

Ethylmalonic Encephalopathy

서울의과학연구소 서울임상병리검사센터(SCL) 유전성대사질환연구팀*,
아주대학교의과대학 소아과학교실[†], 지방공사 강남병원 소아과[‡]

윤혜란* · 한시훈[†] · 안영민[‡] · 신윤정[‡]

요 약

아시아 및 한국에서 처음 발견된 3명의 소아 Ethylmalonic encephalopathy (EE) 환자들은 riboflavin을 이용한 치료법에 점진적인 호전을 보인 것으로 나타났다. Ethylmalonic aciduria가 3가지 효소-2-methyl-branch-ed-chain acyl CoA dehydrogenase (2MBCAD), iso-valeryl CoA dehydrogenase (IVCAD), 그리고 short-chain acyl CoA dehydrogenase (SCAD) - 들의 부분적인 결함으로 생긴다는 가설하에 dehydrogenase (탈수효소)의 보조 효소인 riboflavin이 부분적으로나마 치료 과정에서 어떤 역할을 수행하는지의 여부를 살펴보았다. 다음의 세 증례에서 riboflavin 혹은 co-enzyme Q10을 병행하여 치료한 결과 인지 행동(cognitive behavior)과 만성 점액성 설사(chronic mucoid diarrhea)가 호전된 것으로 관찰되었다. 또한, 치료 후 운동 기능도 일부 호전되었다. EE의 질병 발생 기전이 현재까지 완전히 밝혀지지는 않았지만, 세 명의 EE 환자의 치료경과를 관찰하여 위의 가설을 뒷받침 할 수 있었다.

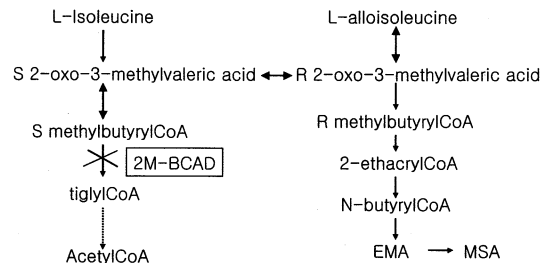
서 론

Burlina 등에 의해 처음 보고된 Ethylmalonic encephalopathy (EE)는 기립성 말단 청색증(orthostatic acrocyanosis), 재발성 점상 출혈(relapsing petechiae), 만성점액성 설사(chronic mucoid diarrhea), 진행성 피라미드 징후(운동마비: progressive pyramidal sign), 정신 지체 장애(mental retardation), 그리고 뇌 MRI (핵자기 공명 촬영)상의 이상 소견 등의 특징들을 보인다(Burlina et al 1991, 1994). 소변에

ethylmalonic acid와 methylsuccinic acid가 뚜렷이 섞여나오고 장기간 지속될 뿐만 아니라 탄소수가 4개 혹은 5개인(n-butyl, isobutyl, isovaleryl, 그리고 2-methylbutyryl-) acylglycine과 acylcarnitine이 비정상적으로 배설되는 것이 EE의 특징적 생화학적 소견이다(Brismar et al 1994; Garavaglia et al 1994; Garcia-Silva et al 1994; 1997; Hoffmann et al 1990).

이 환자의 증례보고 및 생화학적 분자유전학적 고찰은 아시아 및 한국에서 최초로 EE로 진단되어 보고되는 증례이며, 전 세계적으로도 30 증례 미만이 보고되어있고 이들 보고의 대부분은 유럽, 이스라엘, 그리고 사우디 아라비아에서 보고된 것이다. EMA의 기원과 관련하여 몇몇 일화적인 가설과 소견이 문헌에 보고되어있다. 특히 학자들은 이론적으로 EE의 생화학적 소견을 유발하는 두 개의 효소 - short chain acyl-CoA dehydrogenase (Dawson et al 1995; Qureshi et al 1993; Tein et al 1999; Corydon et al 1996; 2001; Sewell et al 1994)와 2-methyl-branch-ed chain acylCoA dehydrogenase (Ito et al 1990; Ikeda et al 1983; Gibson et al 2000)에 주된 관심을 기울였다. 이론적으로는 이 두 효소는 EMA 생성과 관련이 있었으나, 이들에 의해 보고된 EE 증례 환자에

ISOLEUCINE CATABOLISM



게서 이 두 효소의 결핍은 없는 것으로 나타났다.

또 다른 효소로서 관심의 대상이 된 것은 cytochrome C oxidase (COX)였다. 이 경우 EE환자의 근육에서는 COX 활성이 현저히 저하되었으나 피부섬유모세포(fibroblast)에서는 효소 활성이 정상임이 관찰되었다(Garavaglia et al 1994; Garcia-Silva et al 1994; Lehnert et al 1993). 세 번째 관심의 대상은 multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency 인 glutaric aciduria type 2였지만 이 질환 또한 glutarate 증가와 같은 생화학적 소견과 뚜렷한 임상증상의 측면에서 EE와 완전히 다른 질환임에 틀림이 없다는 것이 확인되었다(Hoffmann et al 1990; Brivet et al 1994; Elias et al 1997).

알려진 대부분의 EE 증례들은 주로 임상적, 생화학적, MRI 소견들에 대해 기술하였으나 그 치료 방법에 대하여는 잘 기록되어 있지 않다(Ozand et al 1994). 본 연구에서는 EE 환자에게 대한 riboflavin 투여 효과에 대하여 고찰하여 보았다. 카르니틴 투여만으로는 첫 번째와 두 번째 증례에서 뚜렷한 치료 결과를 얻지 못한 반면, riboflavin과 병용요법을 취한 결과 세 명의 환자에게서 운동 기능 뿐만 아니라 인지기능까지 점차적으로 향상됨을 관찰할 수 있었다.

1. 증례 1

발육 부전과 강직성 사지 마비, 그리고 만성 점액성 설사를 보였던 5세 여자 환자로 유아 초기부터의 만성

설사와 폐렴으로 병원에 입원하였다. 간헐적으로 광범위한 피부 점상 출혈과 말단 청색증이 관찰되었다. 발육 부전을 이유로 생후 25개월째 시행한 MRI 촬영 결과 hypoxic ischemic encephalopathy (저산소증 허혈성 뇌증)가 의심되었으나 더 이상의 진단이나 치료는 이루어지지 않았다. 환자의 여동생이 EE로 진단된 후 환자 자신도 추가 검사를 위하여 아주대병원으로 보내졌다. 환자가 EE로 진단이 내려진 후 carnitine (100 mg/kg/day)이 투여되기 시작했으나, 괄목할 만한 치료 효과는 관찰되지 않았다. Riboflavin (100 mg/day)이 첨가되자 운동 기능과 인지 행동의 수행과 같은 일부 신경과적 증상의 호전이 관찰되었다. Coenzyme Q10 (50 mg/kg)을 regimen에 추가하였을 때 만성 점액성 설사가 개선되었고 행동이 더욱 경계적이고 사회적 활동성이 증가 되었다. 임상적으로는 개선된 모습을 볼 수 있었지만, 실험실 생화학적 소견들은 크게 변화하지 않았다.

2. 증례 2

생후 34개월된 여아로 첫 번째 환자의 여동생이며 언니와 같은 증상을 보여서 검사를 하였다. 생후 4개월에 머리를 가눌 수 있었고, 생후 9개월째에 기어 다닐 수 있었지만 앉거나 서거나 말을 하지는 못하였다. 생후 32개월째 입원을 필요로 할만큼 심한 폐렴 증세를 보여서 처음으로 유전자 검사가 시행되었다. 신체 검사 결과 말단 청색증, 피부 점상 출혈, 그리고 강직

BRAIN-MRI FINDINGS

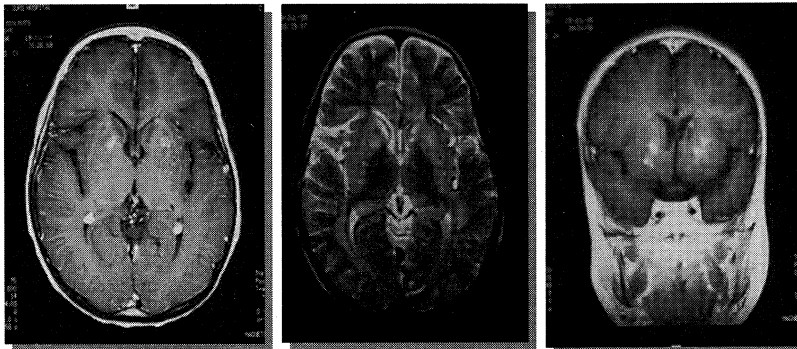


Fig. 1. Brain MRI shows multifocal nodular high signals in both basal ganglia with enhancement, patchy high signals in both periventricular white matter, centrum semiovale, and cerebellum.

성 사지마비 등이 관찰되었다. 유기산 분석 결과 EE가 의심되었다. MS/MS를 이용한 acylcarnitine 분석 결과 EE의 전형적 소견 이었다. 환자로부터 동의를 구한 후 효소 분석을 하기 위하여 피부 생검(skin punch biopsy)을 시행하였고, 치료는 riboflavin (100 mg/day)과 coenzyme Q10 (50 mg/kg)로 시작하였다. 환자의 언니와 마찬가지로 운동 기능이 현저히 개선되지는 않았지만, 활동성이 더 좋아지고 만성 점액성 설사는 많이 완화되었다. 몇 가지 임상적 소견이 나아지기는 하였지만, 실험실에서 수행한 생화학 검사 결과는 큰 변화를 보이지 않았다.

뇌 MRI 촬영 결과(Fig. 1) 양쪽 기저핵 부위에서 다발성 결절성 고신호강도(multifocal nodular high signal)가 관찰되었으며 뇌실 주위 백색질 부위, centrum semiovale (난형중심), cerebellum (소뇌)부위에서 patchy high signal (반점상 고신호강도)이 나타났다. 치료 결과가 긍정적이었음에도 불구하고, 간헐적인 무호흡증을 보여서 기관 삽관 후 호흡기 치료가 필요하였다. 그러나, 환자의 부모가 모든 치료를 거부하여 생후 46개월째 사망하였다.

3. 증례 3

환아는 정상 만삭으로 출생하였으며, 특별한 주산기적 문제는 없었으나, 생후 불과 며칠 후부터 만성 점액성 설사를 보이기 시작했고, 간혹 말단 청색증도 관찰되었는데 이런 간헐적 증상들이 생후 13개월동안 나타났다. 생후 6개월째에서야 머리를 가눌 수 있었고, 8개월이 되어서야 혼자 앉을 수 있었으며, 13개월이 되어서야 붙잡고 일어설 수 있었으며, 14개월에 두 단어를 말하는 정도의 발달 지연을 보였다.

생후 14개월째 며칠간 상기도 감염을 겪은 후 고열을 동반한 심한 설사와 구토 증세를 보여서 개인 병원에 내원하였다. 개인 병원에서 치료 받는 도중에 환아의 의식이 점차 저하되었으며 흉부 방사선 촬영 결과 폐의 우 중엽에 둥근 모양의 폐렴성 침윤이 관찰되었다. 지방공사 강남병원으로 옮겨져 검사를 시행하였으나 곧 혼수 상태에 빠졌고, 말초성 부종이 눈에 띄었으며 압박 부위에 자반성 발진과 점상 출혈성 발진과 더불어 이동성 말단 청색증이 관찰되었다. 경기관 흡인물 배양 검사를 근거로 처음에 pneumococcal pneumonia와 이와 연관된 패혈증으로 진단되었다. 호

흡기로 산소 공급을 해주고 cefotaxamine, vancomycin 등 항생제를 정맥내 투여하였으나, 신경계, 호흡계, 그리고 피부에 나타나는 증상들은 눈에 띄게 나아지지는 않았다. 입원한 후 처음 몇일 동안 간질발작 증세를 보여서 phenobarbital을 추가로 투여하였다. 뇌 MRI 촬영 결과 양쪽 두정부에 급성 및 아급성 다발성 출혈이 있었으며 양쪽 조가비핵과 소뇌의 정중부위, 경수(경추내의 척수)의 뒷부분, 연수, 양쪽 소뇌 교각, 그리고 뇌교에서 신호강도가 증가된 소견을 보였다.

입원한지 19일이 지나서 비위삽입관(nasogastric tube)을 통하여 carnitine (100 mg/kg/day), riboflavin (30 mg/day), Vitamin B12 (1 g/day) 등을 투여하였고 저단백질 식이를 동시에 실시하였다. 입원한지 한달 반쯤 지나서 만성 설사가 조금씩 가라앉았으며 운동 기능이 약간 개선되었다. 생후 17개월에 환자는 뒤집을 수 있었고 스스로 팔을 들 수도 있었으며, 이전에 비하여 더 활동적이고 자극에 더 민감하게 반응하였으나, 여전히 간헐적인 말단 청색 증을 보였고 호흡이 원활하지는 않았다. 생후 19개월째, 퇴원한지 3개월 후 며칠간 상기도 감염의 증상이 있어 한약을 복용하던 중 내원 당일 심한 구토와 호흡곤란, 의식 혼미를 보여 재입원하였다.

입원 첫째 날, 갑작스런 심한 토혈과 혈변이 나타났으며, 집중적인 치료에도 불구하고 호흡부전이 더욱 심해졌고 의식이 점차 나빠졌다. 이튿날 심한 대사성 산증, 전해질 불균형, 서맥 등으로 인하여 결국 사망하였다.

실 험 부

1. 유기산과 아실카르니틴 분석

소변 중의 유기산과 acylglycine검사는 이미 보고된 선택적 이온 확인법 (selected ion monitoring)과 함께 동위원소 희석 GC-MS를 이용하여 분석하였다(Rinaldo et al 1991). 3명의 환자들의 혈액 여지로 부터 MS/MS에 의하여 acylcarnitine분석이 시행되었다.

2. 피부 섬유모세포 내 효소 분석

효소 분석을 위하여 피부를 생검하여 섬유 모세포를 배양하였다. 이전에 알려진 방법대로 배양된 피부 섬유 모세포에 대하여 미토콘드리아 전자전달계 효소

분석을 시행하였다(Christodoulou et al 1993, Williams et al 1988). Palmitoyl-CoA, octanoyl-CoA, butyryl-CoA 등을 이용하여 acyl-CoA dehydrogenase의 효소 분석을 수행하였다. 배양된 피부 섬유모세포를 대상으로 방사성 동위원소인 ^{14}C 로 레이블링한 palmitate, ocatnoate, butyrate 등의 활성(nmol/mg/protein/min)을 측정함으로써 지방산의 베타산화 과정에 관여하는 효소들의 결합여부를 확인하였으며, riboflavin을 결합시킨 immunoblot assay도 함께 시행하였다.

결 과

실험실에서 확인된 생화학적 소견으로는 혈장내 젖산(lactate) 농도가 증가했으며(Table 1) 증례의 환자 1, 2, 3의 순서로 젖산/피루브산 농도 비율도 각기 43, 36, 32로 정상보다 증가하였다(정상 <10 이하). 혈액

응고인자, 면역계 혹은 혈소판에 어떤 문제가 있는지 광범위한 검사를 해보았지만 정상이었다. 소변내 ketone의 양도 정상이었다.

Table 2는 소변중 유기산과 acylglycine을 분석한 결과를 나타내고 있다(Fig. 1). 소변내 유기산을 분석한 결과 ethylmalonic acid, methylsuccinic acid, isobutyrylglycine, isovalerylglycine, glutarate 및 lactate가 3명의 환자에서 모두 과량으로 배설되었음이 확인되었다. 세 번째 환자 부모의 소변내 유기산 농도는 정상이었다. 세 번째 환자에서 glutarate, 2MBG, IVG 배설량은 첫 번째와 두 번째 환자와 비교하여 현저히 높았으나, 세 번째 환자에서 glutarate dehydrogenase의 효소 활성은 정상이었다.

MS/MS를 이용한 혈중 acylcarnitine 정량 분석결과(Table 3, Fig. 2) 탄소수가 네개 혹은 다섯개인(butyryl-, isobutyryl-, isovaleryl-, 2-methylbutyryl-) acylcarnitine의 배설이 현저히 증가하였음이 관

Table 1. Biochemical Investigations

Variables	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Normal
Plasma lactate (mmol/L)	2.1	3.2	8.7	< 2.5
Plasma pyruvate (mmol/L)	0.049	0.088	0.273	0.08-0.15
Plasma lactate/pyruvate ratio	43	36	32	<10
Ammonia (μ mol/L)	19.2	31.4	90/106	<60
PT/PTT (sec)	13/41	13.9/40.3	12.9/22	
Bleeding time	ND	3.3	3.2	
Quantitative amino acid (plasma)	Normal	Normal	Normal	

ND: not determined

Table 2. Quantitative Analysis of Urinary Organic Acids and Acylglycines (μ g/mg creatinine)

	Patient 1		Patient 2		Patient 3 (treated)			Mother	Controls
	Not treated	Treated	Not treated	Treated	At 6th day	At 9th day	At 11th day		
EMA	93.1	104.2	158.4	91.8	234.9	172.3	254.8	5.8	0.5~20.2
MSA	12.0	12.9	57.4	10.5	75.3	55.0	47.4	3.2	0.4~13.8
GLUT	4.7	2.0	5.9	5.6	42.4	40.6	64.2	10.0	0.6~15.2
IBG	19.6	15.4	73.9	27.4	84.6	70.7	73.3	1.1	0.0~11.0
BG	8.4	4.6	13.7	12.2	18.7	12.1	13.4	1.0	0.1~2.1
2MBG	10.3	7.0	10.2	8.9	36.6	29.7	37.1	0.9	0.3~7.5
IVG	17.3	11.9	27.7	12.7	123.3	89.0	121.0	1.2	0.3~14.3
HG	6.1	6.0	14.4	1.4	8.1	4.8	6.2	0.4	0.2~2.0

EMA, ethylmalonic acid; MSA, methylsuccinic acid; GLU, glutaric acid; IBG, isobutyrylglycine; BG, butyrylglycine; 2MBG, 2-methylbutyrylglycine; IVG, isovalerylglycine; HG, hexanoylglycine

Table 3. Quantitative analysis of blood acylcarnitine ($\mu\text{mol/L}$ in blood*)

Acylcarnitines		C2	C4	C5	C6
Patient 1	Not treated	ND	15.4	2.6	0.5
	Treated	ND	19.4	4.6	0.3
Patient 2	Not treated	ND	10.7	1.8	0.4
	Treated	ND	15.4	2.5	0.4
Patient 3	At 1st day	11.3	2.0	2.2	ND
	At 5th day	12.8	1.3	2.3	ND
	At 6th day	46.2	2.6	2.8	ND
	At 7th day	12.4	2.5	2.2	ND
	At 9th day	10.2	1.2	1.5	ND
	At 11th day	11.0	0.6	1.4	ND
Mother of Patient 3		18.5	0.04	0.6	ND
Father of Patient 3		22.4	0.2	0.9	ND
Control		11.3-18.9	0.5-0.7	0.4-1.2	0.0-0.1

ND: not determined, *assumption: 3 mm diameter contains 3 μl of blood.

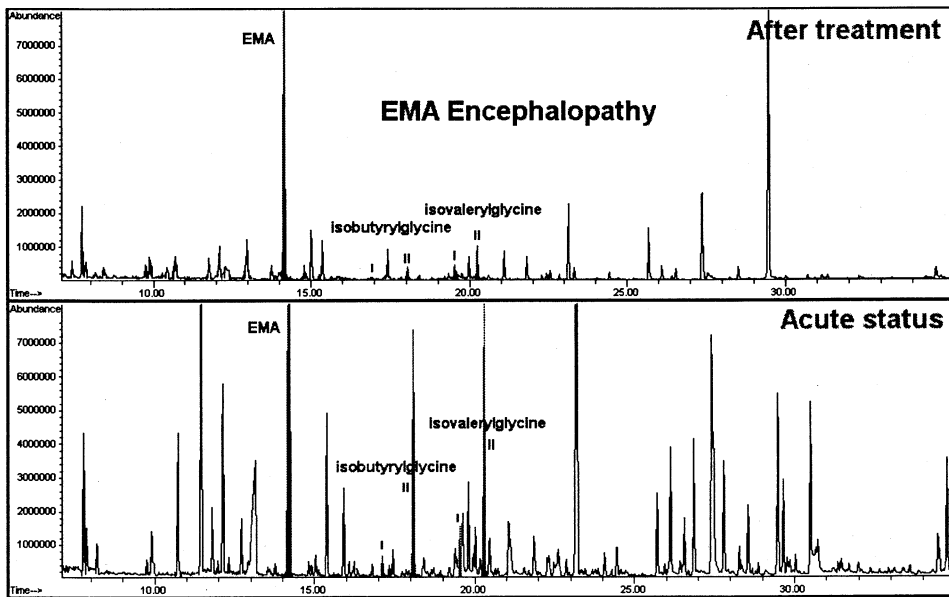


Fig. 2. Urinary organic acids profile of patient 3 by GC/MS (A) after treatment (B) acute status.

찰되었다. riboflavin으로 치료를 한지 11일째 되는날 세 번째 환자의 혈중 butyryl-, isobutyryl-, acylcarnitine의 농도가 현저히 감소함이 관찰되었다. 세 명의 환자에 대한 지방산 산화 대사 이상 관련 효소 분석 결과 두 효소, SCAD나 MADD 모두 효소 활성

이 정상이었음이 입증되었다. 즉 SCAD결핍증이나 GA2의 가능성은 배제되었다.

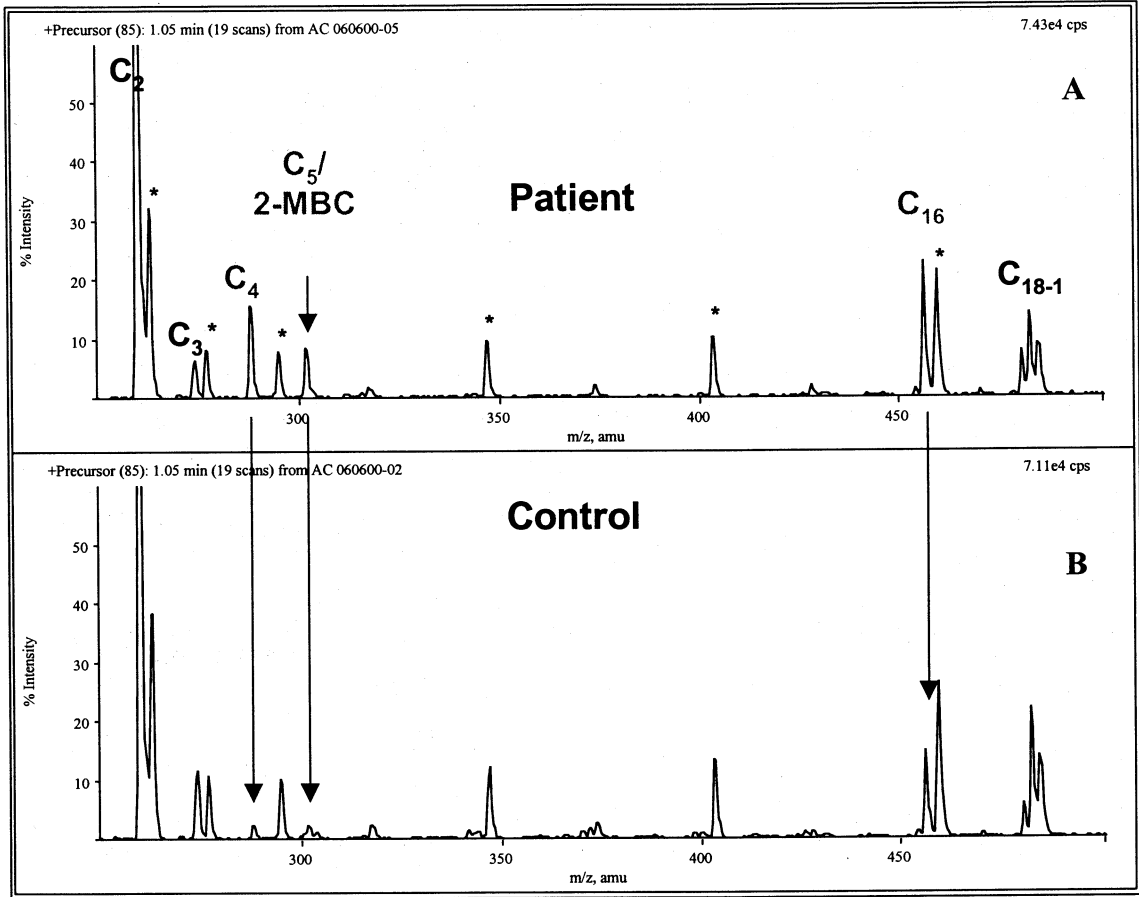


Fig. 3. Acylcarnitine profile with blood spot of patient 3 by MS/MS (parent ion mode 85) (A) Patient with Ethylmalonic encephalopathy (B) Control.

고 찰

3명의 환자들이 보인 생화학적, 임상적, MRI 소견들은 전형적인 EE의 소견들로 기존의 보고된 문헌과 일치하였다. 만성 점액성 설사, 기립성 말단 청색증, 재발성 점상 출혈, 진행성 피라미드 징후(운동장애), 정신 지체, 발육 부전 등이 환자들의 임상적 소견이었다. 두정부, 조가비핵, 연수, 뇌교의 뒷부분과 경수에 다발성 경색과 출혈이 뇌 MRI상 관찰되었다.

일반적으로 급성적인 병적 상태에 있는 EE 환자들인 경우 생화학적 검사를 시행하면 앞서 기술한 기존에 보고되었던 전형적인 EE 환자들과 검사결과가 일치함이 보고되어있다(Garcia-Silva et al 1994; Hoff-

mann et al 1990). 높은 젖산 농도와 젖산/피루브산 농도비는 미토콘드리아 효소들이 관여할 수도 있다는 가능성을 제시한다(Garavaglia et al 1994). 그러나, 이미 앞서 보고된 증례의 경우처럼 다양한 미토콘드리아 질환에 관련된 효소 분석을 통하여서도 현재까지는 질병이 발생한 정확한 효소결함위치가 밝혀지지 않았다(Garavaglia et al 1994; Lehnert et al 1993).

본 연구를 통하여 riboflavin 투여 후 임상적으로는 인지 행동의 개선이 보였으므로 증상이 점차 호전되었음을 확인할 수 있었지만 생화학적으로 소변 중 유기산과 acylglycine을 분석하였을 때 riboflavin 투여전 후에 비정상적인 대사물들의 농도 증감에 뚜렷한 변화는 없었다(Table 2). 즉, Table 2에서 두 번째와 세 번째 시행한 소변 중 유기산 분석결과를 관찰해보면 2

개월간 저단백 저지방 식이로 전환하고, carnitine, riboflavin과 coenzyme Q10을 투여하였음에도 불구하고 EMA의 배설량은 여전히 과량임을 보여주고 있다.

세 번째 환자가 입원하여 riboflavin치료 후 11일째 되는 날 검사한 acylcarnitine 프로파일에서는 탄소수가 4-5개인 acylcarnitine 농도가 정상치에 근접하게 나타났으며, 이 결과는 riboflavin이 acylCoA dehydrogenase 의 활성화에 어떤 역할을 하고 있음을 암시하였다(Table 3).

지금까지 EMA의 기원과 관련하여 다양한 가설이 보고되었다. EMA는 butyryl-CoA의 카르복실화 (carboxylation) 나 allo-isoleucine R-pathway로부터 생성된다고 알려져 있다 (Lehnert et al 1993). EE 환자에게 isoleucine을 loading하여 EMA와 MSA의 뇨 중 농도가 증가 되는가 조사한 결과 증가됨이 확인되었으며, 이 결과로부터 이들 EE 환자가 2MBCAD에 결함이 있으리라 예측하였다. 즉 2MBCAD 효소 활성도가 기능적으로 떨어지는 것이 나타나는데 그 이유는 생체내에서 현재까지 발견되지 않은 어떤 대사질환과 관련되어2차적인 효소결함으로 나타나는 현상일 수도 있다는 얘기이다. 이와는 상반되게 한편 시험관내에서 EE환자들의 2MBCAD 효소 활성도를 관찰한 결과 모두 정상으로 판정되었다(Malgorzata et al 1998). Malgorzata 등은 EE 환자에게서 2MBCAD, isovaleryl CoA dehydrogenase, SCAD 등의 부분적인 결함의 복합적인 결과의 가능성을 제시하였다.

본 연구에서 EE 환자를 follow-up하면서 riboflavin투여를 병용한 결과 임상 증상의 개선이 있었으므로 Malgorzata등의 견해를 뒷받침 해 줄 수 있을 것으로 생각한다. 하지만 피부 섬유모세포를 배양하여 세 명의 환자들에 대해 심도있게 연구한 결과 ETF, ETF dehydrogenase, short-chain acylCoA dehydrogenase, branched chain acylCoA dehydrogenase, 호흡 연쇄 사슬 복합체(respiratory chain complex)의 결함은 없는 것으로 밝혀졌다.

혈소판 수치와 혈액응고 기전도 아울러 정상이었다. 두 번째 환자는 생후 46개월 만에 사망하였으며, 사인은 뇌 MRI 소견상에 나타난 바와 같이 무호흡(apnea)이었다. 세 번째 환자는 생후 19개월 만에 상기도 감염을 앓은 후 사망하였다.

결 론

본 증례보고 및 관찰을 통해 다음과 같은 주요한 의의를 갖는 결론이 도출되었다. 1) 아시아 및 한국에서는 처음으로 보고되는 3명의 ethylmalonic encephalopathy환자 보고, 2) cytochrome C oxidase 또는 branched chain acyl CoA dehydrogenase가 병의 발생에 직접적으로는 관여하지는 않으나 부분적 혹은 2차적인 영향을 줄 수 있다는 점이 예측됨, 3) riboflavin 투여 후 점진적인 임상적 증상의 호전, 4) 증례 3의 경우에서 riboflavin투여 후 혈 중 acylcarnitine 농도가 현저히 감소한 것 등으로 결론지을 수 있다.

감사의 글

본 연구를 위해 도와주신 Dr. Piero Rinaldo, Dr. Seiji Yamaguchi, Dr. Alberto Burlina, Dr. Yosuke Shigematsu, 류광석, 백만정, 이은하 외 유경아님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Bennett MJ, Powell S. Metabolic disease and sudden, unexpected death in infancy. *Hum Pathol* 1994;25:742-6.
- 2) Bhala A, Willi SM, Rinaldo P, et al. J Clinical and biochemical characterization of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatr* 1995;126:910-5
- 3) Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in the diagnosis of organic acidemias. Experiences from 107 patients. *Brain Dev* 1994;16 Suppl:104-24.
- 4) Brivet M, Tardieu M, Khellaf A, et al. Riboflavin responsive ethylmalonic-adipic aciduria in a 9-month-old boy with liver cirrhosis, myopathy and encephalopathy. *J Inher Metab Dis* 1994;14:333-7.
- 5) Burlina A, Zacchello F, Dionisi-Vici C, et al New clinical phenotype of branched-chain acyl-CoA oxidation defect. *Lancet* 1991;338:1522-3.
- 6) Burlina AB, Dionisi-Vici C, Bennett MJ, et al .A new syndrome with ethylmalonic aciduria and normal fatty acid oxidation in fibroblasts. *J Pediatr* 1994;124:79-86.
- 7) Corydon MJ, Gregersen N, Lehnert W, et al . Ethylmalonic aciduria is associated with an amino

- acid variant of short chain acyl-coenzyme A dehydrogenase. *Pediatr Res* 1996;9:1059-66.
- 8) Corydon MJ, Vockley J, Rinaldo P, et al. Role of common gene variations in the molecular pathogenesis of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2001;49:18-23.
 - 9) Dawson DB, Waber L, Hale DE, et al. Transient organic aciduria and persistent lacticacidemia in a patient with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1995;126:69-71
 - 10) Elias E, Gray RG, Poulton K, et al. Ethylmalonic adipic aciduria - a treatable hepatomuscular disorder in two adult brothers. *J Hepatol* 1997;26:433-6.
 - 11) Garavaglia B, Colamaria V, Carrara F, et al. Muscle cytochrome c oxidase deficiency in two Italian patients with ethylmalonic aciduria and peculiar clinical phenotype. *J Inher Metab Dis* 1994;17:301-3.
 - 12) Garcia-Silva MT, Campos Y, Ribes A, et al. Encephalopathy, petechiae, and acrocyanosis with ethylmalonic aciduria associated with muscle cytochrome c oxidase deficiency. *J Pediatr* 1994;125:843-4.
 - 13) Garcia-Silva MT, Ribes A, Campos Y, et al. Syndrome of encephalopathy, petechiae, and ethylmalonic aciduria. *Pediatr Neurol* 1997;17:165-70.
 - 14) Gibson KM, Burlingame TG, Hogema B, et al. 2-Methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a new inborn error of L-isoleucine metabolism. *Pediatr Res* 2000;47:830-3.
 - 15) Hoffmann GF, Hunneman DH, Jakobs C, et al. Progressive fatal pancytopenia, psychomotor retardation and muscle carnitine deficiency in a child with ethylmalonic aciduria and ethylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis* 1990;13:337-40.
 - 16) Ikeda Y, Tanaka K. Purification and characterization of 2-methyl-branched chain acyl coenzyme A dehydrogenase, an enzyme involved in the isoleucine and valine metabolism, from rat liver mitochondria. *J Biol Chem* 1983;10:258:9477-87.
 - 17) Ito M, Ikeda Y, Arnez JG, et al. The enzymatic basis for the metabolism and inhibitory effects of valproic acid: dehydrogenation of valproyl-CoA by 2-methyl-branched-chain acyl-CoA dehydrogenase. *Biochim Biophys Acta* 1990;16:1034(2):213-8.
 - 18) Lehnert W, Ruitenbeek W. Ethylmalonic aciduria associated with progressive neurological disease and partial cytochrome oxidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1993;16(3):557-9.
 - 19) Manning NJ, Olpin SE, Pollitt RJ, et al. A comparison of [9,10-³H]palmitic and [9,10-³H]myristic acids for the detection of defects of fatty acid oxidation in intact cultured fibroblasts. *J Inher Metab Dis* 1990;13:58-68.
 - 20) Malgorzata JM, Nowaczyk MJ, Lehotay DC, et al. Ethylmalonic and methylsuccinic aciduria in ethylmalonic encephalopathy arise from abnormal isoleucine metabolism. *Metabolism* 1990;7:836-9.
 - 21) Nowaczyk MJ, Blaser SI, Clarke JT. Central nervous system malformations in ethylmalonic encephalopathy. *Am J Med Genet* 1998;23:75:292-6.
 - 22) Ozand PT, Rashed M, Millington DS, et al. Ethylmalonic aciduria: an organic acidemia with CNS involvement and vasculopathy. *Brain Dev* 1994;16 Suppl:12-22.
 - 23) Qureshi IA, Ratnakumari L, Michalak A, et al. A profile of cerebral and hepatic carnitine, ammonia, and energy metabolism in a model of organic aciduria: BALB/cByJ mouse with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Biochem Med Metab Biol* 1993;50:145-58
 - 24) Rinaldo P, O'Shea JJ, Welch RD, et al. The enzymatic basis for the dehydrogenation of 3-phenylpropionic acid: in vitro reaction of 3-phenylpropionyl-CoA with various acyl-CoA dehydrogenases. *Pediatr Res* 1990;27:501-7.
 - 25) Rinaldo P, Welch RD, Previs SF, et al. Ethylmalonic/adipic aciduria: effects of oral medium-chain triglycerides, carnitine, and glycine on urinary excretion of organic acids, acylcarnitines, and acylglycines. *Pediatr Res* 1991;30:216-21.
 - 26) Sewell AC, Herwig J, Bohles H, et al. A new case of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with isolated ethylmalonic aciduria. *Eur J Pediatr* 1994;152;11:922-4.
 - 27) Seiji Y, Tadado O, Yasuyuki S, et al. Newly identified forms of electron transfer flavoprotein deficiency in two patients with glutaric aciduria type II. *Pediatr Res* 1991;29:60-63.
 - 28) Tein I, Haslam RH, Rhead WJ, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cause of ophthalmoplegia and multicore myopathy. *Neurology* 1999;15;52:366-72.
 - 29) Verity MA, Turnbull DM. Assay of acyl-CoA dehydrogenase activity in frozen muscle biopsies: application to medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Biochem Med Metab Biol* 1993;49:351-62.
 - 30) Van Hove JL, Kahler SG, Feezor MD, et al. Acylcarnitines in plasma and blood spots of patients with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Inher Metab Dis* 2000;23:571-82.
 - 31) Williams AJ, Coakley J, Christodoulou J. Automated analysis of mitochondrial enzymes in cultured skin fibroblasts. *Anal Biochem* 1998;1:259:176-80.