

급성 저혈당 발작을 보인 Long-chain 3-ketoacyl-CoA Thiolase 결핍증 삼남매

부산대학교 의과대학 소아과학교실, 서울 의과학 연구소*

남 상 옥 · 윤 혜 란*

서 론

사립체의 지방산 베타 산화 과정은 호흡 연쇄 효소와 함께 지방으로부터 에너지를 생산하여 골격근이나 심근 등 고에너지를 필요로 하는 조직에 에너지를 공급하는 중요한 대사 과정이다¹⁾. 지방산 산화과정은 특히 장시간 공복으로 인하여 글리코겐이 소모되어 발생하는 체내 대사의 스트레스 상황에서 에너지 생산하는데 필수적인 역할을 담당하게 된다. Long chain 3-ketoacyl CoA thiolase(LCKAT)는 사립체의 내막에 결합하여 탄소 고리가 12-18개의 장쇄 탄소의 지방산을 촉매하는 trifunctional protein(TFP) 복합체의 한 부분이다²⁾. TFP 복합체는 세 가지 역할을 담당하는 효소로 이루어져 있으며 LCKAT 외의 다른 두 효소는 L-long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase(LCHAD)와 long-chain enoyl-CoA hydratase(LCEH)이다³⁾. TFP 복합체 효소의 결핍에 의하여 발생하는 증상은 다양하나 영아기에 저혈당과 기면, 심근증, 간기능 이상, 혼수 또는 돌발적인 사망은 보이는 경우부터 후기에 근육병이나 망막증을 보이는 경우에 이르기까지 환자에 따라서 다양하게 나타나게 된다⁴⁾.

저자는 자매의 영아기 사망의 가족력이 있는 영아에서 영아기에 급성 열성 질환으로 촉발된 급속한 의식저하를 보인 환아에서 간비대, 심근 비대의 소견을 보여 대사질환을 의심한 환아에서 유전자 검사상 LCKAT 효소의 변이로 진단되고 이후 L-carnitine 투여로 완전히 호전된 환아를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박○○, 여자, 6개월

주 소: 갑작스러운 의식저하

과거력: 만삭, 질식 분만, 출생 체중은 2.6 kg(3-10 percentile), 산전 진찰상 특이 소견은 없었으며 주산기에도 특별한 일은 없었음.

가족력: 부모는 비근친 관계의 특별한 질병이 없이 정상적인 사회생활을 하는 건강한 부모임. 두 자매 중 둘째로 첫째 아이인 언니가 10개월에 2-3일간의 감기 증상 후 갑작스런 의식저하로 타 병원에서 사망함. 당시 간이 늑골하연 아래 3 횡지 정도 만져졌다고 하며 라이 증후군을 의심하였다고 함.

병 력: 환아는 생후 3개월경부터 하루 6-7회 묽은 변을 계속 호소하여 MF-1, HA-21 등으로 특수 분유를 수유하였으나 별 효과 없었다. 생후 6개월 시 환아는 내원 13일 전부터 발열과 함께 객담을 동반하지 않는 기침이 시작되어 개인의원에서 감기로 치료를 받고 열이 떨어졌으나 내원 1일 전 다시 38.3℃의 발열과 함께 구토가 동반되면서 심하게 보채어 인근 병원 방문하여 하루 동안 항생제, phenobarbital, mannitol, dexamethasone, lactulose 치료하던 중 의식이 점차 기면의 상태를 보이고 입원 다음날 약 30분 동안 주로 우측 상지 강직성 운동 및 안구 상방 편위를 보이는 경련을 보였으며 경련 후 의식회복이 되지 않아 본원으로 전원되었다.

진찰 소견: 입원 당시 활력징후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박 186회/분, 체온 38.6℃, 호흡수 36회이었고, 진찰상 심장 및 폐의 청진 상에서는 특별한 이상이 없었으며 복부 진찰상 종괴는 만져지지 않았으나, 늑골하연으로 한 뼘 정도 만져지는 심한 간종대가 발

견되었다(Fig. 1).

검사 소견: 입원 당시 시행한 혈액 검사 결과 Hb 9.1 g/dL, WBC 20,480/mm³, platelet 674,000/mm³, 동맥혈 가스검사상 pH 7.43 PCO₂ 21.4, HCO₃ 14.4, PO₂ 104.1를 보였고, 혈청 암모니아 400 µg/dL, AST 512 IU/L, ALT 516 IU/L, total bilirubin 2.31 mg/dL, direct bilirubin 0.85 mg/dL, CK 3591 IU/L, CK-MB 239 IU/L로 상승되어 있었고 ketone body의 상승은 없었다. 혈청 카르니틴 검사(total carnitine 22.25 µmol/L(정상치, 45-91), free carnitine 6.0 µmol/L(정상치, 36-74), acylcarnitine 16.25 µmol/L(정상치, 6-23)에서 free carnitine이 매우 저하되어 있었다. 소변 중 유기산 검사(hypoketotic dicarboxylic aciduria(C6-C10 dicarboxylic acid and 3-hydroxy

C8-C12 dicarboxylic acid, prominent unsaturated species)) 및 혈장 중 free fatty acid fractionation 검사에서 C12, C14:1, C16:1, C16 free fatty acid가 증가하였으며, 탠덤 매스(MS/MS)로 시행한 acylcarnitine 검사에서는 C12:0 and C14:0 acylcarnitine이 증가하여 long chain fatty acid 대사이상의 질환을 확신하게 되었다. Brain MRI는 정상이었고, 복부 CT에서 심한 간종대를 볼 수 있었고(Fig. 2), 간생검에서 mixed type의 macro- and microvesicular fat droplets을 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 심초음파 검사상 구조적인 이상은 없었으며 심박출량 등 기능에도 문제는 없었으나 좌심실의 근육, 특히 후벽과 심실중격의 비대소견이 관찰되었다(Fig. 4).

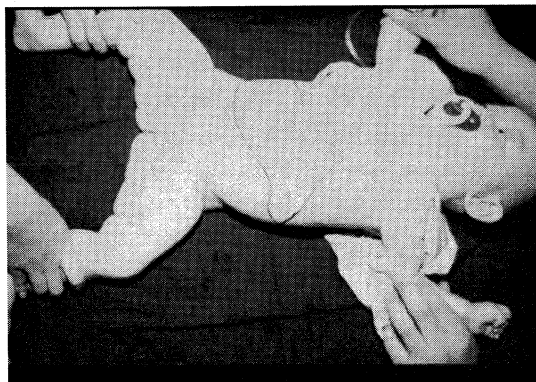


Fig. 1. Massive hepatomegaly which is palpable 1 palm beneath the subcostal margin.

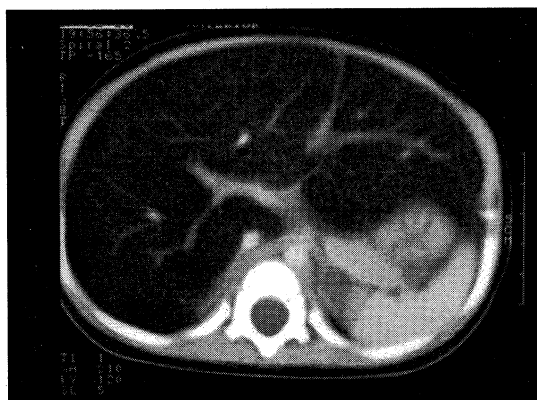


Fig. 2. Abdominal CT shows the diffuse enlarged liver with low density which is compatible with fatty liver.

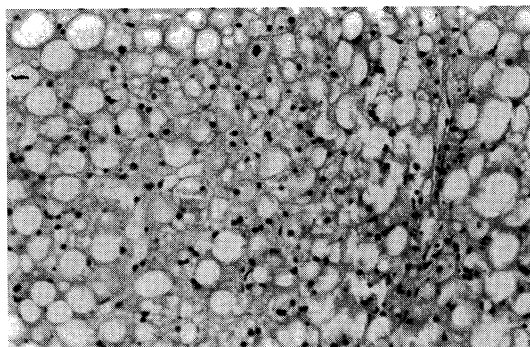


Fig. 3. Liver biopsy shows fatty liver with diffuse infiltration of macrovesicular or microvesicular fat droplets on the entire field(H & E, ×400).

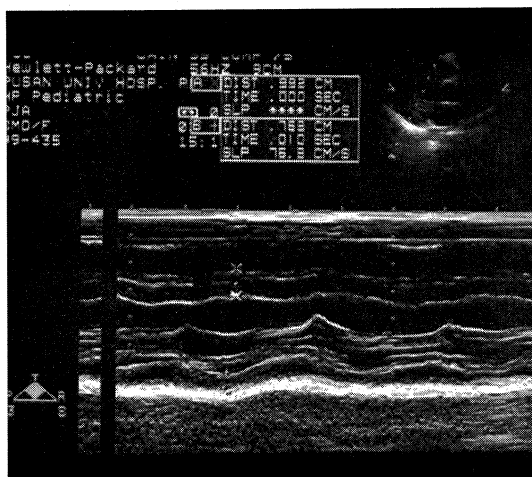


Fig. 4. Echocardiogram shows hypertrophy of the wall of left ventricle.

경 과 : 입원 당시 기면 상태가 되었고, 환아는 입원 후 2일 동안 세 차례 발열이 있었으나 이후 조절되었고, L-carnitine(660 mg/day)을 경구 복용하였으며 phenobarbital 유지 용량으로 치료하면서 sodium bicarbonate 보충하고 1/2 농도로 HA 특수분유로 수유를 실시하여 경련 발작이 중단되었으며 의식이 점차 회복(Glasgow coma scale : 4+2+4=10) 되면서 보챔이 줄고, 식이 및 활동이 증가되었고, 묽은 변의 횟수와 정도가 점차 호전되었다. 입원 23일 L-carnitine 치료를 잠시 중지하고 정확한 진단을 위해 금식 유발 시험(fasting provocation test)을 실시하였다. 환아는 금식 6시간 후 저혈당(27 mg/dL) 상태에서 경련 발작을 일으켰다. 혈중 암모니아(175 μ g/dL) 체크 후, 혈액 및 소변의 아미노산과 유기산 분석의 검체를 채취하여 다시 검사한 결과 초기검사 결과와 같은 결과를 보였다. 경련 발작 즉시 glucose 수액 요법을 실시하여 바로 의식이 회복되었고 이후 정상적인 활동을 보였다. 환아와 부모의 leukocyte DNA analysis를 실시하였다. VLCAD gene은 정상임이 확인되었고, trifunctional protein의 alpha-subunit의 20개 exon에 대한 PCR amplification에서는 정상을 보였으나 trifunctional protein의 beta-subunit에 위치하는 mitochondrial long chain 3-ketoacyl thiolase는 비정상적으로 나타나 이 효소의 결손증으로 확진되었다. 환아는 L-carnitine으로 계속 치료를 받으면서, 외래에서 추적 검사하였다. 치료 후 간은 2횡지로 작아졌으며 전신상태 양호하고 체중증가가 있었다. 최근의 경과를 보면 검사상 간비대, 심근비대가 완전히 호전되어, 이 환아는 현재 발병 4년 동안 추적관찰하고 있는 현재까지 아무런 문제가 없이 잘 크고 있으며, 이후 감기나 발열 시에도 비슷한 증상의 재발은 없었다. 셋째 자녀인 환아의 남동생은 임신시 산전 진단을 권유하였지만 부모가 원하지 않아 출생 후 바로 신생아 스크리닝으로 탄넬 메스를 실시하여 신생아기에 같은 질환으로 진단되었다. 환아의 동생은 증상이 나타나기 전부터 조기 치료를 시작하여 L-carnitine 복용을 하면서 간비대나 심근비대, hypoglycemic crisis와 같은 임상증상의 발현없이 잘 크고 있다.

고 찰

사립체의 베타 산화에 관여하는 효소는 최소한 두 가지의 기능적인 복합체로 이루어져 있다고 사료되고 있다. 하나는 막에 결합된 장쇄 지방산의 베타 산화를 담당하는 막성 효소계이며 다른 하나는 사립체의 기질 내에 용해된 상태로 존재하여 주로 중쇄와 단쇄 지방산을 분해하는 기질 효소계이다⁵⁾.

장쇄 지방산은 acyl-CoA dehydrogenase(LCAD)를 제외한 최종 3가지 대사 과정이 사립체 막에 부착된 trifunctional protein(TFP)의 long-chain enoyl-CoA hydratase(LCEH), long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase(LCHAD), long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase(LCKAT) 효소에 의해서 일어나게 된다⁵⁾. TFP는 염색체 2p23 위치에 존재하는 두 개의 핵 유전자에 의해 만들어지는 4개의 α -subunit와 4개의 β -subunit로 구성된 heterooctamer이다. LCHAD와 LCEH 기능은 α -subunit에 포함되어 있고 LCKAT 기능은 β -subunit에 포함되어 있다⁶⁾. TFP 결핍증의 경우에는 여러 부위의 변위가 발견되는데 반해서 isolated LCHAD 결핍증에서는 주로 1528 부위의 guanine-to-cytosine 변이에 의해서 나타난다^{1, 7)}.

사립체의 TFP 결핍에 의한 대사질환 중 가장 많이 보고되고 있는 것은 LCHAD 결핍증이다. 저자는 LCKAT 결핍증만 발생한 사람에서의 증례는 아직 발표된 바가 없어서 본 증례와 비교를 할 수가 없었다. 그러므로 장쇄지방산의 최종 단계에서의 대사 장애로서 에너지 대사의 장애와 장쇄지방산 축적에 의해서 비슷한 증상을 나타내리라고 생각되는 TFP 결핍증 환자와 LCHAD 결핍증 환자들과의 임상 증상의 비교를 하면서 본 증례를 고찰해 보고자 한다.

TFP 결핍증의 환자는 가벼운 형에서는 증상이 늦게 발현하는 경우도 있으나 대부분의 환자에서 신생아기나 영아기에 영아돌연사의 증상으로 나타나는 경우가 더 흔하다⁸⁻¹⁰⁾. LCHAD 결핍증은 영아기나 어린 소아기에 특징적으로 증상이 발현한다^{1, 11)}. TFP 결핍증에서는 주로 심근병과 신경 근병증의 증상이 나타나지만¹²⁾ 간병증이나 심장전도이상의 증상도 보고되고 있다^{4, 13)}. LCHAD 결핍증의 환자에서는 간병증과 저케톤성 저혈당, 근긴장 저하, 심근병, 망막증의 증상이

다양한 정도로 나타나게 되며 같은 유전자 변이를 보이는 환자들 사이에도 개인간의 차이를 보인다. 장기적인 신경발달이 양호했던 경우도 보고되고 있으나 초기 증상 발현시의 신경학적인 손상으로 인하여 신경학적 발달의 지연을 보이는 경우도 흔하다^{14, 15}. 특정한 homozygous G1528C 변이를 보인 13명의 환자를 보고한 핀란드인의 보고를 보면 어떤 환자는 전격성 질환으로 생후 2주만에 집중치료에도 불구하고 사망을 하였고, 한 환자는 수 차례의 저혈당 위기가 있었지만 14세가 되어서도 생존을 하였다¹¹. 일부의 환자에서는 진행성의 담즙정체성 간병증을 보인데 반해 다른 환자들에서는 반복적인 대사 부전을 보였다. 심지어는 한 형제 내에서도 임상증상의 차이를 보여서 한 남아 환자는 심한 근력 저하를 보인데 반해 그의 여형제는 심근병의 소견을 나타내었다. 같은 유전자 변이에 의해서도 이렇게 표현형의 차이를 보인 증례는 다른 저자들의 보고에서도 발견할 수 있다¹⁵. 이것은 감염이나 공복, 식이나 치료의 차이에 의해서 같은 유전형의 환자간에도 임상적인 차이를 보이리라고 생각된다.

임상적인 증상의 심한 정도의 차이뿐만 아니라 효소의 활성도도 같은 유전자 변이 환자 사이에 차이를 보인다^{11, 16}. LCHAD 결핍증에서는 TFP 복합 결핍증인 경우보다 LCKAT와 LCEH의 활성도의 저하는 심하지 않다^{6, 17}. 그러나 LCHAD 결핍증 환자 중 다수에서도 TFP 복합 결핍증 환자처럼 심한 임상 경과를 보인다^{6, 18}. 반면에 TFP 복합 결핍증 환자의 일부에서는 근육증상만 보이고 증상 발현도 서서히 나타나는 경우가 있으므로 배양된 피부의 섬유아세포의 효소기능의 저하가 임상증상의 심한 정도와 일치하지는 않음을 보여주고 있다¹⁷.

간기능의 이상은 사립체의 베타 산화 이상에서 나타날 수 있으나 담즙정체성의 간병증은 잘 나타나지 않는다¹⁹. 본 증례에서는 급성기 때는 경한 황달의 소견을 보였으나 상태의 호전에 따라 곧 정상화가 되었다. 심근병은 흔히 동반이 되며 임상 증상을 보이지는 않는 경우가 많으나 심초음파 검사상 대부분의 환자에서 발견을 할 수 있다^{20, 21}.

젖산혈증은 장쇄, 중쇄, 단쇄 지방산 베타 산화 이상증에서 다양하게 나타날 수 있으며 특히 급성 발작의 기간에 흔히 나타나게 된다^{17, 22, 23}. 소변의 유기산 검사는 특히 급성 발작기에 이상을 나타내며 LCHAD

결핍증에서는 특징적으로 탄소길이 6-14개의 3-hydroxydicarboxylic acid가 많이 소변으로 배설된다. 중쇄의 dicarboxylic acid는 자주 배설이 되지만 다른 종류의 베타 산화 결핍증과 감별하는데 별로 도움이 되지 않는다^{24, 25}.

LCHAD 결핍증 환자들에서 식이 요법을 시작한 후에 증상이 호전되어 소변에서의 유기산 배설이 정상화된 경우가 일부에서 보고되어 있는데 이 때에도 정신 지체나 간질 등의 합병증을 가지고 있는 경우도 있으나¹¹ 정상 기능과 발달을 보인 경우도 보고되었다^{19, 26, 27, 28}. 대부분의 환자에서는 2세 전에 사망을 하게 된다¹¹. 그러나 적극적인 공복의 예방과 식이 지방에 주의하면서 필수지방산의 결핍을 예방하고 일부 환자에서 중쇄 트리글리세라이드와 carnitine 보충으로 예후를 호전시키는데 도움이 되리라는 것을 시사하는 보고가 있다^{14, 29, 30}. 그러나 약물 치료에 있어서는 환자의 정도에 따라서 다양한 임상 경과를 보이기 때문에 일반적인 치료방침을 제시하기가 힘든데, 13명을 보고한 핀란드의 저자의 경험으로는 LCHAD 결핍증의 환자에 있어서는 carnitine의 투여로 특별한 호전을 발견할 수가 없다고 보고하고 있다¹¹. 급성 발작기에 정맥으로 포도당 주입을 하는 동시에 지방의 회피하는 치료로서도 모든 경우에 있어서 사망을 예방하지는 못하였다. 그러나 여러 보고를 참고할 때 TFP 결핍증이 의심되는 환자에서는 즉각적인 저지방, 고탄수화물 식사를 시작하고 급식의 상황을 회피하는 것이 현명하리라 생각된다. 장쇄지방산의 베타산화 대사 결핍증의 환자에서는 중쇄 트리글리세라이드의 대사는 가능하리라는 보고가 있으나¹⁶, carnitine의 역할과 함께 중쇄 트리글리세라이드를 식이요법으로 투여하는 것도 또한 좀 더 연구가 필요하리라 생각된다.

베타 산화 장애의 환자를 감별하는데 있어서 임상적인 증상의 차이로 여러 가지 베타 산화 장애의 질환과 호흡 연쇄 효소의 결핍증을 감별은 힘들다. 소변 유기산 분석이 호흡 연쇄 효소의 결핍증과의 감별에는 종종 도움을 받을 수가 있으나 유기산의 비정상적인 배설이 급성 발작기에 간헐적으로 나타나며 분석방법에 있어서도 아직 불충분한 면이 있으므로 쉽지는 않다. 혈청 카르니틴의 저하와 저혈당증은 호흡 연쇄 효소의 결핍증에서는 보기 힘든 증상이므로 이와는 감별에 유용한 소견이라고 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Bennett MJ, Rinaldo P, Strauss AW. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000;37:1-44.
- 2) Yang BZ, Heng HH, Ding JH, Roe CR. The genes for the alpha and beta subunits of the mitochondrial trifunctional protein are both located in the same region of human chromosome 2p23. *Genomics* 1996;37:141-3.
- 3) Uchida Y, Izai K, Orii T, Hashimoto T. Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. Purification and properties of enoyl-coenzyme A hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. *J Biol Chem* 1992;267:1034-41.
- 4) Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: A series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 1999;22:488-502.
- 5) Liang X, Le W, Zhang D, Schulz H. Impact of the intramitochondrial enzyme organization on fatty acid oxidation. *Biochem Soc Trans.* 2001;29(Pt 2):279-82.
- 6) Wanders RJA, Ijlst L, Poggi F, Bonnefont JP, Munnich A, Brivet M, et al. Human trifunctional protein deficiency: A new disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;188:1139-45.
- 7) Ijlst L, Ruitter JPN, Hoovers JMN, Jakobs ME, Wanders RJA. Common missense mutation G1528C in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency-characterization and expression of the mutant protein, mutation analysis on genomic DNA and chromosomal localization of the mitochondrial trifunctional protein alpha subunit gene. *J Clin Invest* 1996;98:1028-33.
- 8) Miyajima H, Orii KE, Shindo Y, Hashimoto T, Shinka T, Kuhara T, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency associated with recurrent myoglobinuria in adolescence. *Neurology* 1997;49:833-7.
- 9) Schaefer J, Jackson S, Dick DJ, Turnbull DM. Trifunctional enzyme deficiency: Adult presentation of an usually fatal -oxidation defect. *Ann Neurol* 1996;40:597-602.
- 10) Hintz SR, Matern D, Strauss A, Bennett MJ, Hoyme HE, Schelley S, et al. Early neonatal diagnosis of long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme a dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2002;75:120-7.
- 11) Tyni T, Palotie A, Viinikka L, Valanne L, Salo MK, von Dobeln U, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with G1528C mutation: clinical presentation of thirteen patients. *J Pediatr* 1997;130:67-76.
- 12) Ibdah J, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW. A fetal fatty acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723-31.
- 13) Bonnet D, Martin D, de Lonlay P, Villain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999;100:2248-53.
- 14) Morris AAM, Clayton PT, Surtees RAH, Leonard JV, Clinical outcomes in long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1997;131:938.
- 15) Ijlst L, Ushikubo S, Kamijo T, Hashimoto T, Ruitter JPN, de Klerk JBC, Wanders RJ. Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: High frequency of the G1528C mutation with no apparent correlation with the clinical phenotype. *J Inher Metab Dis* 1995;18:241-4.
- 16) Hagenfeldt L, Venizelos N, von Dobeln U. Clinical and biochemical presentation of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1995;18:245-8.
- 17) Jackson S, Kler RS, Bartlett K, Briggs H, Bindoff LA, Pourfarzam M, et al. Combined enzyme defect of mitochondrial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 1992;90:1219-25.
- 18) Brackett JC, Sims HF, Rinaldo P, Shapiro S, Powell CK, Bennett MJ, Strauss AW. Two subunit donor splice site mutations cause human trifunctional protein deficiency. *J Clin Invest* 1995;95:2076-82.
- 19) Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS, Hyams JS, et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;19:339-45.
- 20) Viinikka L, Karkkainen M, Linko P, Karkkainen J. Computer-assisted measurement of urinary organic acids by gas chromatography. *Clin Biochem Rev* 1993;14:304.
- 21) Aoyama T, Souri M, Ushikubo S, Kamijo T, Yamaguchi S, Kelley RI, et al. Purification of human very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2002;75:120-7.

- drogenase and characterization of its deficiency in seven patients. *J Clin Invest* 1995;95:2465-73.
- 22) Christodoulou J, Hoare J, Hammond J, Ching Ip W, Wilcken B. Neonatal onset of medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with confusing biochemical features. *J Pediatr* 1995;126:65-8.
- 23) Dawson DB, Waber L, Hale DE, Bennett MJ. Transient organic aciduria and persistent lactic acidemia in a patient with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1995;126:69-71.
- 24) Venizelos N, IJlst L, Wanders RJA, Hagenfeldt L. beta-oxidation enzymes in fibroblasts from patients with 3-hydroxydicarboxylic aciduria. *Pediatr Res* 1994;36:111-4.
- 25) Pollitt RJ, Losty H, Westwood A. 3-Hydroxydicarboxylic aciduria: a distinctive type of intermittent dicarboxylic aciduria of possible diagnostic significance. *J Inher Metab Dis* 1987;10:266.
- 26) Vici CD, Burlina AB, Bertini E, Bachmann C, Mazziotto MR, Zacchello F, et al. Progressive neuropathy and recurrent myoglobinuria in a child with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1991;118:744-6.
- 27) Moore R, Glasgow JF, Bingham MA, Dodge JA, Pollitt RJ, Olpin SE, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: diagnosis, plasma carnitine fractions and management in a further patient. *Eur J Pediatr* 1993;152:433-6.
- 28) von Döbeln U, Nyberg G, Hagenfeldt L. Symptoms and dietary management of 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase deficiency. VI. International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Milan, Italy, 1994.
- 29) Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000;71:182-189.
- 30) Schrijver-Wieling I, van Rens GHMB, Wittebol-Post D, Smeitink JAM, de Jager JP, de Klerk HBC, et al. Retinal dystrophy in long chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Br J Ophthalmol* 1997;81:291-4.