es ejemplo de la variedad combinada de aminoaciduria. Es enfermedad hereditaria caracterizada por ataxia cerebelosa, retardo mental, fotosensibilidad de la piel y lesiones cutáneas semejantes a las de la pelagra. La aminoaciduria es generalizada pero con mayor excreción de derivados del triptófano lo que sugiere una alteración concomitante del metabolismo de los aminoácidos. En prematuros y recién nacidos ocurre una hiperaminoacidemia con aminoaciduria transitorias aunque persiste mayor tiempo la excreción urinaria de estos compuestos. En la enfermedad de Wilson puede haber aminoaciduria prerrenal y renal y por último en la nefrosis según Woolf y Giles⁽²⁵⁾ en los casos avanzados se asocian trastornos metabólicos con aminoaciduria prerrenal.

Nuestros casos muestran que las alteraciones de los aminoácidos son poco frecuentes, pues solamente en uno se vió una hiperaminoaciduria.

Esto concuerda con la opinión de Chisolm y Harrison⁽²⁵⁾ que señalan que los estudios cromatográficos de rutina en población de niños con retardo mental indican que los trastornos de este tipo son raros. Pero representan un grupo importante pues pueden permitir analizar algunos de los procesos metabólicos que influyen en el desarrollo y las funciones cerebrales.

Creemos que son necesarias más determinaciones en este grupo de pacientes, especialmente dosificaciones de aminoácidos en sangre y orina para precisar el origen prerrenal o renal de estas alteraciones de los aminoácidos.

CONCLUSIONES Y RESUMEN

Se determinaron los aminoácidos libres urinarios por técnica de cromatografía en papel por el método del "Screen Test" de uno de los autores y cromatografía bidimensional en 20 niños con encefalopatías crónicas. En la mayoría de los pacientes las determinaciones fueron normales.

Encontramos hipoaminoacidurias transitorias globales y parciales en varios que lucen corresponder más bien a trastornos nutricionales asociados. Solamente un niño con cuadriplegia espástica, microcefalia, epilepsia orgánica, alteraciones electroencefalográficas y anomalía de forma del sistema ventricular mostró una hiperaminoaciduria global a predominio de ácido glutámico y parcial con aumento de ácido aspártico y prolina.

CONCLUSIONS ET RESUME

Nous avons déterminé les aminoacides urinaires para la technique de chromatographie sur papier para la méthode du "screen test" de l'un des auteurs et para chromatographie bidimensionnelle chez 20 enfants atteints d'encéphalopathies chroniques. La plupart des résultats furent normaux. Nous avons trouvé des hypoaminoaciduries globales et partielles dans plusieurs qui semblent correspondre plutôt à des altérations nutritives associées. Un seul de ces enfants porteur d'une quadriplégie spastique avec microcéphalie, épilepsie organique, altérations électroencéphalographiques et anomalie de forme du système ventriculaire avait une hiperaminoacidurie globale avec excretion plus grande d'acide glutamique et partielle ou prédominaient l'acide spartique et la proline.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1—DENT, C. E.: Study of the behaviour of some sixty aminoacids and others ninhydrin-reacting substances on phenol-collidino filter paper chromatograms, with notes as to the occurrence of some of them in biological fluids, *Biochem. J.*, 43: 169, 1948.
- 2—Miner, W. L.: A Classification of Cerebral Palsy *Pediatrics*, 18: 841, 1956.
- 3—MOORE, S. and Stein, W. H.: Chromatography of Aminoacids on sulfonated polystyrene resins, *J. Biol. Chem.*, 192: 663, 1951.
- 4—DENT, C. E.: Amino Aciduria in Fanconi syndrome: Study making use of techniques based on paper partition chromatography, *Biochem. J.*, 41: 240, 1947.
- 5—CHISOLM, J. J.: Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria seen in other diseases, *J. Pediat.*, 60: 1, 1962.
- 6—DOOLAN, P. D., Harper, H. A. Hutchin, M. E. and Shreeve, W. W.: Renal Clearance of Eighteen Individual Amino Acids in Human subjects, *J. Clin. Invest.*, 34: 1247, 1955.
- 7—EVERED, D. E.: Excretion of Amino Acids by the Human: Quantitative Study With Ionexchange Chromatography, *Biochem. J.*, 62: 416, 1956.
- 8—SNYDERMAN, S. E. and Holt, L. E. Jr., Aminoaciduria and Certain Related Disorders of Amino Acid Metabolism, in S. Z. Levine & associate ed.: *Advances in Pediatrics*, The Year Book Publishers, Inc., Vol. 11 pp. 209, 1960.
- 9—HSIA, D. Y. Y., and Gellis, S. S.: Amino Acid metabolism in infectious hepatitis, *J. Clin. Invest.*, 33: 1603, 1954.
- 10—DENT, C. E. and Walshe, J. M.: Amino-Acid Metabolism in Liver Disease, in *Liver Disease*, A Giba Foundation Symposium (Philadelphia: The Blakiston Company, 1951), pp. 22-30.
- 11—JERVIS, G. A.: Excretion of phenylalanine and derivatives in phenylpyruvic oligophrenia, *Proc. Soc. Exper. Biol & Med.*, 75: 33, 1950.
- 12—MENKES, J. H., Hurst, P. L. and Craig, J. M.: New Syndrome: Progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance, *Pediatrics*, 14: 462, 1954.
- 13—ALLAN, J. D., et al.: Disease probably hereditary, characterized by severe mental deficiency and a constant gross abnormality of amino acid metabolism, *Lancet* 1: 182, 1958.
- 14—HARRIS, H.: Cystathionuria, in *Amino Acid and Protein Metabolism* (Columbus, Ohio: Ross Laboratories, 1959), p. 106. (Report of the Thirtieth Ross Conference on Pediatric Research.)
- 15—McCANCE, R. A., Morrison, A. B. and Dent, C. E.: Excretion of phosphoethanediamine in hypophosphatasia, *Lancet*, 1: 131, 1955.
- 16—DE TONI, G.: Renal rickets with phosphogluco amino renal diabetes, *Ann. pediat.*, 187: 42, 1956.
- 17—DEBRE, R. et al.: Rachitisme tardif coexistent avec une néphrite chronique et une glycosurie, *Arch. méd. enf.*, 37: 597, 1938.
- 18—FANCONI, G.: Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämies des älteren Kindes, *Jahrb. Kinderh.*, 133: 257, 1931.
- 19—LOWE, C. U., Terrey, M. and MacLachlan, E. A.: Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation, *A. M. A. Am. J. Dis. Child.*, 83: 164, 1952.
- 20—LUDER, J. and Sheldon, W.: Familial tubular absorption defect of glucose and amino acids, *Arch. Dis Childhood*, 30: 160, 1958.
- 21—TPELANDER, H. E. and Imagawa, R.: Aminoaciduria, congenital defects and mental retardation, *J. Pediat.*, 49: 123, 1956.
- 22—JOSEPH, R. et al.: Maladie familiale associant des convulsions à début très précoce, une hyperalbuminorachie et une hyperaminoacidurie, *Arch. franc. pédiat.*, 15: 374, 1958.
- 23—Woolf, L. I. and Giles, H. M.: Urinary excretion of aminoacids and sugar in the nephrotic syndrome, *Acta paediat.*, 45: 489, 1956.
- 24—BARON, D. N. et al.: Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features, *Lancet*, 2: 421, 1956.
- 25—CHISOLM, J. J. Jr. and Harrison H. E.: Aminoaciduria in V. C. Kelley consulting ed.: *Pediatric Clinics of North America*, W. B. Saunders Company Philadelphia & London, vol. 7, pp. 333, 1960.