

## 경련 발작으로 발현된 지발형 제Ⅱ형 글루타르산혈증

남상정, 이건준, 박원일, 배은주, 이경화, 이홍진  
한림대학교 의과대학 춘천성심병원 소아과학교실

≡ Abstract ≡

### Late Onset Glutaric Acidemia Type II Manifested as Afebrile Seizure

Nam Sang Jeong, MD., Lee Gun Joon, M.D., Park Won Il, M.D., Bae Eun Joo, M.D.,  
Lee Kyung Hwa, M.D. and Lee Hong Jin, M.D.  
Department of Pediatrics, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Glutaric acidemia (GA) type II is a very rare inherited disorder that have no accurate figure on its incidence. People with Glutaric acidemia type II have an enzyme that does not work properly. Two specific enzymes are associated with Glutaric acidemia type II: 1. Electron transfer flavoprotein (ETF), 2. ETF-ubiquinone oxidoreductase (ETF-QO). Both of these enzymes have similar functions in the body, and children with Glutaric acidemia type II may lack one or the other of these enzymes. They play an important role in breaking down fats and proteins, and help the body to produce energy. GA II clinically manifested as (1) neonatal onset with congenital anomalies (2) neonatal onset without anomalies, and (3) mild and/or later onset. The first two groups are sometimes said to have multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency-severe and the third to have multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency-mild. The course and age at presentation of later-onset glutaric acidemia type II is extremely variable, therefore it is difficult to diagnosis. We experienced one case of late onset form glutaric acidemia type II with afebrile status epilepticus-like convulsion.

## 서 론

제II형 글루타르산혈증은 임상적으로 저혈당과 대사성 산증을 특징으로 하며, 병리학적으로 간 실질 세포, 신 세뇨관 상피, 그리고 심장 근육의 지방 변성을 특징으로 하고, 생화학적으로는 전자(electron)를 Electron Transfer Flavoprotein (ETF)로 전달하는 효소에 의해 산화된 대사 산물의 축적을 특징으로 하는 질환이다. 대부분의 경우 ETF 또는 Electron Transfer Flavoprotein ubiquinone oxidoreductase (ETF-QO)의 결핍 때문이나, 일부의 경우에는 원인이 확실히 밝혀지지 않고 있다. 이 질환은 발병 시기와 증상의 심한 정도에 따라서 3 가지 경우로 분류하고 있다. 선천성 장애를 갖고 있으면서 신생아기에 증상이 발현된 경우 (neonatal onset with congenital anomalies), 선천성 장애를 갖지 않고 신생아기에 증상이 발현 된 경우 (neonatal onset without anomalies), 경한 형태의 지발형 (mild and/or late-onset)으로 분류된다. 첫 번째의 두 경우는 증상이 심한 경우이고 신생아기에 발병이 되며, 마지막 세 번째의 경우는 발병 연령이 다양하며 평소에는 증상이 없는 상태로 지내다가 어떤 원인에 의하여 대사 작용이 증가되면(hypercatabolic status) 갑작스럽게 심한 신경학적인 증상이 나타날 수 있다. 아직 국내에서는 이에 대한 보고가 없다. 저자들은 경련 발작으로 발현된 지발형의 제 II 형 글루타르산혈증 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 홍○○, 남자, 22개월

주 소 : 비열성경련

경련 양상 : 첫 번째 경련, 30분 정도 지속, 대 발작 형태

과거력 및 가족력 : 과거력에서 건강하게 잘 지내오던 환아이며 경련 등의 특이 병력은 없었으며, 내원 3일 전 자다가 침대에서 떨어진 적 있었으나 의식 소실 등의 증상은 보이지 않아 특별한 치료 없이 관찰 중이었으며, 내원 2일 전부터 기침, 가래, 콧물 등의 상기도 감염으로 개인 병원에서 치료를 받아오고 있었으며 이외에는 특이 소견 없었다.

현병력 : 응급실 내원 시 시행한 활력 징후에서 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 120회/분. 호흡수는 32회/분, 체온은 36.5°C였으며 청진 소견에서 호흡음은 깨끗하였고 라음은 청진되지 않았으며, 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 청진되지 않았다. 신경학적인 검사에서 대광 반사는 정상으로 반응하였고, 양측 동공의 크기는 같았으며, 경부 강직은 없었으며, 의식 회복 후 전반적으로 늘어진 양상을 보였으나 근력이나 운동 기능은 잘 유지되었고, 양측 상하지의 감각도 정상으로 유지되었다.

검사 소견 : 정맥혈 검사에서 pH 7.18, PCO<sub>2</sub> 43 mmHg, PO<sub>2</sub> 96 mmHg, BE -11.8 mmol/L로 대사성 산증을 보였으며, 이때 BST는 39 mg/dL, 말초혈액 검사에서 백혈구 수 23,400/uL, 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 773,000/mm<sup>3</sup>였으며, AST/ALT 65/19 IU/L, Serum Glucose 8 mg/dL, Ammonia 429 mmol/L, i-Ca : 1.12 mmol/L로, 혈청 암모니아 수치가 높게 나타나면서 혈당은 매우 감소된 양상을 보였다. 뇌척수액 검사에서 pH 7.5, S.G 1.004, RBC 0, WBC 0, Protein 19 mg/dL, Glucose 49 mg/dL의 소견

보였다. 뇌 자기공명영상에서 특별한 소견은 발견되지 않았다. 응급실에서 채취한 소변으로 유기산 검사를 실시하였고, 이후 병동에서 1차레 더 소변 검사를 시행하여, 퇴원 후 외래에서 12시간 금식 후 소변을 채취하여 유기산 검사를 시행하였으며, 모두 5 차례 시행한 검사 결과를 아래 도표(Table 1)에 정리하였다. 응급실에서 채취한 검체를 이용한 유기산 분석(04.08.30)은 매우 현저한 ketonuria와 함께 ethylmalonic acid와 2-hydroxyglutaric acid 및 isovaleryl glycine의 현저한 상승을 보여주고 있어 제II형 글루타르산혈증에 맞는 소견을 보였다. 환자는 입원 후 정맥 내로 포도당을 투여하면서 경련 발작이 멈추었고, 의식도 빠른 호전을 보였다. 제3병일에 채취한 소변으로 다시 시행한 유기산 분석의 결과는 모든 유기산들의 가벼운 증가만을 보여 이 결과만 본다면 비특이적인 상승일 뿐으로 보인다(04.09.01). 그러나 8일 후 자정 후 금식을 시킨 후의 검체의 분석의 결과는 처음의 분석과 비슷한 정도로 ethylmalonic, 2-hydroxyglutaric, 및 isovaleric acid의 상승을

보여주고 있었다. 현재 환자는 단백질 섭취량을 하루에 1.5 g/kg 이하로 제한 해 주는 식이 요법을 시행하고 있으며, 상기도 감염, 급성 위장관염, 고열 등의 hypercatabolic status가 의심될 때는 예방적인 정맥내 포도당 투여로 치료하고 있으며, 그 후 신경학적인 증상의 재발은 없는 상태를 유지하고 있다. 2005년 3월에 시행한 유기산 분석은 이러한 식이 요법을 시행하고 있는 상태에서의 검체로 분석한 것으로 거의 정상 상태를 보여주고 있다. 2005년 4월 6일의 검체는 자정 후 금식을 시행 한 후의 검체로 isovalerylglycine의 상승은 보이지 않으나 ethylmalonic acid와 2-hydroxyglutaric acid의 상승은 현저한 증가를 보이고 있다.

**치료 및 경과 :** 응급실에서 10% 포도당액으로 혈당을 교정하였으며, 입원 후 3일까지 활동성과 의식이 다소 감소한 양상 보여 mannitol을 3일 동안 사용하였다. 수액 치료는 응급실에서 혈당이 교정 된 이후부터서 5% 포도당액을 사용하면서 매일 혈당을 검사하였으나 정상 소견 보였

**Table 1.** Sequential results of Urine Organic Acid Analysis

Acid (기준치)	04.08.30.	04.09.01.	04.09.09.	05.03.25.	05.04.06.
Lactic (7-150)	145	232	132	155	174
3-OH-Butyric (0-15)	3987	21	17	23	31
3-OH-Isovaleric (2-20)	559	7	16	9	2
Ethylmalonic (1-20)	384	58	172	18	65
Acetoacetic (0-10)	2726	14	60	11	29
Glutaric (0-15)	201	3	12	3	68
Isobutyric glycine (0-1)	389	0	130	4	0
Mandelic (0-1)	8	38	96	1	0
2-OH-Glutaric (5-110)	2910	477	1431	292	935
Isovaleric glycine (0-2)	237	2	62	3	0

다. 입원 후 2일째 혈청 암모니아 검사에서 32 mmol/L로 정상 소견 보였다. 입원 후 6일째 되던 날 경과 관찰에서 호전되어 퇴원하였으며, 환자는 단백질 섭취량을 하루에 1.5 g/kg이하로 제한해 주는 식이 요법을 시행하고 있으며, 상기도 감염, 급성 위장관염, 고열 등의 hypercatabolic status가 의심될 때는 예방적인 정맥 내 포도당 투여로 치료하고 있으며, 그 후 신경학적인 증상의 재발은 없는 상태를 유지하고 있다.

## 고 찰

제II형 글루타르산혈증은 1976년 최초로 발병 보고되었으며<sup>1)</sup> 발생 빈도는 아직 잘 알려지지 않은 희귀성 상염색체 열성 유전을 하는 질환이다. 대부분의 환자에서 출생 후 첫 수 주내에 사망을 하며, 이는 multiple acyl CoA dehydrogenase 결핍 질환이라고도 불린다. 이 질환과 관련된 2 가지 특별한 효소가 있는데 electron transfer flavoproteins (ETFs)과 ETF-ubiquinone oxidoreductase (ETF-QO)이다. 포유동물 미토콘드리아 내에 electron transfer flavoproteins (ETFs)라는 단백질이 primary flavoprotein dehydrogenase와 terminal respiratory chain 사이에서 매개적인 전자 전달자로써의 작용을 담당하고 있다<sup>2-4)</sup>. 포유 동물 미토콘드리아 기질 내부에 존재하는 ETF는 전자 수용체의 역할을 함으로써 적어도 9개 flavoprotein dehydrogenases의 구실을 하며, 미토콘드리아 내막에 있는 ETF-ubiquinone oxidoreductase (ETF-QO)에 의해서 재산화되어 진다<sup>5-7)</sup>. 이러한 과정을 겪으면서 우리 몸의 에너지원인 지방과 단백질을 분해하여 에너지를

얻는다. 대부분의 경우는 ETF와 ETF-QO의 결핍으로 인하여 질병이 나타나지만, 어떤 경우에는 아직 원인을 잘 알 수 없는 경우가 있다.

임상 증상이 발현된 시기와 정도에 따라서 3군으로 분류되는데 (1) 선천성 기형을 갖고 있으면서 신생아기에 증상이 발현된 경우 (neonatal onset with congenital anomalies), (2) 선천성 기형을 갖지 않고 신생아기에 증상이 발현된 경우 (neonatal onset without anomalies), (3) 경한 형태의 늦게 증상이 발현된 경우 (mild and/or late-onset)로 분류할 수 있다<sup>8)</sup>. (1)과 (2)는 임상 증상이 심한 상태를 보이며, (3)은 증상이 경한 모습을 보인다.

선천성 장애를 갖고 있으면서 신생아기에 증상이 발현된 경우 (neonatal onset with congenital anomalies)에서 임상 증상은 종종 미숙아에서 많이 보이며, 출생 첫 24-48시간에 증상이 발현된다. 임상 증상으로는 근력 저하, 간비대, 심한 저혈당증, 그리고 대사성 산증을 주로 보이며, isovaleric acidemia때 나는 유사한 냄새를 갖는다. 어떤 환자에서는 만져질 정도로 커져있는 신장과, 이마가 높고(high forehead) 귀가 낮게 부착되어 있으며(low-set ears), 두눈먼거리증(hypertelorism), 그리고 얼굴 중앙부의 발육 부전증(hypoplastic midface) 등과 같은 얼굴 기형을 동반한다. 또한 전(前)복벽의 근육 결손, 외부성기 기형 등도 동반될 수 있으며, 대부분 환아는 출생 첫 주에 사망한다.<sup>9-13)</sup> 그러나 다른 환자에서는 신체 검사에서 이상 소견이 발견되지 않다 오직 부검 결과에서 신장 낭종이 관찰된 경우도 있다.<sup>14-16)</sup>

두 번째로 선천성 기형을 갖지 않는 신생아기에 증상이 발현된 경우 (neonatal onset without anomalies)에서의 일반적인 임상 양상은

근력 저하, 빈호흡과 대사성 산증, 간비대, 저혈당, 그리고 출생 후 수 일 내 (그러나 대부분에서는 출생 후 24시간 내)에 ‘발에서 나는 땀냄새 (sweaty feet)’ 등이다. 선천성 기형이 없이 신생아에서 증상이 발현된 경우는 선천성 기형이 있는 경우 보다 생존 기간은 더 길어 수 주에서 수 개월 동안 생존 가능하나 일반적으로 심한 심근병으로 사망한다. 어떤 환자에서는 저혈당의 증상과 함께 전형적인 Reye 유사 증후군처럼 발병한 경우도 있는데 이는 다소 생존 기간이 더 길다<sup>14-20)</sup>.

세 번째로 경한 늦게 발병한 경우 (mild and/or late onset) 임상 양상이나 발병 나이가 매우 다양하게 나타난다. 출생 7주에서 시작된 잦은 구토, 저혈당, 그리고 산증을 보였던 레가 보고되어 있으며<sup>21, 22)</sup>, 그리고 다른 경우에는는 나이가 소아기 동안 건강하게 지내오다 성인기에 발병되었으며, 임상 증상으로는 구토, 저혈당, 간 비대, 그리고 근위부 근병변 등을 보였다<sup>23)</sup>. 고열이나 상기도 감염 또는 급성 위장관염 등의 대사가 증가되는 시기에 증상을 보일 수 있다. 일반적인 검사 소견에서 심한 대사성 산증, 경증에서 중증 정도의 고암모니아 혈증 (일반적으로 <300 µg/dL), 케톤뇨 또는 케톤 혈증이 없는 심한 저혈당증 등이다. 혈청 간효소치(AST, ALT)가 상승하며, 프로트롬빈 시간과 부분적인 트롬보플라스틴 시간의 연장 등의 소견을 볼 수 있다. 혈청 내 젖산(Lactic acid)의 증가가 있을 수 있다.

영상 검사 소견으로는 흉부 방사선 사진에서 심장이 커져 있을 수 있고 심장 초음파 검사에서 심근 비대 소견을 볼 수 있다. 복부 초음파 또는 컴퓨터단층 촬영에서 신장에 낭종이 보일 수 있다. 출생 후 첫 수 개월 동안 두개골이 커

져있는 환자 2명에서 뇌 자기공명영상을 시행한 결과 측두엽의 형성부전증이 보였으며, glutaryl CoA dehydrogenase 결핍 소견이 함께 발견된 예가 있었다.<sup>24,25)</sup>

소변 유기산 분석에서 다양한 짧은 사슬의 휘발성 산 (즉 isovaleric, isobutyric, 2-methyl-butyrilic); glutaric, ethylmalonic, 3-hydroxyisovaleric, 2-hydroxy-glutaric, 5-hydroxyhexanoic, adipic, suberic, sebacic, 그리고 dodecanedionic acids: 그리고 isovalerylglycine, isobutyrylglycine, and 2-methylbutyrylglycine 등의 유기산이 높게 나타난다. 그러나 3-Hydroxybutyric과 acetoacetic acids는 검사에서 보이지 않거나 높지 않게 나타난다. 이러한 유기산은 소변에서 뿐만 아니라 혈청과 뇌척수액 검사에서도 높게 나타난다. 어떤 환자에서는 급성기 동안에 채취한 소변에서만 이상 소견이 관찰되기도 한다. 그러므로 환자가 증상을 보이는 급성기 때 소변 등 검체를 얻는 것이 중요하다. 특히 늦게 증상이 발현 (late-onset)되는 경우는 진단이 어렵다. 왜냐하면 임상 양상이 다양하게 나타나며, 검사 시료의 채취에서 급성기 때 소변을 채취하지 않은 경우가 많고, 임상 증상이 von Gierke's disease와 유사하여 진단에 혼돈을 일으키기 쉽다. 그러나 소변 유기산 검사에서 2-hydroxyglutaric aciduria가 있는 경우 진단에 아주 유용하게 도움이 된다. 본 환자의 경우 급성기의 검체에서는 전술한 바와 같이 심한 저혈당, 대사성 산증, 고암모니아혈증 등의 심한 이상 소견을 보였으나 입원 후 포도당을 정맥 투여하면서 시행한 검사에서는 정상 소견을 보였고, 추후 외래 추적 검사에서 자정 후 금식(midnight NPO)을 시킨 후에 시행한 요 유기산 분석에서 비정상 유기산의

분비가 증가되어 나타났던 경한 임상 양상을 보이는 지발성 형태(late-onset)의 글루타르산 혈증을 진단하게 되었다.

### 치 료

신생아기에 발생된 경우는 어떠한 치료에도 성공을 보이지 않고 대부분 치료 도중 성공을 보이지 않고 사망하였다. 그러나 증상이 경하고 늦게 발병된 경우 (mild and/or late onset) 대부분 대증 요법으로 저지방, 저단백질, 그리고 고탄수화물 식이를 하여 독성 물질의 체내 축적을 막아야 하며, 식습관도 소량씩 자주 먹어 심한 저혈당으로 빠지는 것을 예방하도록 한다. 경구로 리보플라빈 (riboflavin 100-300 mg/day)에 특히 효과를 보인 군이 있으며, 임신 중 리보플라빈 복용시 정상 신생아를 낳을 확률이 그렇지 않은 군보다 2 배가 높은 것으로 보고되고 있다<sup>26-29)</sup>.

### 요 약

제II형 글루타르산혈증은 발생 시기와 정도에 따라서 질병의 경과를 달리한다. 지발형의 경우 정상시에는 증상이 없고, 검사 소견도 정상 소견을 보이나 대사가 증가되는 hypercatabolic status에서는 저혈당, 대사성 산혈증, 고암모니아혈증 등이 나타나며, 다양한 신경학적인 증상들이 나타날 수 있다. 따라서 신경학적인 증상들이 있는 경우 기본적인 검사들을 시행해 보고, 위와 같은 소견들이 보이는 경우에는 소변의 유기산 분석을 통한 진단이 필요하다. 정맥내로 포도당이 투여되면 유기산 분석의 양상이 매우 빠른 속도로 정상화될 수 있으므로 정맥내로 포도당을 투여하기 전에 소변 검체를 채취하여 냉동

보관하는 것은 정확하고 빠른 진단을 위하여 필수적이라고 할 수 있다.

### References

- 1) Prazymembel H, Wendel U, Becker K, Bremer HJ, Bruinvis L, Ketting D, Wadman SK. Glutaric acidemia type II: Report on a previously undescribed metabolic disorder. Clin Chim Acta 1976;66:227.
- 2) Thorpe C. Electron transferring flavoproteins. In Muller F, editors. Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes vol 2. Boca Raton, CRC Press; 1922:471.
- 3) Arigoni F, Kaminski PA, Hennecke H, Elmerich C. Nucleotide sequence of the fix ABC region of Azorhizobium caulinudans ORS571: Similarity of the fixB product with eukaryotic flavoproteins, characterization of fixX and identification of nifW. Mol Gen Genet 1991;225:514.
- 4) Weidenhaupt M, Rossi P, Beck C, Fischer HM, Hennecke H. Two discrete sets of electron transfer flavoprotein genes: fixA, fixB, etfS and etfL. Archiv Microbiol 1996;165:169.
- 5) Ruzicka FJ, Beinert H. A new iron-sulfur flavoprotein of the respiratory chain: A component of the fatty acid beta-oxidation pathway. J Biol Chem 1977;252:8440.
- 6) Beckman JD, Frerman FE. Electron transfer flavoprotein ubiquinone oxidoreductase from pig liver: Molecular, catalytic and redox properties. Biochemistry 1985;24:3922.
- 7) Beckman JD, Frerman FE. Interaction of electron transfer flavoprotein and electron transfer flavoprotein ubiquinone

- oxidoreductase. *Biochemistry* 1985;24:3922.
- 8) Goodman SI, Freman FE: Glutaric acidemia type II (multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency). *J Inherit Metab Dis* 1984;7:S33.
  - 9) Sweetman L, Nyhan WL, Truner DA, Merritt TA, Singh M. Glutaric acidemia type II. *J Pediatr* 1980;96:1020.
  - 10) Lehnert W, Wendel U, Lindenmaier S, Behm N. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (Glutaric acidemia type II), congenital polycystic kidneys, and symmetric warty dysplasia of the cerebral cortex on two brothers: I. Clinical, metabolical, and biochemical findings. *Eur J Pediatr* 1982;139:56.
  - 11) Goodman SI, Reale M, Berlow S. Glutaric acidemia type II: A form with deleterious intrauterine effects. *J Pediatr* 1983;102:411.
  - 12) Harkin JC, Gill WL, Shapira E. Glutaric acidemia type II: Phenotype findings and ultrastructural studies of brain and kidney. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:399.
  - 13) Whitfield J, Hurst D, Bennett MJ, Sherwood WG, Hogg R, Gonsoulin W. Fetal polycystic kidney disease associated with glutaric acidemia type II: An inborn error of energy metabolism. *Am J Perinatol* 1996;13:131.
  - 14) Prazymembel H, Wendel U, Becker K, Bremer HJ, Bruinvis L, Ketting D, Wadman SK. Glutaric acidemia type II: Report on a previously undescribed metabolic disorder. *Clin Chim Acta* 1997;66:227.
  - 15) Sweetman L, Nyhan WL, Truner DA, Merritt TA, Singh M. Glutaric acidemia type II. *J Pediatr* 1980;96:1020.
  - 16) Goodman SI, McCabe ERB, Fennessey PV, Mace JW. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (Glutaric acidemia type II) with transient hypersarcosinemia and sarcosinuria: Possible inherited deficiency of an electron transfer flavoprotein. *Pediatr Res* 1980;14:12.
  - 17) Goodman SI, Stene DO, McCabe ERB, Norenberg MD, Shikes RH, Stumpf DA, Blackburn GK. Glutaric acidemia type II: Clinical, biochemical, and morphologic consideration. *J Pediatr* 1982;100:946.
  - 18) Niederwieser A, Stienmann B, Exner U, Neuheiser F, Redweik U, Wang M, Rampini S, et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (MADD) in a boy with nonketotic hypoglycemia, hepatomegaly, muscle hypotonia and cardiomyopathy: Detection of N-isovalerylglutamic acid and its monoamide. *Helv Paediatr Acta* 1983;38:9.
  - 19) Bennett MJ, Curnock DA, Engel PC, Shaw L, Gray RGF, Hull D, Patrick AD, et al. Glutaric acidemia type II: Biochemical investigation and treatment of a child diagnosed prenatally. *J Inherit Metab Dis* 1984;7:57.
  - 20) Mooy PD, Przyemebel H, Giesberg MAH, Scholte HR, Blem W, van Gelderen HH. Glutaric acidemia type II: Treatment with riboflavine, carnitine and insulin. *Eur J Pediatr* 1984;143:92.
  - 21) Tanaka K, Mantagos S, Genel M, Seashore MR, Billings BA, Baretz BH. New defect in fatty-acid metabolism with hypoglycemia and organic aciduria. *Lancet* 1977;2:986.
  - 22) Mantagos S, Genel M, Tanaka K. Ethylmalonic-adipic aciduria: In vivo and in

- vitro studies indicating deficiency of activities of multiple acyl-CoA dehydrogenases. *J Clin Invest* 1977;64:1580.
- 23) Dusheico G, Kew MC, Joffe BI, Lewin JR, Mantagos S, Tanaka K. Pecurrent hypoglycemia associated with glutaric acidemia type II in an adult. *N Engl J Med* 1979;301:1405.
- 24) Stockler S, Radner H, Felizitas K, Hauser A, Ebner F. Symmetric hypoplasia of the temporal cerebral lobes in an infant with glutaric acidemia type II (multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency). *J Pediatr* 1994;24:601.
- 25) Shevell MI, Didomenicantonio G, Sylvain M, Arnold DL, O'Gorman AM, Scriver CR. Glutaric Caidemia type II: Neuroimaging and spectroscopy evidence for a developmental encephalopathy. *Pediatr Neuro* 1995;12:350.
- 26) Green A, Marshall TG, Bennett MJ, Gray RGF, Pollitt RJ. Riboflavin responsive ethylmalonic-adipic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 1985;8:67.
- 27) Gregersen G, Wintzensen H, Kolvraa S, Christensen E, Christensen MF, Brandt NJ, Rasmussen K. C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Dicarboxylic aciduria: Investigations of a patient with riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Pediatr Res* 1982;16:861.
- 28) de Visser M, Scholte HR, Schutgens RBH, Bolhuijs PA, Luyt-Houwen IEM, Vaandrager-Verduin MHM, Veder HA, et al. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy and glutaric acidemia type II of early adult onset. *Neurology* 1986;36:367.
- 29) Harpey JP, Charpentier C, Coude M, Goodman SI, Darbois Y, Lefebvre G, Sebbah J: Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency occurring in pregnancy and caused by a defect in riboflavin metabolism in the mother. *J Pediatr* 1983;103:394.