

신생아 젖산혈증으로 사망한 5명의 자녀를 지닌 Long-chain L-3-hydroxyacyl CoA Dehydrogenase(LCHAD) 결핍 가계

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

신영림·유한욱

서 론

Long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase(LCHAD) 결핍증의 특징은 저케톤성 저혈당과 근육긴장저하, 심장근육병, 간질환, 말초신경병증, 색소말막병증, 소변의 3-hydroxycarboxylic acid 다량 배설, 카르니틴 결핍증, 사립체의 삼작용 단백질(mitochondrial trifunctional protein)의 한 구성요소인 LCHAD의 감소된 활성도이다. LCHAD 결핍증은 1989년 Wanders 등¹⁾에 의해 처음 보고된 이후 임상적 양상과 진단 등에 많은 연구가 있어왔고 특히 최근에 이중질량 분광분석기에 의해 빠르고 쉽게 진단되어 많은 사례들이 보고되어지고 있다. 이에 저자들은 한 가계 내에서 5명의 환아가 심한 신생아 젖산혈증을 보이고 생후 1개월 미만에 사망한 증례를 경험하였고 유전자 분석을 통해 돌연변이를 발견하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 윤○현 아가 1, 생후 5일, 여아

윤○현 아가 2, 생후 5일, 여아

주 소: 가족력이 있는 유전성 신생아 젖산혈증 질환에 대해 이환 여부를 검사하고 관찰하기 위해

현병력: 재태 연령 31주 3일에 체외수정으로 이란성 쌍둥이들로 출생한 환아들로 가족력상 위의 남자 형제들 3명이 심한 신생아 젖산혈증으로 사망한 기왕력이 있어 환아들에 대한 대사 이상 질환 여부에 대하여 검사하고 관찰하기 위해 생후 4일째 본원으로 전원되었다.

과거력: 미숙아들로 제왕 절개술에 의해 출생하였고 출생시 체중은 환아 1은 1,640 g이었고 환아 2는 1,595 g이었으며 출생 당시 문제는 없었다. 그러나 출생후 환아들은 무호흡 및 빈호흡이 있으면서 산소포화도가 떨어져서 지속성 양압 호흡과 aminophylline 투여로 3일간 치료하였고 점차 호전되어 본원 내원 당시에는 호흡곤란은 없었다.

가족력: 환아의 산모는 33세로 건강하였고 임신 중 이상소견은 없었다. 환아들의 형제는 4남 2녀로 위의 남자형제 4명 중 둘째 아이만 현재 건강하게 살아 있고 첫째 아이는 생후 24시간만에 경구 섭취가 저하되면서 호흡 곤란이 심해져서 병원에 입원한 후 생후 11일만에 사망하였고 세 번째 아이는 생후 12시간만에 호흡곤란을 보이면서 심한 젖산혈증을 나타내며 생후 5일만에 사망하였다. 네 번째 아이는 생후 14시간경부터 호흡곤란이 오면서 젖산혈증이 심해지고 산혈증이 교정되지 않으면서 신장기능이 떨어지고 소변 배설도 되지 않아 본원으로 전원 되었고 본원에서도 과도하게 증가된 젖산 수치와 심한 산혈증이 교정되지 않고 경련이 동반되면서 심장과 신장 기능이 급격히 떨어지고 결국 뇌출혈과 뇌이탈로 생후 7일경에 사망하였다. 나중에 네 번째 환아의 소변 유기산 분석에서 lactate, 4-OH phenyllactate, pyruvate, 2-OH butyrate와 dicarboxylic acids가 증가된 것으로 보고되었다.

진찰 소견: 쌍둥이 두 환아들은 입원 당시 의식은 명료하였고 활발하였다. 활력 징후는 환아 1은 심박수 168회/분, 호흡수 48회/분, 체온은 36.6℃이었고 환아 2는 심박수 154회/분, 호흡수 68회/분, 체온은 37.0℃이었다. 내원시 환아 1은 체중은 1,522 g(25-50 백분위수)이었고 신장은 43 cm(50 백분위수), 두위는 29.6

cm(25-50 백분위수)이었고 환아 2는 체중은 1,462 g (10-25 백분위수)이었고 신장은 41.8 cm(25-50 백분위수), 두위는 27.7 cm(10-25 백분위수)이었다. 두 명의 환아 모두 대천문은 편평하였고 열려져 있었으며 두정부에 기형은 없었으며 흉부는 대칭적으로 팽창하였고 호흡음은 양쪽 폐야에서 대칭적으로 들렸고 나음이나 천명음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 간이나 비장 비대는 없었다. 신경학적 진찰에서 근 긴장도가 정상이었고 심부건반사도 정상이었으며 비정상적인 반사도 관찰되지 않았다.

검사 소견 :

환 아 1 : 말초 혈액 검사에서 혈색소 11.9 g/dL, 백혈구 4,900/mm³, 혈소판 346,000/mm³이었다. 동맥혈 가스 분석상 pH는 7.33이었고 bicarbonate는 17 mmEq/L이었다. AST와 ALT는 정상이었고 glucose 181 mg/dL이었으며 ammonia 102 umol/L(정상, 10-35), lactate 3.4 mmol/L(정상, 0.9-1.7)로 증가되어 있었다. Pyruvate는 0.7 mg/dL(정상, 0.3-0.7)이었고 CK는 18 U/L(정상, 50-250)이었다. 이중질량 분광분석기 검사에서 C16OH, C16OH/C16, C18:1OH, C18OH, C14와 C14OH가 유의하게 증가되었다(Fig. 1). 혈장 아미노산 분석과 소변 유기산 분석에서는 특이한 소견은 없었다. 뇌초음파 검사에서 1단계 뇌실내 출혈이 관찰되었다.

환 아 2 : 말초 혈액 검사에서 혈색소 14.6 g/dL, 백혈구 3,600/mm³, 혈소판 200,000/mm³이었다. 동맥혈 가스 분석상 pH는 7.39이었고 bicarbonate는 20 mmEq/L이었다. Glucose 94 mg/dL이었으며 ammonia 85 umol/L, lactate 4.4 mmol/L로 증가되어 있었

다. Pyruvate는 1.2 mg/dL이었다. 이중질량 분광분석기 검사에서는 환자 1과 똑같은 결과로 보고되었다(Fig. 1). 그리고 환자 1과 마찬가지로 혈장 아미노산 분석과 소변 유기산 분석에서는 특이한 소견은 없었다. 환자들은 모두 유전자 분석에서 HADHa(Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase α subunit) 유전자에서 IVS(+2) t>g 돌연변이가 동형접합자로 보였다. 섬유아세포로부터 RNA를 추출하여 RT-PCR과 염기 서열 분석을 한 결과 환자들에서 exon 16이 결실되었음이 관찰되어 LCHAD 결핍환자로 진단되었다(Fig. 2).

치료 및 경과 :

환아들은 생후 5일경부터 소량씩 미숙아분유를 먹기 시작하였고 점점 증량하여 열량은 140 kcal/kg로 탄수화물은 59%, 단백질 10%, 긴사슬 지방은 5%와 중성지방은 26%가 되도록 하루에 medium chain triglyceride(MCT) 식이 50 g과 탄수화물로 구성된 polyose 15 g을 섞어서 투여하였다. 환자들은 또한 생후 22일경부터 L-carnitine을 100/kg/day로 복용하였다. 식이도 잘 진행되며 체중 증가도 잘되고 있음에도 혈액검사상 lactate는 점점 증가되는 추세를 보였다. 그러다가 환아 2에서 생후 22일경부터 무호흡이 자주 나타나면서 24일째 되는 날부터 무호흡이 심하면서 의식이 저하되고 반응이 떨어져서 기관 삽관을 하고 인공호흡기 치료를 시작하였고 당시 나간 동맥혈가스 분석 결과에서 pH 6.9, bicarbonate 7 mmEq/L, anion gap이 29 mmol/L로 증가된 심한 대사성 산혈증 소견을 보이면서 lactate 16.7 mmol/L로 급격히 증가되어 있었다. 집중적인 치료에도 불구하고 대사성 산혈증이 교정되지 않고 지속되다가 점차 혈압도 떨어지면서 혼수 상태가 지속되었고 저혈당증(21

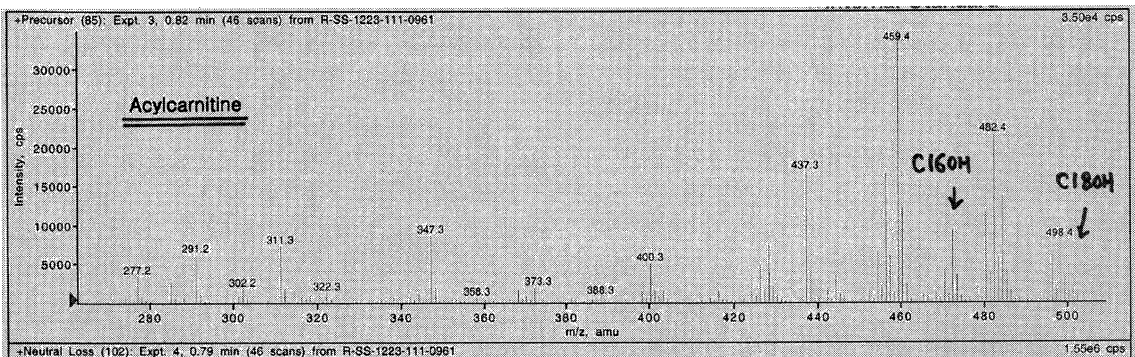


Fig. 1. Profiles of acylcarnitine by Tandem mass spectrometry from the patients with LCHAD deficiency.

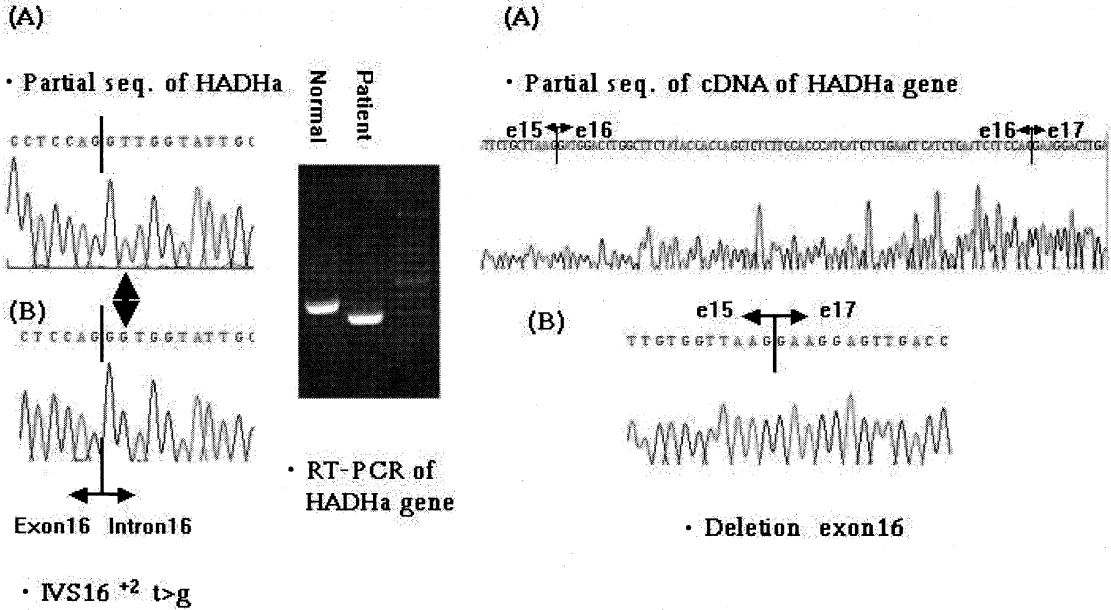


Fig. 2. Partial genomic DNA & cDNA of HADHa gene and RT-PCR of HADHa gene. (A) normal, (B) patient.

mg/dL), 고칼륨혈증(6.0 mEq/L), 저칼슘혈증(6.5 mg/dL), 고인산혈증(12.7 mg/dL)과 간효소치가 상승되고 (AST 637 IU/L, ALT 128 IU/L) 신기능이 감소되고 (BUN 2.7 mg/dL, Creatinine 1.0 mg/dL) lactate는 19.3 mmol/L로 상승되었으며 케톤은 혈액과 소변에서 측정되지 않았다. 결국 환자 2는 생후 26일경 사망하였다.

환자 1은 건강한 상태로 생후 37일째에 퇴원하였고 계속적으로 식이조절과 L-carnitine을 투여하고 지내다가 생후 48일경에 갑자기 식욕부진이 나타나면서 호흡곤란과 의식저하가 급격하게 진행되어 본원 응급실 도착 당시 의식은 없었고 혈압은 측정되지 않을 정도로 떨어져 있었고 호흡은 아주 약하게 쉬고 있는 상태로 바로 응급소생술을 시도하였으나 2시간 후에 사망하였다.

고 찰

LCHAD 효소는 사립체 내막에 있는 삼작용 단백질의 한 구성요소이다. 이 삼작용 단백질은 4개의 α -subunit과 4개의 β -subunit로 구성되며 3개의 활성도를 가지고 있는데 α -subunit에는 2-enoyl CoA hy-

dratase와 LCHAD를, β -subunit에는 long-chain 3-ketoacyl CoA thiolase의 활성을 나타낸다²⁾. LCHAD 활성도는 C12-C16 사슬 길이의 화합물이고 이 효소는 3-hydroxy group을 3-keto group으로 가역적 분해되는 과정과 수소 수용체인 adenine dinucleotide(NAD)의 생성을 촉진시킨다.

LCHAD 결핍증을 가진 환자들은 감염 등의 질환에 의해 출생 후 처음으로 오랜 기간 금식을 하는 경우에 전형적인 증상이 나타나서 발견되게 되는데 대개 3세 전에는 증상이 보이고 주로 1세 미만에 나타나는 경우가 많다. 한 보고³⁾에서는 증상 발현 시기가 평균 5.8개월이라고 하였고 본 증례에서와 같이 생후 7일 이내에 증상이 나타나서 사망한 경우도 보고되고 있다⁴⁾. 또한 영아급사중후군의 원인이 되기도 한다. 영아기나 유아기의 주요 증상은 저케톤성 저혈당과 심근육병, 저긴장, 간비대이다. 소아 후기에는 주로 근육통과 근력 약화를 동반한 횡문근 용해를 보이며 장기간 생존한 경우에는 망막변성과 말초신경병증을 보인다⁵⁻⁸⁾. 그 외에 심한 급성 전격성 담즙정체 간질환을 나타내거나^{9,10)} 심한 용혈성 빈혈이 동반된 경우도 있고⁹⁾ 부갑상선 기능 저하증을 보인 예¹¹⁾도 보고되었다. 환자들은 긴장저하와 운동 발달 지연을 보이고 경련과 뇌파 이상을 나

타내기도 하지만 지능은 정상이다. 말초 신경병증과 망막의 색소 침착 변성은 다른 지방산 산화 이상의 질환에서 볼 수 없는 LCHAD 결핍증의 특징적인 증상이다. 일부 환자들은 영아기에 치명적인 심근육 장애를 나타내기도 한다¹²⁾. 심장 청진상 약한 심음, 말발굽음이 관찰되며 심전도에서 좌심실비대 소견이 있고 심초음파에서 심장 확대와 수축력 감소가 나타나며 심장막액이 생기는 경우도 있다. 또한 운동으로 인한 근육통이나 횡문근 용해증 및 미오글로불린뇨⁵⁾가 나타나기도 한다.

또 특징적으로 LCHAD 결핍증을 가진 태아를 임신한 산모에서 급성 지방간을 관찰할 수 있는데 이 이형접합체인 엄마는 자간전증과 단백뇨, 고혈압과 상승된 간효소와 낮은 혈소판 수를 보이는 HELLP(hypertension, elevated liver enzymes, low platelets) 증후군과 임신성 급성 지방간 증상을 보이는 AFLP(acute fatty liver of pregnancy) 증후군이 나타난다^{13, 14)}. 이러한 증상은 long-chain acyl-CoA esters의 축적에 의해 생기는 것으로 생각되고 있다¹⁵⁾.

급성시기에 검사 결과를 보면 고암모니아혈증과 저혈당을 보이고 간효소치가 증가되어 Reye 증후군으로 오인할 수 있다. 그리고 creatine phosphokinase가 증가되고 요산도 증가된다. 간 기능 저하로 고빌리루빈혈증도 보인다. 젓산혈증도 나타나는데 본 증례의 경우처럼 치명적인 신생아 젓산혈증이 나타나기도 한다³⁾. 조직학적으로는 대부분 간, 근육과 심장에 지방소포와 지방대포가 축적되고 섬유화가 관찰된다. 간의 전자현미경 소견을 보면 사립체 기질의 응축과 능선공간의 확장을 보인다¹²⁾.

진단은 소변에서 다량의 3-hydroxydicarboxylic산이 검출되면 의심할 수 있다. 중요한 물질은 14개 이상의 탄소기를 가진 hydroxy acid이지만 medium-chain dicarboxylic과 3-hydroxydicarboxylic acid도 또한 검출된다. 혈장에서 acylcarnitine을 분석하면 C16:0, C18:1과 C18:2 등의 3-hydroxydicarboxylic 유도체들이 검출된다. 이들 중 어떤 것이라도 건강한 상태에서는 정상으로 나타난다. 최근에는 이중질량 분석기로 소량의 마른 혈액을 가지고 쉽게 혈장의 3-hydroxyacyl-carnitine의 축적을 측정하여 진단할 수 있다¹⁶⁾. 혈액과 소변 검체는 증상이 나타난 직후에 치료를 시작하기 전에 모아야 하며 이때의 검사 결과는

저혈당이 나타나면서 혈장의 유리지방산은 증가하나 케톤은 낮게 측정되는 소견을 보여준다. 그러나 이런 시기에 바로 검사한 자료가 없다면 조심스럽게 금식 검사를 통해 병을 진단해야 된다.

LCHAD 결핍증은 상염색체 열성 유전을 하며 사립체 안에 있는 LCHAD, 2-enoyl CoA hydratase와 3-oxoacyl CoA hydratase의 활성도를 가지고 있는 삼기능 단백질의 결함에 의해 생기는데 일부 환자들에서는 이 단백질의 3개의 모든 활성도가 결핍되어 나타나기도 하는데 대부분은 LCHAD의 활성도만 결핍되어 나타난다. 진단을 위해 림프구나 섬유아세포에서 C14:0과 C16:0의 산화과정을 분석하여 효소의 활성도를 측정할 수 있다. 대개 정상 10% 미만이며 일부 환자들은 활성도가 측정되지 않는 경우도 있다. 이형접합체인 보인자에서는 활성도가 절반 정도로 측정된다.

α 와 β subunit의 사립체 삼기능 단백질의 유전자는 2번 염색체의 p23 부위에 위치하고 있다. 현재 많은 유전적인 이상이 발견되고 있는데 이 중 가장 흔하게 발견되는 돌연변이로 α -subunit의 유전자에서 510 codon의 glutamate가 glutamine으로 바뀌는 G1528C 돌연변이가 알려졌다¹⁷⁾. IJlst 등^{18, 19)}은 LCAHD 결핍증에서 G1528C 돌연변이의 잦은 빈도를 보고하였고 LCHAD 결핍증 환자에서 이 돌연변이에 대해 1개의 대립유전자를 가지고 있는 경우가 약 87% 정도 된다고 보고하였다. 다른 돌연변이도 G1528C 돌연변이와 복합적으로 발견되었는데 733 codon의 leucine이 proline으로 변하는 T129C과 342 codon의 leucine이 proline으로 치환하는 T1025C 돌연변이가 알려졌다²⁰⁾. G1528C의 동중접합체도 보고되었는데 이 돌연변이를 가지고 있는 두 명의 아이들은 모두 영아기에 사망하는 심한 증상을 보였다⁸⁾. 또 삼기능 단백질 결핍질환에서 두 개의 α -subunit donor splice 위치의 돌연변이를 보고하기도 하였다²¹⁾. 본 증례에서 발견된 HADHa 유전자의 IVS(+2) t>g 돌연변이로 exon 16이 결실된 경우는 처음 보고하는 것이다. 이 가계 환자들의 심한 임상양상과 이 유전자 변이와의 연관관계가 있을 것으로 생각되어 진다. 지금까지 유전형과 임상 양상의 연관성에 대해 여러 관찰이 있었고 어느 정도 상관 관계가 있다고 하지만 개인간의 다양성이 나타나기도 한다¹⁰⁾.

정확한 진단은 배양된 피부 섬유아세포에서 효소

활성도가 감소된 것을 증명하거나 질병의 원인이 되는 돌연변이를 검출하는 것이다. 산전 진단은 acylcarnitine을 측정하거나 전체 베타 산화능력을 측정하거나 특별한 효소의 활성도를 측정하거나 양수나 용모막 세포에서 널리 알려진 돌연변이를 찾는 등의 방법으로 시행한다²²⁾.

급성 상태의 치료로 즉시 정맥으로 포도당을 주입해야 된다. 이것이 늦어지면 급사를 하거나 영구적인 뇌손상을 입게 된다. 충분한 포도당을 공급하여 인슐린 분비를 자극하고 간과 근육에서 지방산의 산화를 억제하고 지방조직의 지방 분해를 중단하는 것이 목적이다. 10% 포도당 용액을 10 mg/kg/분 이상의 속도로 주입하여 정상보다 높은 농도의 혈당을 유지해야 한다.

만성적인 치료는 LCHAD 결핍증 환자들은 장시간 급식을 피하여서 지방산이 에너지원으로 사용되는 상황을 피하도록 해야 한다. 잠자기 전에 환자들에서 탄수화물을 섭취하도록 하여 밤새 12시간 이상 금식하게 되는 것을 피하게 하며 감기 등의 질병들이 있는 경우 식욕이 감소될 수 있어 저혈당의 위험이 높아지므로 여분의 탄수화물을 소량이라도 자주 섭취하도록 한다. 신생아나 심근육 질환이 있거나 쇠약한 상태의 환자이면 연속적인 야간 위루관 영양 공급을 하는 것도 도움을 준다. 익히지 않은 날 옥수수 전분가루를 취침 전에 투여하여 서서히 포도당을 공급하도록 할 수도 있다.

또한 medium chain triglyceride(MCT)은 카르니틴 회로를 우회하여 사립체의 베타 산화의 중간부위에 직접적으로 나선형으로 들어가므로 카르니틴 회로나 긴사슬 베타 산화의 과정 중에 결함이 있는 경우에 에너지원으로 사용될 수 있다. 그러므로 MCT 식이는 LCHAD 결핍 환자들에게 dicarboxylic aciduria를 정상으로 향상시키고 혈장의 long-chain acyl carnitines도 정상으로 유지하게 한다²³⁾(Duran 1991). Gillingham 등²⁴⁾에 따르면 식이 요법은 급식을 피하고 긴사슬 지방산을 총열량의 10%로 유지하고 MCT 기름을 추가 열량으로 공급하는 것을 추천하였다. 영유아에서는 MCT 용량을 1-1.5 g/kg이나 총 열량의 10-15%가 적당하다고 하였다. 이때 필수지방산의 결핍을 초래할 수 있으므로 혈장 필수 지방산을 감시하면서 시행해야 한다.

이차적으로 카르니틴 결핍증을 초래하기 때문에 카

르니틴 농도가 감소된 경우에는 카르니틴을 투여하기도 하다. 그러나 최근에 카르니틴 사용에 대해서는 많은 논란이 있는데 문제점으로 long-chain acylcarnitine이 증상을 더 악화할 시킨다고도 하며¹⁰⁾ 심한 심장 부정맥을 일으킬 수 있다고 하였다¹⁵⁾.

그러나 식사나 다른 치료에도 불구하고 망막의 변화는 좋아지지 않고⁸⁾ 혈장 docosahexanoic acid(DHA)는 계속 낮게 유지된다. 망막의 변성은 신경과 망막의 발달에 중요한 DHA의 원료인 linoleic 산과 linolenic 산 같은 필수 지방산의 결핍에 의해서 생긴다고 가정되고 있다. DHA가 결핍된 원숭이에서 망막 변성을 관찰하였고²⁵⁾ 미숙아에서도 망막 장애가 생기는 것을 보고하였다²⁶⁾. 그리고 DHA를 투여한 후에 시력과 신경전도가 향상되었다는 보고도 있다^{24, 27)}.

예후를 보면 LCHAD 결핍증은 여러 치료에도 불구하고 사망률은 높고 반복적인 대사 장애가 26%에서 일어난다³⁾. 이것은 치료에도 불구하고 계속적으로 long-chain acyl CoA ester를 생성하기 때문으로 생각된다²⁴⁾. 그러나 예후의 차이는 식사의 구성에 따라 달라질 수 있다²⁴⁾. Tyni 등¹⁰⁾의 보고에서는 13명의 환자 중에서 1명을 제외하고 모두 사망하였고 이들의 경우는 본 증례와 같이 대부분의 환자들이 병원에서 치료하는 과정 중에 예상치 못한 심폐기능 정지로 사망한 경우가 3명이었고 1명에서는 집에서 영아 돌연사 양상으로 사망하였다. 또 다른 보고에서는 진단 후 3개월내에 38%에서 사망하였다³⁾. C. Thiel 등²⁸⁾은 생후 1일째 빈호흡을 증상으로 한 환자를 발견하였고 Hintz 등⁴⁾은 생후 2일경 호흡곤란과 섭취 저하로 내원하여 사망한 환자를 보고하였다. 또한 Carpenter 등²⁹⁾도 생후 2일만에 기면상태와 전혀 먹지 않는 양상을 보여 입원하여 바로 심한 산혈증과 고암모니아혈증을 동반한 심부전으로 사망한 환자를 보고하였다. 이렇게 어린 나이에 발병하고 사망률이 높은 이유를 심근육과 심장 박동에 영향을 주는 long-chain acyl-CoA esters가 쌓이고 케톤체와 adenosine triphosphate(ATP)를 긴사슬 지방산에서 합성해 내지 못하기 때문으로 설명하고 있다. 일부의 심한 임상양상을 보이는 경우에는 치료에도 반응이 없지만 일부의 경우에는 이른시기에 엄격한 식이 치료로 예후를 향상시킬 수 있으므로 산전검사 및 이종질량 분광분석기를 통한 신생아 선별검사로 환자를 빨리 구분해내어 바로 식이 치료를

시작하는 것이 예후에 영향을 줄 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Wanders RJA, Duran M, IJlst L, de Jager JP, van Gennip AH, Jakobs, C, et al. Sudden infant death and long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *Lancet* 1989;2:52-3.
- 2) Kamijo T, Aoyama T, Komiyama A, Hashimoto T. Structural analysis of cDNAs for subunits of human mitochondrial fatty acid β -oxidation trifunctional protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:818-25.
- 3) den Boer MEJ, Wanders RJA, Morris AAM, IJlst L, Heymans HSA, Wijburg FA. Long-chain 3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency: Clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002;109(1):99-104.
- 4) Hinz SR, Matern D, Strauss A, Bennett MJ, Hoyme E, 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.
- 5) Dionisi Vici C, Burlina AB, Bertini E, Bachmann C, Mazziotta MRM, Zacchello F, et al. Progressive neuropathy and recurrent myoglobinuria in a child with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1991;118:744-6.
- 6) Schaefer J, Jackson S, Dick DJ, Turnbull DM. Trifunctional enzyme deficiency: adult presentation of a usually fatal beta-oxidation defect. *Ann Neurol* 1996;40:597-602.
- 7) Pons R, Roig M, Riudor E, Ribes A, Briones P, Ortigosa L, et al. The clinical spectrum of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 1996;14:236-43.
- 8) Przyrembel H, Jakobs C, IJlst L, de Klerk J, Wanders R. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1991; 14:674-80.
- 9) Amirkham R, Timmons C, Brown K, Weinberger M, Bennett M. Clinical, biochemical, and morphologic investigations of a case of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:730-4.
- 10) Tyni T, Palotie A, Viinikka L, Valanne L, Salo MK, von Döbeln U, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with the G1528C mutation: clinical presentation of thirteen patients. *J Pediatr* 1997;130:67-76.
- 11) Tyni T, Rapola J, Palotie A, Pihko H. Hypoparathyroidism in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. *J Pediatr* 1997;131:766-8.
- 12) Rocchiccioli F, Wanders RJ, Aubourg P, Vianey-Liaud C, IJlst L, Fabre M, et al. Deficiency of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: a cause of lethal myopathy and cardiomyopathy in early childhood. *Pediatr Res* 1990;28(6):657-62.
- 13) Wilcken B, Leung K-C, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993;341:407-8.
- 14) Treem W, Shoup M, Hale D, Bennett M, Rinaldo P, Millington D, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2293-300.
- 15) Corr PB, Creer MH, Yamada KA, Sobel BE. Prophylaxis of early ventricular fibrillation by inhibition of acylcarnitine accumulation. *J Clin Invest* 1989;83:927-36.
- 16) Millington DS, Terada N, Chace DH, Chen YT, Ding JH, Kodo N, Roe CR. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of fatty acid oxidation disorders. *Prog Clin Biol Res* 1992;375: 339-54.
- 17) IJlst L, Wanders RJA, Ushikubo S, Kamijo T, Hashimoto T. Molecular basis of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of the major disease-causing mutation in the alpha-subunit of the mitochondrial trifunctional protein. *Biochim Biophys Acta* 1994;1215: 347-50.
- 18) 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.
- 19) IJlst L, Ushikubo S, Kamijo T, Hashimoto T, Ruitter JPN, de Klerk JBC, et al. 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.
- 20) Tserng KY, Jin SJ, Kerr DS, Hoppel CL. Urinary 3-hydroxydicarboxylic acids in pathophysiology of metabolic disorders with dicarboxylic aciduria.

- Metabolism 1991;40:676-82.
- 21) Brackett JC, Sims HF, Rinaldo P, Shapiro S, Powell CK, Bennett MJ, Strauss AW. Two α subunit donor splice site mutations cause human trifunctional protein deficiency. *J Clin Invest* 1995; 95:2076-82.
 - 22) Wanders RJA, KJlst L. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in leukocytes and chorionic villus fibroblasts: potential for pre- and postnatal diagnosis. *J Inher Metab Dis* 1992;15: 356-8.
 - 23) Duran M, Wanders RJ, de Jager JP, Dorland L, Bruinvis L, Ketting D, et al. 3-Hydroxydicarboxylic aciduria due to long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency associated with sudden neonatal death: protective effect of medium-chain triglyceride treatment. *Eur J Pediatr* 1991;150(3):190-5.
 - 24) Gillingham M, Van Calcar S, Ney D, Wolff J, Harding C. Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). A case report and survey. *J Inherit Metab Dis* 1999;22(2):123-31.
 - 25) Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luch S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4021-5.
 - 26) Uauy R, Hoffman DR, Birch EE, Birch DG, Jameson DM, Tyson J. Safety and efficacy of omega-3 fatty acids in the nutrition of very low birth weight infants: soy oil and marine oil supplementation of formula. *J Pediatr* 1994;124(4):612-20.
 - 27) Harding CO, Gillingham MB, van Calcar SC, Wolff JA, Verhoeve JN, Mills MD. Docosahexaenoic acid and retinal function in children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1999;22:276-80.
 - 28) Thiel C, Baudach S, Schnackenberg U, Vreken, P, Wanders RJA. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: neonatal manifestation at the first day of life presenting with tachypnoea. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:339-40.
 - 29) Carpenter KH, Wilcken B. Neonatal diagnosis of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and implications for newborn screening by tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:840-1.