

## 유아돌연사증후군과 유전성대사질환

덕성여자대학교 약학대학 생·의약분석실

윤 혜 란

### Sudden Infant Death Syndrome and Inborn Metabolic Disorders

Hye-Ran Yoon

Duksung Women's University, College of Pharmacy,  
Department of Biomedical & Analytical Chemistry, Seoul 132-714, Korea

Specific genetic conditions may lead to sudden unexpected deaths in infancy, such as inborn errors of fatty acid oxidation and genetic disorders of cardiac ion channels. The disease may present dramatically with severe hypoketotic hypoglycemia, Reye syndrome or sudden death, typically with a peak of frequency around 3-6 month, whilst neonatal sudden death is quite rare. When undetected, approximately 20-25% of infants will die or suffer permanent neurologic impairment as a consequence of the first acute metabolic decompensation. Meanwhile, the advent of newborn screening for metabolic diseases has revealed populations of patients with disorders of fatty acid oxidation (FAO), the most frequent of which is medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency. Without this screening, affected individuals would likely succumb to sudden infant death syndrome (SIDS). Here we describe an overview of sudden infant death syndrome and inherited metabolic disorder.

**Key words:** Sudden unexpected deaths in infancy, Sudden infant death syndrome, Fatty acid oxidation disorders, Inherited metabolic disease

### 서 론

SIDS로 보고된 유아 중 유전성 대사장애 질환이 어느 정도 차지하느냐에 대해서는 의견이 분분하여 5-27%<sup>1, 2)</sup>로 대략 보고되고 있으나, 유전성 대사장애 질환으로 인한 SIDS는 상당수 존재할 것으로 여겨진다. 특히 유전성 대사장애 질환의 급작스러운 병의 진행경과와 생후 첫해에 호발하는 돌연사는 SIDS로 오인될 소지가 상당히 많아 대사장애 질환이 아니라고 부인할 수도 없는 경우가 많다.

동양적 사고 및 특히 유교의 영향권 내에 있는 우리나라의 경우 SIDS로 사망하는 경우 부검하는 것이 법으로 정해져 있지 않아 정확한 사인을 규명하는 것이 현실적으로 불가능한 것으로 알고 있다. 유럽이나 미국의 몇몇 주에서는 SIDS사망의 경우 반드시 부검을 통하여 사인을 규명하도록 되어 있다. 이러한 법의 제정이면에는 유아학대나 약물 복용, 대사 장애 질환 등의 원인을 밝히려는 서구인의 노력을 볼 수 있다. 하지만 불행히도 이러한 경우라 하더라도 SIDS와 유전성 대사장애 질환을 연관시킬 수 있는 부검 전문가에게 맡겨지지 않는다면 사인이 SIDS인지 유전성 대사장애 질환인지 밝혀지기는 어렵다.

본 연구에서는 유아돌연사를 일으키는 유전성 대사 이상질환에 대하여 보고하고자 한다.

책임저자: 윤혜란, 서울시 도봉구 쌍문동 419  
덕성여자대학교 약학대학 생·의약분석실  
Tel: 02)901-8387, Fax: 02)901-8386  
E-mail: hyeran11@duksung.ac.kr

## 본 론

### 1. 유아돌연사와 유전성대사이상질환

여러 대사장애 질환 중 특히 당 대사와 같이 에너지 대사와 관련된 장애가 있는 경우, 사소한 감염에 의해서도 병은 급격히 악화된다. 이러한 질환으로는, glycogen storage disorders, gluconeogenic enzyme defects, fatty acid oxidation disorder (FAOD) 등이 있다. 1984년 이후 과연 여러 대사장애 질환 중에서도 지방산산화D가 SIDS의 주요원인이 되는가에 대한 많은 연구가 있었다. 지난 20여 년간 Sheffield 및 Bole et al과 Bennett et al 등이 이에 대한 연구를 시도하였다. 이들의 시도는: retrospective analysis of SIDS cases, prospective analysis of SIDS cases들에 적용되었고, 시료로는 소변, fibroblast 시료를 주로 사용하였으며, 최근에는 liver 조직과 bile을 이용한 후향적(retrospective), 전향적(prospective) 연구가 수행되었다. 이들의 대부분의 연구결과에서는, 북유럽의 백인에게서 호발하는 MCAD def가 SIDS 중 상당부분을 차지하는 것으로 보였으나 MCAD def 외의 지방산산화대사이상질환도 차지하는 것으로 보고되었다. Table 1에 나타난 것과 같이 대부분의 지방산산화대사이상질환은 SIDS의 원인이 된다.

1989년 메릴랜드주 NIH (National Institute of Health)의 National Institute of Child Health and Human Development에서는 SIDS의 원인을 밝히고 SIDS의 위험이 있는 유아에 대해 효과적인 치료 및 예

방법을 개발하고자 5년을 계획하고 project에 착수하였다<sup>3-6)</sup>. 이에 관련 전문가들은 20여 년간의 자료를 검토하여 SIDS를 다음과 같이 정의하였다. 유아돌연사 증후군(Sudden infant death syndrome)이란 평소에 지극히 건강하던 1세 이하의 유아가 갑자기 사망하여 철저한 부검 이후에도 사인이 규명되지 않는 경우라고 정의하였다. 여기서의 철저한 부검이란 1) 부검(autopsy) 2) 사망광경의 조사(investigating scene of death) 3) 가족력(number of history) 4) 독성물질 검출(toxicological detection)의 4가지 요소를 포함한다<sup>3-6)</sup>.

미국에서 매년 태어나는 5백만 명 중 7,000명의 어린 생명이 SIDS로 사망하는 것으로 보고되는데 이 빈도는 태어나는 7명중 1명이 SIDS에 해당할 만큼 높은 빈도이다<sup>3-6)</sup>. 하지만 유아돌연사는 법의학자나 해부병리학자에 의한 철저한 부검이후에도 사인을 규명하지 못하는 경우가 대부분이고, 사인은 SIDS라는 용어 뒤에 감추어져 버리고 만다. 20년 전만 해도 돌연사의 비율은 1,000명 중 2명 이상이었지만, 90년대에는 1,000명 중 1.3명으로 줄어들었고, 최근에는 점차로 돌연사의 비율이 감소하고 있는 추세이다. 유아돌연사로 인한 사망률의 감소는 이전보다 철저한 사후조사 및 부검횟수의 증가로 사인이 적절히 규명된 것이 부분적인 원인이 될 수 있다. 따라서 유아 돌연사의 사인 규명에 많은 연구자들이 관심을 가지는 것은 전혀 놀랄만한 일이 아니다. 많은 연구자들이 감염질환을 일으킬만한 시약, 독성학적, 대사성 혹은 역학적 요소, 환경적 요인, 그리고 수면 습관, 심폐기능과 같은 다양한 접근을 통해 SIDS의 발병의 요인을 검토하고 있다<sup>3-6)</sup>. 1994년 Bole et al과 Bennett et al의 그룹이 유아돌연사와 지방산 대사장애질환과의 밀접한 연관성에 대한 연구결과를 발표하였다. 지방산 대사장애질환은 비교적 새로이 발견된 질환의 하나임에도 불구하고 이 질환이 SIDS의 원인이 된다는 연구결과는 의학계의 관심을 불러 일으켰다. 두 연구그룹에서 확인된바와 같이 사인을 예전에는 SIDS로 규정되었던 환자들 중 상당수에서 지방산 대사장애 질환이 발견되었다. 따라서 최근의 관심사는 지방산 대사장애질환이 과연 유아돌연사 중 SIDS 유아

**Table 1. Inborn Errors of Metabolism and SIDS**

Disorders of amino acid metabolism
Biotinidase deficiency
Methylmalonic acidemia
3-hydroxy 3-methyl glutaryl-CoA lyase deficiency
Glutaryl acidemia type I
Disorder of energy metabolism
Fumarase deficiency
Mitochondrial respiratory chain defects
Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation

중 어느 정도를 차지하고 있느냐하는 것에 초점이 모아지고 있다.

지난 20여 년간은 과거 어느 때 보다는 임상 의학 분야에서 유전적 결함이 질환에 미치는 영향이 적지 않다는 인식이 고조된 때였다. 미국의 병원에 입원 중인 어린이의 6 내지 8%는 선천적 단일 유전자 결함으로 밝혀졌고, 앞으로 단일 유전자 결함은 소아과 환자의 주된 질환의 원인 또는 사망원인으로 곧 인식되어질 것이다<sup>7-17)</sup>. 현재까지는 종종 감염, 독극물이나 어린이 학대 등 여러 원인으로 분류된 임상적 소견으로 인해 지금까지는 유아돌연사증후군을 가진 환자의 빈도수가 다소 과소평가 되어 온 경향이 있다.

현재까지 알려진 단일 유전자 결함 중에서도 아미노산, 탄수화물, 지방산 대사의 유전성 대사이상은 특히 각별한 주목을 받고 있다. 과거 25년 동안에 밝혀진 것만해도 200여 종에 이르며, 이와 같이 임상적 표현형 및 생화학적 표현형에 대한 이해에도 많은 진보가 있었다. 대부분의 대사장애 질환은 출생 후 1년이 채 못되어 생명을 위협할 만큼의 급진적인 대사 이상 장애 증상(케톤증을 겸하거나 겸하지 않은 산증, 저혈당증, 고암모니아증 등)을 보인다. 이 질환에서는 최초의 발병시 급격히 악화되어 높은 치사율을 나타냄을 고려할 때, SIDS가 몇몇 아미노산이나 생체 내 에너지 대사에서의 유전성 결함과 관련지어볼 수 있다(Table 1). 이런 증상이 단독으로 나타난 경우, 다소 미약한 임상 증상으로 인해 진단이 지연되어서 마치 대사장애 질환이 SIDS의 심각하리만큼 큰 원인이 되지 않는 것 같이 여겨진 결과일 것이다.

한편 사후사인 조사로부터 혹은 같은 형제사이에서 지방산산화 장애로 확인된 경우가 지난 몇 년 사이에 급격히 증가되었다. 이를 근거로 해보면, 지방산산화 장애는 SIDS의 약 3-5%를 차지하고 있으며, SIDS의 정의를 출생 후 5년 이내에 돌연 사망한 어린이까지 확장시킨다면 이 비율은 훨씬 높아질 것이다. 지방산산화는 음식시기에 에너지 생산에 주요한 역할을 한다. 체내의 포도당이 고갈되면 지방산은 지방조직에서 간과 근육으로 이동하여 단계적으로 산화하여 최종 산물인 acetyl CoA로 산화된다. 25종 이상의 효소가 지방산

이 산화하는 복잡한 과정 중에 포함된다. 이들 개개 효소는 체내의 지속적인 에너지 공급에 꼭 필요하다. 세 포수준에서 보면, 긴 사슬의 지방산이 미토콘드리아에서 주로 대사된다.

## 2. 유아돌연사와 지방산대사이상질환

현재까지 27종의 지방산산화 장애가 알려져 있다. 이 중 최소한 12종은 유아초기에서 부터 초기아동기에서의 돌연사망의 원인이 된다고 볼 수 있다. 이들 중 특히 사망 직전까지의 성장과 발달이 지극히 정상이었던 경우를 SIDS<sup>2, 4)</sup>라고 일컫는다.

지방산산화 장애의 주된 증상으로는 금식시 심한 대사장애를 비롯한 저 케톤성 저혈당증 특히 지방산 의존형 조직인 간, 골격근이나 심장에 지방침윤으로 비정상적 기능을 보인다. 이들의 임상적 증상은 매우 다양하게 나타난다. 금식을 하는 경우, 지방산산화 장애로 케톤이 생성되지 못하고, 포도당은 고갈되어 이로 인한 저혈당증과 유독성 중간체들의 축적 등은 금식에 내성을 가지지 못한 환자에게 가장 강력한 치명적인 급성 증상들의 바탕이 되는 기전이다.

신생아기에 감염된 환자들의 상당부분에서 생후 48 시간 내에 저혈당증을 나타낸다. 환경이나 유전적 요소와의 조합에 따라 이 증상의 심각한 정도는 증상을 치료를 할 수 있는 특발성 양성 저혈당증(idiopathic benign hypoglycemia)에서 신생아의 돌연사망에까지 다양하다.

MCAD 결핍은 미토콘드리아의 지방산 베타 산화장애의 가장 흔한 질환으로 북유럽에서는 출생자의 10,000명에서 15,000명중 1명의 빈도로 나타난다. 이 질환의 특징은 구토, 무기력, 간기능 저하, 저혈당성 혼수로 나타난다. MCAD 결핍환자는 출생초기에 사망할 위험을 가진다. 처음 병발했을 경우에 30% 정도가 사망하며, 나머지의 경우는 반복되는 병발로 사망한다. 예측할 수는 없다하더라도 최초의 병발을 장기간의 금식을 피함으로써 예방할 수 있다.

병발 사이에는 대부분의 환자가 오랜 기간 동안의 무증상의 기간을 가지기도 한다. 몇몇은 전혀 아무런

증상이 없이 전 생애를 살아가기도 한다. 그러므로 증상이 없을 경우 MCAD 장애 환자를 진단하는 방법은 매우 조심을 요하게 된다. 따라서 증상이 없을 경우에도 대사를 확인할 수 있는 진단 방법을 Rinaldo 등이 개발했다. 이 방법은 노 중 n-hexanoylglycine, 3-phenyl propionylglycine, suberylglycine을 stable isotope dilution 분석을 통하여 정량적으로 검출하는 방법이다. 이에 상응하는 유리산은 지방산 대사시 생체로부터 분비되는 중간 대사물들이다. Phenylpropionic acid는 장내 박테리아에 의한 대사물의 최종 대사 산물이다. 신생아가 다량의 L-carnitine을 투약하지 않았다면 glycine과 포함된 acylglycine 확인을 위해 증상이 없는 환자인 경우라도 provocative test의 필요 없이 단회뇨 시료만으로도 출생후 바로 MCAD인지 확인할 수가 있다. 고위험군의 그룹에 속한다고 생각되는 2,651명 중 MCAD 장애 환자를 확인하기 위해 prospective application한 결과를 보여준다. 7명의 SIDS 환자와 5명의 질환으로 이환된 환자를 포함해 89명의 환자가 양성이었으며 모두 분자분석이나 효소분석으로 확인되었다. 이 신생아 그룹들은 가족력에 있어서 SIDS나 MCAD결핍환자에서 양성을 보였으므로 스크리닝하였다. 또한 12 명의 증상이 없는 환자도 본인자인 형제들 사이에서 확인되었다. 따라서 이방법의 적용은 증상이 없는 신생아시기에 조기발견으로 금식에 내성을 갖지 못하는 생명에 치명적인 질환으로부터 환자를 보호하는데 유용성이 있다.

MCAD유전자는 분자수준에서 클론되었고 시퀀스되었다<sup>7-17)</sup>. 유전자 변이 분석에서 MCAD cDNA의 985 위치에서 A가 G로 변이되었고, mutant alleles이 90% 존재하는 것으로 밝혀졌다. 이 변이의 homozygosity는 항상 특별한 haplotype과 연결되어 있다. 이 haplotype은 3개의 intragenic restriction fragment length polymorphism로 정의 된다. 비록 이 발견이 강한 founder effect를 제시하며 지금까지 분자적으로 결함이 확인된 모든 상염색체 열성 질환과 비교해 볼 때 단일유전자변이로 빈도가 높은 부정형으로 나타났다.

MCAD 변이의 특징은 진단이나 연구목적에 사용가능한 PCR-based method의 급격한 개발을 할 수 있

도록 하였다. MCAD 결핍과 SIDS사이의 연관성은 즉각적인 주의를 불러일으켰다. SIDS 환자 중 흔한 MCAD 변이의 빈도에 관한 몇몇 회고연구로부터 MCAD 결핍이 SIDS의 흔한 원인은 아닌 것으로 결론지었다. 이 결과에 대한 중요성에 대해서는 강력한 논쟁의 대상이 되었다. 몇몇 전향적 연구가 현재 진행 중이다. 현재 이 연구에서의 3가지 잠재적인 문제점이 야기되고 있다. 첫째, MCAD 결핍은 SIDS환자 중 스크리닝할 만한 가치가 있는 유일한 지방산 산화 장애라는 오류이다. 둘째, 지방산산화 장애환자 중 몇몇은 SIDS 연구그룹에서 postmortem에 포함시켜야할지 않을지에 대해 아직 미해결되어 있는 상태이다. 왜냐하면 그 경우 National Institute of Health and Human Development에 의해 소집된 전문가들에 의해 권고된 연령과 임상적 criteria를 만족시키지 못하기 때문이다. 예를 들면 간의 지방침착은 이러한 권고사항에 기초했을 때 SIDS로 진단되는 데서 제외된다. 대부분의 지방산 대사장애환자가 가지고 있는 이 증상이 제외됨으로써 SIDS의 원인으로 이 질환이 발생하는 빈도수는 자연히 줄어들게 된다. 북서유럽인 사이에서 주로 발생하는 MCAD 변이의 발현이라는 것은 집단 연구에서 민족, 종족이라는 면이 적절히 고려되지 않았다.

앞서 언급한 것처럼 지방산산화장애는 완화된 정도부터 매우 심한 간의 지방침착의 존재로부터 출발이 된다. 혈액이나 노 검사에서 거의 확실히 MCAD 결핍이나 다른 질환의 진단이 가능하더라도 사후진단은 흔히 무시되어왔다<sup>7-17)</sup>. 현재 대사질환연구에서 회고적 실험이 가능한 적절한 시료가 있다는 것은 매우 특이한 경우다. MCAD 결핍의 진단이 냉동 혹은 고정된 조직에서의 분자분석에서 확립될 수 있다하더라도 교체조직에서의 다른 종류의 지방산산화 장애를 위한 사후 검사는 분자수준에서는 용이하지 않다.

갑자기 예상치 못하고 사망한 유아나 어린이 간의 지방침착이 발견되는 대로 가능한 대사물의 생태학적인 평가가 있어야한다. 본 연구실에서 시도한 새로운 접근방법은 사후 지속적인 시료의 이용이 가능한 것으로서 간단한 시료처리로써 다양한 질환을 스크리닝하는 것에 목표를 두었다. 새로운 생화학적인 방법은 사

후의 냉동시료의 간 균질액으로부터 초원심분리를 통해 얻어진 펠렛의 메탄올 추출물로부터 GC-MS에 의해 C8-C20 지방산과 당을 분석하는 것이다. 이 방법으로 14명의 대조군과 100명의 무작위로 추출된 SIDS의 간 시료들이 지방산산화 장애임을 암시하는 결과를 나타내었다. 지방산산화 장애로 의심되는 시료에서는 간의 당 농도(0.2 umol/100 mg 단백질)가 현저히 감소하였고, C10- C16 불포화 지방산의 농도가 증가되었다.

현재 418명의 돌연사(>70% SIDS) 환자를 메릴랜드로부터 받아 시험하였는데 homozygote는 한명도 없었고 3명의 heterozygote가 발견되었다. 모집단의 연구가 계속적인 회고적 맹검시험으로 진행되고 있는데 이들에 대한 다른 정보는 현재 이용하지 못한다. 296명에 대한 환자에 대한 정보를 얻을 수 있었는데 SIDS 228명 이 중 38명은 우리가 생각하는 범주에서 비정상적이었다. 25명은 SIDS가 아닌 다른 사망원인의 그룹에서 양성으로 시험결과가 나왔다. 대부분의 사인은 감염과 관련된 것이었다. 총 47명(12%)이 당의 고갈상태를 보여주었다. 이 47명 중 5명은 C10:1-C16:1 지방산이 증가되었고 C10:1은 19명의 간에서 검출되었다. 이 결과는 MCAD 결핍환자와 Glutaric aciduria type I의 경우로 알려진 사후 간에서도 동일한 결과를 얻었다. 총 간 카르니틴 농도는 앞서 당의 고갈이 발견된 6명의 경우에 매우 낮았다. 앞서 카르니틴 transporter결핍을 가진 2 명의 환자에서도 간의 총 카르니틴의 농도가 매우 낮음을 알 수 있었다. 부검 보고서에서 발견된 증거와 다른 생화학적 분자 기법으로 확인이 현재 진행 중이다. 우리의 예비실험에서의 결과는 적어도 13명의 환자에게서 지방산산화 장애의 뚜렷한 증거를 보였으며, 지방산산화 장애는 SIDS에 제한되지 않는 한도 내에서 돌연사의 5%를 점유할 것이다.

그 외에도 cystic fibrosis와 alpha-1 antitrypsin disorder 가 SIDS의 원인으로 대두되고 있다.

## 결 론

돌연사의 희생자 중 지방산산화 장애의 사후진단은

생명에 위협을 주는 병적 상태와 치사상태의 위험을 가진 사람의 유전상당과 형제자매의 평가에 예방의 측면에서 매우 중요하다. 전형적인 SIDS의 범주를 만족시키지 못한 간에 따라서 신생아 초기에 갑작스런 확인되지 못한 사망의 잠재적인 원인으로서는 지방산 산화 대사 장애 및 기타 유전질환에 대한 주의를 환기시키는 것은 중요한 의미를 가진다. 유아초기의 원인 불명사로 진단된 환자의 경우라도 후향적 연구를 통하여 사후 원인질환을 발견하여 이의 예방을 위해 적극적인 프로토콜을 계획하고, 국내 유아돌연사의 실태조사의 필요성이 요구되는 시점이라고 본다.

## 참 고 문 헌

- 1) Bennett MJ, Variend S, Pollitt RJ. Screening siblings for inborn errors of fatty acid metabolism in families with a sudden infant death. *Lancet* 1986; ii :1470.
- 2) Harpey J-P, Allison F, Pollitt RJ, Variend S. Fatty acid oxidation defects as causes of unexpected death in infancy. In: *Fatty acid oxidation : Clinical, biochemical and molecular aspects*, New York: Alan R Liss Inc, 1990:349-54.
- 3) U.S. Bureau of the Census. *Statistical Abstract of the United States*, 1993 (113th edition) Washington, DC, pg 89, 1993,
- 4) Walker AM, McMillen C, Barnes D, et al(eds): *Secind SIDS International Conference and First SIDS Global STRategy Meeting*. Ithaca, NY, Perinatology press, 1993
- 5) Kathwinkle J, Brooks T, Mayerberg D: Positioning and SIDS: AAP atask force on infant positioning and SIDS. *Pediatrics* 1992;89:1120-6.
- 6) Guntheroth KG, Spires PS: Sleeping prone and the risk of sudden infant death syndrome. *JAMA* 1992; 267:2359-62
- 7) Disorders of fatty acid oxidation. Tein I. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1675-88.
- 8) Sudden unexpected infant death (SUDI) in a newborn due to medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency with an unusual severe genotype. Lovera C, Porta F, Caciotti A, Catarzi S, Cassanello M, Caruso U, Gallina MR, Morrone A, Spada M. *Ital J Pediatr* 2012;38:59.
- 9) Molecular diagnosis for a fatal case of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Hong Kong Chinese with a novel mutation: a preventable

- death by newborn screening. Siu WK, Mak CM, Siu SL, Siu TS, Pang CY, Lam CW, Kwong NS, Chan AY. *Diagn Mol Pathol* 2012;21(3):184-7.
- 10) Cell and gene therapy for genetic diseases: inherited disorders affecting the lung and those mimicking sudden infant death syndrome. Keeler AM, Flotte TR. *Hum Gene Ther* 2012;23:548-56.
  - 11) Acute fatty liver in pregnancy: revealing fetal fatty acid oxidation disorders. Lamireau D, Feghali H, Redonnet-Vernhet I, Mesli S, Carles D, Brissaud O. *Arch Pediatr* 2012;19:277-81.
  - 12) Tandem mass spectrometry findings at autopsy for detection of metabolic disease in infant deaths: postmortem changes and confounding factors. Pryce JW, Weber MA, Heales S, Malone M, Sebire NJ. *J Clin Pathol* 2011;64:1005-9.
  - 13) Neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency associated with Dandy-Walker syndrome and sudden death. Yahyaoui R, Espinosa MG, Gómez C, Dayaldasani A, Rueda I, Roldán A, Ugarte M, Lastra G, Pérez V. *Mol Genet Metab* 2011;104:414-6.
  - 14) Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: the importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening. Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R. *Mol Genet Metab* 2011;102:399-406.
  - 15) Genotype-phenotype correlations: sudden death in an infant with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Coughlin CR 2nd, Ficocioglu C. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S129-31.
  - 16) A neonatal death due to medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: utilization of the neonatal metabolic screen in a functional approach to sudden unexplained infant death. Manoukian AA, Ha CE, Seaver LH, Bhagavan NV. *Am J Forensic Med Pathol* 2009;30:284-6.
  - 17) Sudden unexpected neonatal death in the first week of life: autopsy findings from a specialist centre. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Brooke I, Malone M, Sebire NJ. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:398-404.