

Siklik Kusmaları Nedeniyle Sadece Kronik Gastrit Tanısıyla İzlenen “Geç Başlangıçlı Glutarik Asidüri Tip 2” Olgusu

A Case of “Late Onset Glutaric Aciduria Type 2” Who Followed up as Solely with Chronic Gastritis Because of Cyclic Vomitting

Özge BABA,^a
Gülay KARAGÜZEL,^b
Gülay KAYA,^c
Ayşenur ÖKTEN^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Endokrinoloji BD,
^cÇocuk Yoğun Bakım BD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 09.04.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 28.10.2014

*Bu olgu sunumu, Uluslararası Katılımlı
XII. Metabolik Hastalıkları ve
Beslenme Kongresi (1-4 Mayıs 2013,
Eskişehir)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özge BABA
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
ozgeozis@hotmail.com

ÖZET Glutarik asidüri tip 2, multipl açıl-koenzim A dehidrogenaz eksikliği veya etilmalonik-adipik asidüri olarak da bilinen amino asit ve yağ metabolizmasında bozukluk ile seyreden, otozomal resesif kalıtılan ve nadir görülen bir hastalıktır. Glutarik asidüri tip 2'nin geç başlangıçlı formu, “tip III” olarak da bilinir ve daha hafif seyirlidir, klinik bulguları değişken olmakla birlikte, metabolik asidoz, siklik kusma atakları, letarji, hepatomegali, miyopati, hipoglisemi ve kardiyak problemler görülebilir. İki yıldır karın ağrısı ve kusma ataklarıyla çeşitli merkezlere başvuru gastrit tanısı ile takip ve tedavi edilen 13 yaşındaki olgumuz “geç başlangıçlı glutarik asidüri tip 2” tanısı aldı. Gastrointestinal yakınmaları baskın olan hastamızın klinik tablosu ilginç bulunarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kusma; glutarik asidüri 2; asidoz; gastrit

ABSTRACT Glutaric aciduria type 2, also known as multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency or ethylmalonic-adipic aciduria with disorder of amino acid and fatty acid metabolism is a very rare autosomal recessive disorder. Glutaric aciduria type 2 late onset form also known as type III is milder and its clinical signs are variable. Metabolic acidosis, cyclic vomiting episodes, lethargy, hepatomegaly, myopathy, hypoglycemia and cardiac problems may occur. A 13-year-old patient who was admitted to different clinics many times with abdominal pain and vomiting episodes, was undergone medications for gastritis for two years. The diagnosis “glutaric aciduria type 2” was made to the patient who had gastrointestinal symptoms predominantly is found to be interesting and presented.

Key Words: Vomiting; glutaric aciduria 2; acidosis; gastritis

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2014;23(4):188-93

Glutarik asidüri tip 2 (GA2), multipl açıl-koenzim A dehidrogenaz eksikliği (MADD) veya etilmalonik-adipik asidüri olarak da bilinen mitokondriyal zincirde yer alan elektron transport flavoprotein (ETF) ve elektron transport flavoprotein dehidrogenaz (ETFDH) ile ilgili defektlerin neden olduğu amino asit ve yağ metabolizmasında bozukluk ile seyreder. Otozomal resesif olarak kalıtılır ve oldukça nadir görülür.¹ Yağ asitlerini primer enerji kaynağı olarak kullanan dokularda (miyokard, renal tübüler epitelyumu ve karaciğer parankim hücreleri) yağlı dejenerasyonla seyreder ve birden fazla sistemi tutar.²

Glutarik asidüri tip 1 ise lizin, hidrosilizin ve triptofanın metabolizmasında rol oynayan riboflavin bağlı glutaril koA dehidrogenaz eksikliğinde

görüldür. Diğer organik asidemilerin aksine nadiren yenidoğan döneminde belirti verir. Etkilenmiş çocuklar genellikle 6-18. aylarda tipik olarak ketoasidoz, hiperamonyemi, hipoglisemi ve ensefalopati tablosunda başvururlar. Manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) mikroensefalik makrosefali, frontotemporal atrofi, bilateral striatum nekrozu, küçük bazal ganglion, temporal lobların ön kısmında serebrospinal sıvı artışı görülebilir. Tanı idrar organik asit profilinde 3-hidroksiglutarik asit, dikarboksilik asitler görülür. Plazmada glutarilkarbitin (C5D5) konsantrasyonu artar ve karnitin düzeyi düşer.³

GA2'nin üç tipi vardır; tip I ve tip II yenidoğan döneminde bulgu verir. Tip I, neonatal başlangıçlı ağır formudur; hipoglisemi, hiperamonyemi ve metabolik asidoz ile akut dekompanasyon tablosunda seyredir.⁴ Hastalığın bu formunda hipertelorizm, geniş alın, düşük kulak, hipoplastik yüz, nöronal migrasyon anomalisi, serebral disgenezi, girus oluşumu anomalisi, gastrointestinal sistem anomalileri, renal kistik displazi, konjenital kalp hastalığı, karın duvarı kaslarında defektler ve dış genitelya anomalileri gibi birçok konjenital anomali bildirilmiştir. Tip II'nin belirtileri de yenidoğan döneminde başlamakla birlikte, konjenital anomali eşlik etmediğinden tip I kadar ağır seyretmez ve yaşam süresi daha uzundur. Geç başlangıçlı form "tip III" olarak da adlandırılır ve daha hafif seyridir. Geç başlangıçlı GA2'nin klinik bulguları değişken olmakla birlikte, genellikle metabolik stresle ortaya

çıkan; tekrarlayan kusma atakları, hipoglisemi, hepatomegali, letarji, kas güçsüzlüğü ve metabolik asidoz epizodları ile karakterizedir.⁵⁻⁹

Çalışmamızda, daha önce pek çok kez karın ağrısı ve kusma ataklarıyla çeşitli merkezlere başvurmuş ve "gastrit" tanısıyla tedavi verilerek izlenen bir "geç başlangıçlı GA2" olgusu ilginç bulunarak sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On üç yaşındaki kız hasta, üç gün önce başlayan şiddetli kusma, karın ağrısı ve uyku hali nedeniyle götürüldüğü doktor tarafından kliniğimize sevk edildi. Öyküsünde; son iki yıldır karın ağrısı, kusma ve bilinç bulanıklığı yakınmalarıyla sekiz kez farklı merkeze başvurduğu, üç kez endoskopi yapıldığı ve gastrit tanısı ile takip ve tedavi edildiği öğrenildi. Bu başvuruları esnasında ulaşabildiğimiz klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Anne ile baba arasında akrabalık yoktu ve ailede herhangi bir metabolik hastalık öyküsü tanımlanmıyordu. Fizik bakışında; ateş 36,3°C, nabız 128/dk, solunum sayısı 36/dk, kan basıncı 100/45 mmHg, genel durumu kötü, bilinci kapalı ve asidotik solunumu mevcuttu. Vücut ağırlığı 45 kg (25 persentil), boyu 156 cm (25-50 persentil), turgor ve tonus azalmış, göz küreleri çökük, batında hassasiyeti mevcut olup, defans ve rebaund yoktu, organomegali saptanmadı. Ağrılı uyarılara fleksiyon yanıtı olan hastanın Glasgow koma skoru sekiz idi.

TABLO 1: Olgumuzun farklı tarihlerdeki klinik ve biyokimyasal bulguları.

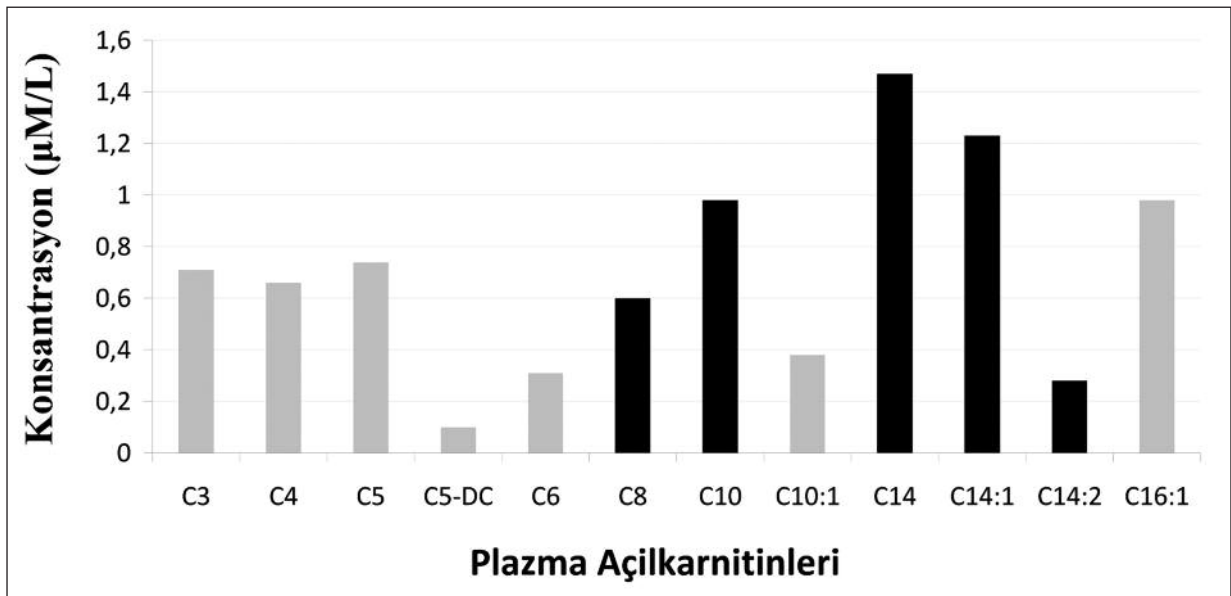
Bulgular	10 yaş (2. atak)	12,3 yaş (5. atak)	12,6 yaş (6. atak)	13 yaş (7. atak)	15 yaş (8. atak)
Karın ağrısı	Var	Var	Var	Var	Var
Kusma atağı	Var	Var	Var	Var	Var
Bilinç durumu	Açık	Letarjik	Açık	Letarjik	Letarjik
pH/HCO ₃ (mmol/L)	7,36/19,3	7,02/5,9	7,22/11,3	7,20/11,9	7,16/11
Hemoglobin (g/dL)/Beyaz küre (mm ³)	12/5600	11,9/16,30	13,8/3200	13,1/9800	11,8/4500
Glukoz (mg/dL)	62	68	63	61	48
BUN/Kreatin (mg/dL)	14/0,7	62/1,8	16/0,9	17,2/1,03	16/0,69
Amonyak (µmol/L)	-	157	92	98	101
Laktat (umol/L)	-	<4,5	9,5	10,2	2,18
İdrar dansite/keton	1019/pozitif	1010/pozitif	1010/negatif	>1030/pozitif	1026/pozitif
Abdominal ultrasonografi	Normal	Hepatomegali	Fokal hepatik yağlanma	Normal	Normal

Laboratuvar incelemesinde; arteriyel kan pH 7,02, PaCO₂ 10,2 mmHg, bikarbonat 5,9 mmol/L, baz açığı -26,7 mmol/L, amonyak 157 µmol/L (N: 16-53), laktat <4,5 µmol/L, hemogloblin 11,9 g/dL, beyaz küre 16 300/mm³, trombosit 143 000/mm³, periferik yaymasında %50 polimorfonükleer lökosit, %45 lenfosit, %5 monosit vardı. Serum glukoz 69 mg/dL, üre azotu 62 mg/dL, kreatinin 1,8 mg/dL (N: 0,67-1,17), ürik asit 19,2 mg/dL (N: 2,6-7,2), kreatin kinaz (CK) 1.089 U/L (N: 20-200), aminotransferazlar, elektrolitler, kanama ve pıhtılaşma testleri normaldi. İdrar incelemesinde; pH 5,5, dansite 1010, keton pozitif, glukoz, nitrit ve protein negatif idi. Prerenal böbrek yetmezliği ile uyumlu bulguları olan hastanın idrar toksikoloji paneli negatifti. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Beyin omurilik sıvısında glukoz 85 mg/dL, protein 65 mg/dL (N: 15-45) idi. Mikroskopik incelemede 22 lenfosit/mm³ saptanıp viral ensefalit düşünülerek intravenöz asiklovir tedavisi başlandı. Elektroensefalografisi normal olarak raporlandı. Abdomen ultrasonografisinde; karaciğer transvertikal uzunluğu 175 mm (hepatomegali) ve parankim ekosu homojen olarak rapor edildi.

Karın ağrılarıyla eş zamanlı bakılan serum fibrinojen düzeyi 484 mg/dL (N: 200-400) ol-

makla birlikte, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi yüksek değildi. Ailevi akdeniz ateşi gen analizinde klinik tabloyu açıklamayan R202Q (p.Arg202Gln) heterozigot gen değişimi saptandı.

Hastanın öyküsünden ve tüm laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinden metabolik hastalık olabileceği düşünülerek gönderilen tandem mass (MS/MS) çalışmasında C8 oktanoilkarnitin, C10 dekanoilkarnitin, C14 miyristoilkarnitin, C14:1 tetradekenoilkarnitin, C14:2 tetradekadienoilkarnitin düzeyleri yüksek; C5 isovalerilkarnitin, C10:1 dekenoilkarnitin, C16:1 palmitoleilkarnitin, C18:1 oleilkarnitin normalin üst sınırında saptandı (Şekil 1). Serbest karnitin düzeyi 7,44 µM/L (N: 8,6-90,0) idi. Eş zamanlı GC/MS (gaz kromatografi-kütle spektrometri) idrar organik asit taramasında glutarik asit atılımı artmış, ayrıca 3-hidroksibutirik asit, asetoasetik asit ve adipik asit atılımının olduğu görüldü. Bu bulgularla hasta pediatrik metabolizma bölümü olan bir kliniğe yönlendirildi. İki yıl sonra benzer klinik tablo ile başvuran hastanın metabolizma bölümüne sosyal nedenlerle gidemediği öğrenildi. Tekrarlanan tandem mass çalışmasında C5 isovalerilkarnitin, C10 dekanoilkarnitin, ve C14:1 tetradekenoilkarnitin



ŞEKİL 1: Olgunun C3-C16 arası plazma açilkarnitin profili (artmış açilkarnitinler koyu renkli boyanmıştır. C8 oktanoilkarnitin, C10 dekanoilkarnitin, C14 miyristoilkarnitin, C14:1 tetradekenoilkarnitin, C14:2 tetradekadienoilkarnitin düzeyleri yüksek; C5 isovalerilkarnitin, C10:1 dekenoilkarnitin, C16:1 palmitoleilkarnitin normalin üst sınırındadır.)

düzeyleri normalin üst sınırında, serbest karnitin düşük (5,99 $\mu\text{M/L}$) saptandı. İdrar organik asit taramasında; etilmalonik asit ve dikarboksilik asitler (adipik, suberik ve 3-hidroksisebasik asit)'in artışı gözlemlendi. Miyopati açısından yapılan elektromiyografi (EMG) normal saptandı. Tüm klinik ve laboratuvar bulgularıyla yeniden değerlendirilen hastaya “geç başlangıçlı GA2” tanısı konularak riboflavin ve karnitin tedavileri başlandı, gastrit tedavisi kesildi.

GA2 tanısı almış hastaların çoğunda ketonüri gözlenmediğinden olgumuzda ketonüri olması ilginçtir. Riboflavin ve karnitin tedavisi ile hastamızın son 20 aydır herhangi bir yakınması ve atağı olmamıştır.

TARTIŞMA

GA2, mitokondriyal matrikste yerleşmiş ETF ve ETFDH'nin eksikliğine bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli nadir bir metabolik hastalıktır. GA2 ilk kez 1976 yılında bir hastada neonatal asidozis, hipoglisemi ve terli ayak kokusu ile rapor edilmiştir.¹⁰ Daha sonra hastalığın üç klinik formu tanımlanmıştır. GA2'nin “geç başlangıçlı hafif formu (tip III)”nda klinik tablo değişken olmakla birlikte, tekrarlayan hipoglisemi, metabolik asidoz, letarji ve kusma atakları olabilir ve organik asidüri yalnızca atak sırasında saptanabilir.¹⁰⁻¹²

Glutarik asidüri tip 1, süt çocuğu döneminde klinik bulgularla tanı konulan kraniyal MRG ve bilgisayarlı tomografi görüntülemelerde frontotemporal atrofi ile geniş bir silvian fissür, küçük bazal ganglion, beyaz cevherde anormal sinyaller, temporal lob ön kısımlarında serebrospinal sıvıda artış gibi tipik bulgularla seyreden bir hastalıktır.¹³⁻¹⁵ Asemptomatik vakalarda bile MRG'de erken bulgu olarak frontotemporal atrofi saptanabilir.¹⁶ Hastamızda süt çocukluğu gibi erken dönemde klinik bir belirti yoktu. Ayrıca kraniyal MRG'de anomali de saptanmadı. Kraniyal MRG normal olduğundan hastamızda glutarik asidüri tip 1 geç formu düşünülmemiştir.

Terli ayak kokusu glutarik asidüri tip 1 ve tip 2'nin erken başlangıçlı formlarında görülmektedir. GA2'nin geç başlangıçlı formu ise 30-40'lı yaşlara kadar tamamen asemptomatik olabildiği gibi, hafif

bulgularla da ortaya çıkabilir. İdrarda terli ayak kokusu geç başlangıçlı form için görülmeyebilir. Tanı için şart bir bulgu değildir.¹⁷

Geç başlangıçlı GA2 tanısı alan olgumuzda son iki yıldır tekrarlayan kusma epizodları yanında metabolik asidoz ve letarji ataklarıyla hastaneye yatırılma öyküsü vardı. Liang ve ark. erken çocukluk döneminden beri egzersiz intoleransı olan, bir kaç kez akut pankreatit atağı geçiren, daha sonra ilerleyici kas güçsüzlüğünü takiben yutma güçlüğü ve akut solunum yetmezliği gelişen, hiç metabolik asidoz ve hipoglisemi saptanmayan hastada kas biyopsisi ile “ETFDH” gen mutasyonu saptamıştır.¹⁸ Hastamızda belirgin miyopati bulgusu olmamakla birlikte, ataklar sırasında letarji tanımlanıyordu ve serum CK düzeyi yüksekti. Bununla birlikte hastamızın elektromiyografisi normal saptandı ve kas biyopsisi yapılmadı.

Fitzgerald ve ark., 20 yaşında acil servise letarji, anoreksi, yan ağrısı, mide bulantısı, boğaz ağrısı şikâyetleriyle başvuran ve tedaviye yanıt vermeyen dirençli metabolik asidozu olan bir kadın hastaya ancak postmortem alınan doku örneğinin genetik analizi ile ETFDH geninde mutasyon gösterilerek geç başlangıçlı GA2 tanısı koyabilmiştir.¹⁹

Son altı haftadır kas güçsüzlüğü yakınmasıyla başvuran dokuz yaşındaki bir erkek hastada Gowers arazi ve CK yüksekliği saptayarak “postviral miyozit” düşünülmüş, EMG'sinde miyopati, kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler saptanarak idrar organik asit profili normal bulunan hastaya açıl karnitin profili ile geç başlangıçlı GA2 tanısı konulmuştur.²⁰ L-karnitin ve riboflavin tedavileri verilen hastanın izleminde klinik bulguları düzelmiş ve rekürrens bildirilmemiştir.

Sugai ve ark., son bir yıldır egzersiz intoleransı olan 37 yaşındaki bir erkek hastada, CK (3055 U/l) ve LDH (1161 U/l) düzeylerinde yükseklik, idrar organik asit profilinde 2-hidroksi glutarik asit ve 2-hidroksi adipik asit yüksekliği, kas biyopsisinde “lipid depolu miyopati” saptamışlar ve genetik analizinde ETFDH geninde mutasyon saptamışlardır.²¹

Progresif kas güçsüzlüğü, miyalji, letarji, disfaji ve dispne yakınmaları olan 14 yaşındaki bir kız

hastada ise CK ve aminotransferazlarda yükselme, EMG'de miyopatik değişiklikler ve idrar organik asit profili ve tandem mass spektroskopisi ile geç başlangıçlı GA2 tanısı konulmuştur.²²

Kusma, birçok akut ve kronik süreçte ortaya çıkabilen, mide içeriğinin zorlu atılması durumudur. Metabolik asidoz ve kusma; enfeksiyonlar, ağır katabolik durumlar, doku anoksisi, ağır dehidrasyon, intoksikasyonlar gibi farklı tabloların bulgusu olarak ortaya çıkabilir.²³ Dikkatli bir öykü ve fizik muayene, temel laboratuvar bulguları yanında gerektiğinde metabolik çalışmalar (laktat, organik asitler, amonyak), endoskopi ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanıya gidilmelidir.²⁴ Hastamızda olduğu gibi kusma ve metabolik asidoz tabloları tekrarlayıcı nitelikte olduğunda öncelikle metabolik hastalık düşünülerek diğer laboratuvar bulguları da göz önüne alınarak ayırıcı tanıya gidilmelidir.

Geç başlangıçlı GA2'de özellikle semptomlar ve başlangıç yaşı oldukça değişken olup, metabolik stres ile tetiklenip tekrarlayan kusma, metabolik asidoz, letarji, hipoglisemi ve hepatomegali ataklarıyla karakterizedir. Ağrı, güçsüzlük ve lipid yüklü miyopati şeklinde kas tutulumu meydana gelebilir.²⁵ Metabolik miyopati vakalarının çoğunda miyopatik veya nöropatik değişiklikler bulunmasına rağmen EMG'de patolojik bulgular gözlenmeyebilir. Bu nedenle hastamızda olduğu gibi letarji varlığında EMG'nin normal bulunması metabolik miyopati tanısını ekarte ettirmez.^{26,27}

Riboflavin desteği ile erken ve geç başlangıçlı vakalarda serum laktat ve CK düzeylerinde normalleşme ve klinik iyileşme izlenmiştir.²⁸ Riboflavin sadece açıl koA dehidrogenazda değil, solunum zincirinde kompleks I ve kompleks II'de koenzim olarak kullanılır. Riboflavin eksikliği olan hastaların çoğu ETFDH eksikliği göstermişlerdir.^{29,30} Karnitin desteği ise standart tedavinin bir parçasıdır. Karnitin eksikliği gerçek tanıyı maskeleyeceğinden ve multipl açıl koA artışının olası sonucu sekonder

karnitin eksikliği olduğundan karnitin desteği önemlidir. Karnitin desteği ile serumda artmış açıl-karnitinlerin vücuttan atılımı artar.

Menenjit ve ensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarının başlangıç bulguları ateş, kusma, bilinç bulanıklığı ve halsizlik gibi nonspesifik bulgular olabilir ve başka hastalıklar ile karışabilmektedir. Hastamızda da atak sırasında kusma ve letarji bulunması, Glasgow koma skorunun 8 olması üzerine yapılan beyin omurilik sıvısı incelemesi viral menenjit ile uyumlu bulunarak tedavi edilmiştir. Bu nedenle menenjit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı yapılırken özellikle tekrarlayan kusma ve bilinç bozukluğu tanımlanıyorsa metabolik hastalıklar da dışlanmalıdır.

Tanının gecikmesinde hastanın ailesinin uyumsuzluğu yanında her atakta farklı bir merkeze başvurması ve hep aynı merkezden takip edilmesinin önemli rol oynadığını düşünüyoruz. Olgumuz nedeniyle akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde deneyimli metabolizma kliniklerinin sayısının artırılması ve hastaların metabolizma kliniklerine ulaşımının kolaylaştırılması konusunda çalışmalar yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Özetlenen olgu örneklerinde de görüldüğü gibi "geç başlangıçlı GA2" farklı klinik tablolarda ve atipik bulgularla ortaya çıkabilir. Tekrarlayan endoskopik incelemeler gerektirecek kadar baskın karın ağrısı ve kusma ataklarının olması, uzun süre gastrit tedavisi almış olması ile "geç başlangıçlı GA2"li olgumuzun öyküsü ilginçtir. Bu nedenle tekrarlayan kusma atakları ve karın ağrısı epizodları gibi baskın gastrointestinal yakınmalarla gelen büyük çocuklarda da geç başlangıçlı bir metabolik hastalık olabileceği unutulmamalı, olgumuzda olduğu gibi özellikle metabolik asidoz ve CK yüksekliği eşlik ediyorsa, değişken klinik bulgularla ortaya çıkabilen "geç başlangıçlı GA2" ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

- Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, Miedzybrodzka ZH, Pourfarzam M, Merinero B, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 2007;130(Pt 8):2045-54.
- Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias: a review. Part 1. *J Child Neurol* 1991;6(3):196-219.
- Gordon N. Glutaric aciduria type 1 and type 2. *Brain and Development* 2006;28(3):136-40.
- Frerman F, Goodman S. Nuclear-encoded defects of the mitochondrial respiratory chain, including glutaric acidemia type II. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Vale D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw Hill Inc; 1995.p. 1611-29.
- Vianey-Liaud C, Divry P, Gregersen N, Mathieu M. The inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. *J Inherit Metab Dis* 1987;10(Suppl 1):159-200.
- Goodman SI, Reale M, Berlow S. Glutaric acidemia type II: a form with deleterious intrauterine effects. *J Pediatr* 1983;102(3):411-3.
- Mitchell G, Saudubray JM, Gubler MC, Habib R, Ogier H, Frezal J, et al. Congenital anomalies in glutaric aciduria type 2. *J Pediatr* 1984;104(6):961-2.
- Lehnert W, Wendel U, Lindenmaier S, Böhm N. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (glutaric aciduria type II), congenital polycystic kidneys, and symmetric warty dysplasia of the cerebral cortex in two brothers. I. Clinical, metabolic, and biochemical findings. *Eur J Pediatr* 1982;139(1):56-9.
- Hoganson G, Berlow S, Gilbert EF, Frerman F, Goodman S, Schweitzer L. Glutaric acidemia type II and flavin-dependent enzymes in morphogenesis. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1987;23(1):65-74.
- Przyrembel H, Wendel U, Becker K, Bremer HJ, Bruinvis L, Ketting D, et al. Glutaric aciduria type II: report on a previously undescribed metabolic disorder. *Clin Chim Acta* 1976;66(2):227-39.
- al-Essa MA, Rashed MS, Bakheet SM, Patay ZJ, Ozand PT. Glutaric aciduria type II: observations in seven patients with neonatal- and late-onset disease. *J Perinatol* 2000;20(2):120-8.
- Loehr JP, Goodman SI, Frerman FE. Glutaric acidemia type II: heterogeneity of clinical and biochemical phenotypes. *Pediatr Res* 1990;27(3):311-5.
- Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 2000;37(3):177-81.
- Twowey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003;33(12):823-30.
- Kimura S, Hara M, Nezu A, Osaka H, Yamazaki S, Saitoh K. Two cases of glutaric aciduria type 1: clinical and neuropathological findings. *J Neurol Sci* 1994;123(1-2):38-43.
- Hoffmann GF, Treiz FK, Barth PG, Böhles HJ, Biggemann B, Bremer HJ, et al. Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991;88(6):1194-203.
- Goodman SI. Disorder of fatty acid oxidation. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, eds. *Rudolph Pediatrics*. 22nd ed. Colorado: McGraw-Hill; 2011. p.594-7.
- Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, López LC, Hirano M, Nonaka I, et al. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2009;19(3):212-6.
- Fitzgerald M, Crushell E, Hickey C. Cyclic vomiting syndrome masking a fatal metabolic disease. *Eur J Pediatr* 2013;172(5):707-10.
- Wasant P, Kuptanon C, Vattanavicharn N, Liammongkolkul S, Ratanarak P, Sangruchi T, et al. Glutaric aciduria type 2, late onset type in Thai siblings with myopathy. *Pediatr Neurol* 2010;43(4):279-82.
- Sugai F, Baba K, Toyooka K, Liang WC, Nishino I, Yamadera M, et al. Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase. *Neuromuscul Disord* 2012;22(2):159-61.
- Beresford MW, Pourfarzam M, Turnbull DM, Davidson JE. So doctor, what exactly is wrong with my muscles? Glutaric aciduria type II presenting in a teenager. *Neuromuscul Disord* 2006;16(4):269-73.
- Clarke J. Inherited metabolic disease. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, eds. *Rudolph Pediatrics*. 22nd ed. Colorado: McGraw-Hill; 2011. p.541-60.
- Sreedharan R, Liacouras C. Clinical manifestations of gastrointestinal disease. In: Kliegman R, Stanton B, Schor N, Geme J, Behrman R, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.1240-5.
- Olsen RK, Andresen BS, Christensen E, Bross P, Skovby F, Gregersen N. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mutat* 2003;22(1):12-23.
- van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10(3):97-121.
- Ölmez A. [metabolic and inflammatory myopathies]. *Çocuk Nörolojisi*. 2.baskı. Ankara: Anıl Matbaacılık; 2010. p.509-15.
- Horvath R. Update on clinical aspects and treatment of selected vitamin-responsive disorders II (riboflavin and CoQ 10). *J Inherit Metab Dis* 2012;35(4):679-87.
- Pollard LM, Williams NR, Espinoza L, Wood TC, Spector EB, Schroer RJ, et al. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of late-onset (type III) multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Child Neurol* 2010;25(8):954-60.
- Angelini C, Federico A, Reichmann H, Lombes A, Saban Verney C, Chinnery P, et al. Fatty acid mitochondrial disorders. In: Gilhus NE, Barnes E, Brainin M, eds. *European Handbook of Neurological Management*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2011.p.501-11.