

Een pasgeborene in diep coma, met hypoglycemie en sterk verhoogd ammoniak

P.M.W. JANSSENS¹, J.G.N. DE JONG², C. BOELEN² en F. BRUS¹

Een comateuze pasgeborene met persisterende hypoglycemieën, een metabole acidose en hyperammonemie, gepaard gaande met de verspreiding van een doordringende zweetvoeten geur wordt beschreven. Aan de hand van het organische zuren excretie patroon in urine en het acylcarnitine profiel in serum werd de diagnose glutaaracidurie type 2 /MADD gesteld. De aanzienlijke afwijkingen in het metabolienpatroon zijn grotendeels te verklaren op grond van het biochemische defect. Het kind is overleden binnen een maand na de geboorte.

Trefwoorden: glutaaracidurie type 2, MADD, organische zuren excretie.

Hypoglycemieën die zich bij pasgeborenen in de eerste uren tot dagen na de geboorte voordoen, zijn veelal van voorbijgaande aard. Indien hypoglycemieën bij pasgeborenen persisteren en gepaard gaan met de productie van urine met een opvallende geur moet worden gedacht aan aangeboren stofwisselingsziekten. Zo ruikt de urine van patiënten met Maple Syrup urine disease vaak naar maggi, die met tyrosinemie naar kool of ranzige boter en die met 3-methylcrotonylglycinurie naar kattenurine. Wij beschrijven de ziektegeschiedenis van een pasgeborene, die werd opgenomen met persisterende hypoglycemieën. De patiënt en een verkregen urinemonster verspreidden een zweetvoetengeur.

Ziektegeschiedenis

Onze patiënt is een meisje, dat na een ongestoord verlopen zwangerschap van naar schatting 36 weken in ons ziekenhuis werd geboren. Zij was het 3^e kind van gezonde, niet-consanguïne Vietnamese ouders. Direct na de geboorte was er sprake van een goede start (Apgarscore 8 en 9 na 1 en 5 minuten). Enkele uren na de geboorte werd het meisje op de afdeling neonatologie opgenomen in verband met hypothermie, tachypnoe, spugen en hypoglycemieën. Het lichamelijk onderzoek bij opname toonde een weinig reactieve vrouwelijke pasgeborene met uitwendige kenmerken passende bij prematuriteit. Met behulp van de Dubowitzscore werd de gestateduur

geschat op ongeveer 34 weken. Het geboortegewicht bedroeg 2550 gram (95^e percentiel), de lengte 47 cm (90^e percentiel) en de schedelomtrek 33,5 cm (95^e percentiel). Er was sprake van een normale hartfrequentie (140/minuut), een versnelde ademhaling (90/minuut) zonder dyspneu of intrekkingen en een temperatuur van 35,8 °C. Het kind had enkele opvallende uitwendige dysmorphe kenmerken, te weten een groot neurocranium, een grote voorste fontanel met brede schedelnaden, een klokvormige thorax en een 4-vingerlijn aan de linkerhand. Bij algemeen intern onderzoek werd een opgezette buik met slappe buikwand gevonden, alsmede vergrote nieren en een vergrote lever. Neurologisch onderzoek toonde een algehele hypotonie.

Bij opname werd vanwege aanhoudende hypoglycemieën (laagste serum glucosewaarde 1,6 mmol/l) gestart met glucose 10% infusie. Desondanks persisterden de hypoglycemieën en ontstond er een metabole acidose (pH 7,11, pCO₂ 2,6 kPa, HCO₃⁻ -6,0 mEq/l, base excess van -20,8 mmol/l). Teststrip-onderzoek naar ketonen in urine was ten tijde van de hypoglycemie aanvankelijk negatief en op latere momenten soms ook, zij het matig, positief. Daarbij ging de conditie van het meisje geleidelijk achteruit. Orale voeding werd verschillende malen gestart maar niet verdragen. Tevens nam de diurese toe tot ruim 5 ml/kg/uur. Aan het eind van de tweede levensdag viel op dat zowel het meisje als haar urine in toenemende mate een doordringende zweetvoetengeur verspreidden.

Vanwege de verslechterende klinische conditie, de discrete dysmorphe kenmerken, de toenemende zweetvoetengeur en de hardnekkige hypoglycemieën en metabole acidose rees de verdenking op een aangeboren stofwisselingsziekte. Gezien de zweetvoetengeur werd daarbij onder andere aan een isovaleriaanacidurie gedacht. In verband hiermee werd op de derde levensdag uitgebreide aanvullende laboratorium diagnostiek verricht.

De volgende afwijkende serum/plasmawaarden werden gevonden: ammoniak 1784 µmol/l (referentiewaarde voor neonaten 30-150 µmol/l), AST 243 U/l (ref. <40 U/l), γGT 294 U/l (ref. < 35 U/l), LDH 2788 U/l (ref. < 1300 U/l), totaal bilirubine 165 µmol/l (ref. 100-140 µmol/l), geconjugeerd bilirubine 26 µmol/l (ref. < 3 µmol/l), ureum 16,1 mmol/l (ref. 3-7 mmol/l), kreatinine 146 µmol/l (ref. 50-80 µmol/l), Na⁺ 139 mEq/l, K⁺ 7,3 mEq/l en Cl⁻ 110 mEq/l. Uit de waarden voor Na, K en Cl kon een verhoogde anion gap van 23 mEq/l worden berekend (ref. 7-17 mEq/l), passend bij de metabole acidose.

Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem¹, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen²

Correspondentie: dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, postbus 9555, 6800 TA, Arnhem
E-mail: PJanssens@alysis.nl

Tabel 1. Resultaten analyse van de organische zuren met gaschromatografie.

Lactaat	sterk verhoogd (2100 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. < 270)
Pyruvaat	sterk verhoogd
2-OH boterzuur	hoog
3-OH boterzuur	matig verhoogd (200 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. <45)
2-OH isovaleriaanzuur	hoog
3-OH isovaleriaanzuur	hoog (44 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. <10)
Ethylmalonzuur	hoog (60 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. < 20)
Methylbarnsteenzuur	hoog
Fumaarzuur	hoog (193 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. <30)
Glutaarzuur	zeer sterk verhoogd (6130 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. <30)
Adipinezuur	sterk verhoogd (160 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. <30)
Isovalerylglycine	sterk verhoogd
2-OH glutaarzuur	sterk verhoogd (1420 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat.)
3-OH, 3-CH ₃ glutaarzuur	hoog
Hexanoylglycine	verhoogd
Isobutyrylglycine	verhoogd
Suberinezuur	licht verhoogd (24 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. <15)
p-OH fenyl melkzuur	zeer sterk verhoogd (3270 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreat; ref. <20)
p-OH fenyl pyrodruivezuur	hoog

Met spoed werd een analyse van de urine op organische zuren verricht (tabel 1). De meest opvallende bevinding in het duidelijk afwijkende chromatogram van de organische zurenanalyse was de verhoogde excretie van glutaarzuur, 2-OH-glutaarzuur, 3-OH-isovaleriaanzuur, isobutyrylglycine, isovalerylglycine, ethylmalonzuur en hexanoylglycine. Gelijktijdig met de verhoogde uitscheiding van genoemde organische zuren plus glycine conjugaten in de urine werden verhoogde serumconcentraties van diverse acylcarnitines (langketen, midketen en kortketen) gevonden. Op grond van deze bevindingen werd de diagnose glutaaracidurie type 2 (ook wel multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie, MADD) gesteld; 1-3). De eerder gevonden hypoglycemie, metabole acidose, hyperammonemie, lever- en nierfunctiestoornissen passen in het beeld van deze stofwisselingsstoornis (1-3). De diagnose werd tenslotte definitief door de later verkregen resultaten van het DNA-onderzoek: de patiënt bleek een compound heterozygote mutatie in trans positie in het ETF-QO -gen te hebben. De moeder en vader bleken hierbij elk drager van één van de twee mutaties te zijn.

In de loop van de 3de levensdag ontwikkelde het kind Cheyne-Stokes ademhaling, afgewisseld door apneus gepaard gaande met toenemende hypotonie en lethargie en was intubatie en kunstmatige ademhaling noodzakelijk. De patiënt werd daarop overgeplaatst naar een neonatale intensive care unit. Hier kon door

middel van een aantal wisseltransfusies en strikte beperking van de eiwit- en vetinname (glucose-infuus), onder suppletie van carnitine en riboflavine het ammoniak in enkele dagen tot normale waarden worden teruggebracht. De excretie van glutaarzuur en andere metabolieten in de urine bleef onder deze omstandigheden echter onveranderd hoog. Na een korte opleving overleed het meisje echter onder het beeld van onder meer respiratoire insufficiëntie, ernstige leverfunctiestoornissen, moeilijk behandelbare convulsies en een verslechterend EEG.

Beschouwing

Biochemisch defect (3)

Bij glutaaracidurie type 2, of, gezien het defect meer adequaat genoemd multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD), is er sprake van een deficiëntie van het ETF/ETF-QO-systeem. Dit ETF/ETF-QO-systeem bestaat uit twee onderdelen, het ETF (Electron Transfer Flavoproteïne, bestaande uit polypeptiden α en β) en het ETF-QO (Electron Transfer Flavoproteïne-Ubiquinon Oxidoreductase). ETF en ETF-QO bevinden zich in het mitochondriële binnenmembraan. Tezamen draagt dit systeem elektronen over van FADH₂ naar het coënzym Q (ubiquinon) in de ademhalingsketen. Er zijn negen flavoproteïne-dehydrogenases die hun elektronen transporteren via ETF/ETF-QO, waaronder de dehydrogenases voor korte-, middellange- en lange-keten acyl-CoA's, het isovaleryl-CoA, methylbutyryl-CoA en glutaryl-CoA. Een deficiëntie van ETF/ETF-QO leidt dus tot een verstoorde dehydrogenering van meerdere acyl-CoA's, met als gevolg ophoping van vele metabolieten.

Erfelijkheid

Glutaaracidurie type 2/MADD is een autosomaal recessief overervende stofwisselingsziekte. De coderende sequenties voor de twee subunits van ETF zijn gelokaliseerd op de chromosomen 15 en 19, dat voor ETF-QO op chromosoom 4. Voor zowel ETF als ETF-QO zijn diverse mutaties beschreven die leiden tot deficiëntie van het eiwit of verlies van enzymactiviteit (3-7). De incidentie van de ziekte is niet precies bekend. Verschillende vormen van prenatale diagnostiek zijn beschreven zoals bepaling van metabolieten in vruchtwater, van acylcarnitines in de urine van de zwangere, of onderzoek van vetzuuroxidatie in amniocyten (2, 3). Met deze methoden kunnen mildere vormen en vormen met intermitterende verhoging van organische zuren echter gemist worden. Met de huidige beschikbaarheid van gegevens over de aanwezige mutaties in ETF en ETF-QO (3-7) mag verwacht worden dat voor prenatale diagnostiek in toenemende mate van DNA-onderzoek gebruik zal worden gemaakt.

Kliniek

Glutaaracidurie type 2 of MADD kan zich op drie manieren manifesteren: 1. als ernstige neonatale vorm met congenitale afwijkingen (gelaatsafwijkingen, afwijkingen aan abdominale spieren en de genitalia, polycystische nieren), 2. als neonatale vorm zonder grote afwijkingen en 3. als milder /late onset -vorm,

zich openbarend op een leeftijd van enkele weken tot aan volwassen leeftijd, met progressieve myopathie of intermitterende episodes met overgeven, acidose en hypoglycemie. Gezien de uiterlijke kenmerken en de klinische presentatie kan onze patiënt het beste gekarakteriseerd worden als ernstige neonatale vorm met congenitale afwijkingen (vorm nr.1).

Kenmerkend voor glutaaracidurie type 2 is dat er (zeker tijdens acute episodes) sprake is van een hypoketotische of niet-ketotische hypoglycemie. Beide neonatale vormen presenteren zich met hypotonie, hepatomegalie met vervetting van de levercellen, de nieren en de hartspier, hypoglycemie en metabole acidose en vaak een geur van 'zweetvoeten', zoals ook gezien wordt bij isovaleriaanacidemie. Deze geur wordt veroorzaakt door de uitscheiding van isovaleriaanzuur en boterzuur. Een meer complete opsomming van de klinische afwijkingen wordt in tabel 2 gegeven (3).

Het klinisch chemisch onderzoek bij glutaaracidurie toont meestal een milde tot matige hyperammoniemie (bij onze patiënt was de hyperammoniemie zelfs ernstig), verhoging van de transaminases (niet bij onze patiënt, want haar ALT was normaal), een verlengde PT en APTT (bij onze patiënt niet onderzocht) en verhoogd melkzuur (zoals ook bij onze patiënt). Vaak is er sprake van gegeneraliseerde aminoacidemie en aminoacidurie (bij onze patiënt waren in het serum vooral tyrosine en lysine verhoogd; in haar urine waren er vele aminozuren verhoogd). De diagnose bij de ernstige neonatale vorm van glutaaracidurie geschiedt in eerste instantie op basis van het karakteristieke uitscheidingspatroon van organische zuren in de urine en/of het acylcarnitine-profiel in serum en kan worden bevestigd door middel van enzymmeting of DNA mutatie-analyse (1-3). Nuttig is op te merken dat de diagnostische aanpak van de milder/late onset vorm van glutaaracidurie hiermee wat verschilt. Voor deze vorm kan beter vertrouwd worden op het acylcarnitine-profiel in bloed, aangezien de patiënten onder stabiele omstandigheden een normale excretie van organische zuren kunnen hebben. Pas onder crisisomstandigheden (katabole situaties) kan bij de milder/late onset -vorm soms het voor glutaaracidurie type 2 kenmerkende excretiepatroon van organische zuren in urine gezien worden.

Patiënten met de ernstige neonatale presentatie overleven de eerste levensweken meestal niet. De neonatale glutaaracidurie type 2 -vorm met aangeboren afwijkingen overleeft daarbij meestal korter dan de neonatale vorm zonder aangeboren afwijkingen. Het verloop van de milder/late-onset vorm is zeer variabel, evenals de leeftijd waarop de symptomen optreden (uiteenlopend van aanvang op de leeftijd van enkele weken tot op volwassen leeftijd). Onder crisisomstandigheden kan ook deze vorm fataal aflopen. Men heeft in het verleden geprobeerd glutaaracidurie type 2 te behandelen met een eiwit- en vetarm dieet en met suppletie van carnitine en riboflavine. Voor de neonatale vormen van glutaaracidurie is dit weinig succesvol gebleken. Voor de milder /late-onset vormen lijkt een dergelijke behandeling daarentegen enigszins effect te hebben.

Pathogenese (3)

De klinische verschijnselen bij glutaaracidurie type 2/MADD zijn enerzijds een direct gevolg van de verstoring van het electrontransport naar de ademhalingsketen via ETF/ETF-QO met als gevolg een gebrekkige energiehuishouding. Anderzijds wordt het klinische beeld veroorzaakt door de ophoping van schadelijke metabolieten. Het biochemische defect grijpt zeer diep in, omdat diverse dehydrogenases door de deficiëntie van ETF/ETF-QO in hun functie worden belemmerd, te weten dehydrogenases betrokken bij de vetzuurafbraak, de afbraak van vertakketen aminozuren, lysine en tryptofaan. Als gevolg van de stagnatie van de vetzuurafbraak wordt bij onvoldoende aanbod van koolhydraten onvoldoende energie uit vetzuren gegenereerd en onvoldoende acetyl-coënzym A geproduceerd, waardoor de gluconeogenese wordt belemmerd. Dit leidt tot een hypoglycemie zonder (aanmerkelijke) ketose.

De tekenen van encephalopathie worden waarschijnlijk veroorzaakt door de accumulatie van ammoniak, alhoewel ook de hoge niveaus van toxische korte keten vetzuren en verminderde beschikbaarheid van glucose en/of ketonlichamen een rol kunnen spelen. De accumulatie van ammoniak en de hypoglycemie zijn waarschijnlijk het gevolg van een verminderde beschikbaarheid van acetyl-CoA door de gestoorde β -oxidatie van vetzuren in de mitochondriën. Verlaagd acetyl-CoA resulteert in een verminderde synthese van N-acetylglutamaat (dat noodzakelijk is voor het functioneren van de ureumcyclus) en een gereduceerde allosterische activatie van pyruvaat carboxylase (dat noodzakelijk is voor de gluconeogenese).

De sterk verhoogde glutaarzuurexcretie is het gevolg van de hydrolyse van geaccumuleerd glutaryl-CoA. Diverse andere ophopende metabolieten zijn het gevolg van meer complexe routes, waaronder ω -oxidatie in de microsomen, β -oxidatie in de peroxisomen en glycine-conjugatie. Zo zijn de aanwezigheid van dodecanedioic acid (C12), sebazinezuur, suberinezuur en adipinezuur waarschijnlijk het gevolg van

Tabel 2. Opsomming klinische verschijnselen bij glutaaracidurie type 2.

-
- Zweetvoeten lucht, muffe adem
 - Neonatale sterfte (overlijden in de eerste levensmaand)
 - Misselijkheid, braken
 - Vervetting van de lever, hepatomegalie, icterus
 - Hepatische periportale necrose
 - Hypoglycemisch coma
 - Reye-like illness
 - Spierslapte, hypotonie
 - Vormafwijkingen van het gelaat
 - Macrocefalie, verdichting van de hersenwindingen
 - Grote fontanel, hoog voorhoofd
 - Platte neusbrug, misvormde oren
 - Ver uit elkaar staande ogen, troebeling van de ooglens
 - Onvolkomen ontwikkeling van de longen
 - Selectieve proximale tubulaire schade in de nieren, cysten in nierschors
 - Defecten aan de geslachtsorganen
-

ω -oxidatie van langketen acyl-CoA, gevolgd door β -oxidatie in de peroxisomen. De ophoping van iso-valeriaanzuur (en derivaten) zoals die gezien werd is een gevolg van de stremming in de afbraak van vertakte keten aminozuren.

Differentiaal diagnostiek (1-3)

Gegeven het klinische beeld, de hypoglycemie zonder aanmerkelijke ketose, en de waarnemingen in het stofwisselingsonderzoek kan aan de volgende stofwisselingsstoornissen worden gedacht:

- Uremocyclus defect, vanwege de hyperammonemie
- isovaleriaanacidemie
- glutaaracidurie type 1
- glutaaracidurie type 2
- glutaaracidurie type 3 (peroxisomale afwijking)
- Jamaican vomiting sickness/disease

Het patroon van de verhoogde uitscheiding van organische zuren in urine maakte onderscheid tussen deze opties mogelijk en wees duidelijk in de richting van glutaaracidurie type 2. Zo sloot de prominente uitscheiding van glutaarzuur de mogelijkheid van iso-valeriaanacidurie uit. Glutaaracidurie type 2 verschilt van glutaaracidurie type 1 (geïsoleerde glutaryl CoA dehydrogenase deficiëntie) doordat type 2 een veel uitgebreider excretiepatroon van metabolieten kent. Terwijl bij glutaaracidurie type 1 vooral glutaarzuur, glutaconzuur en 3-hydroxyglutaarzuur verhoogd worden uitgescheiden, vindt men bij glutaaracidurie type 2 ook nog (vaak aanzienlijk) verhoogde hoeveelheden melkzuur, ethylmalonzuur, 2-hydroxyglutaarzuur, dicarbonsuren (zoals adipinezuur en suberinezuur), isobutyrylglycine, hexanoylglycine en isovalerylglycine (deze opsomming is niet compleet, zie voor een completer opsomming bijv. ref.1). Deze metabolieten werden, met uitzondering van de vluchtige korte vetzuren (boterzuur, isoboterzuur, 2-methylboterzuur, isovaleriaanzuur) door ons in de analyse van de organische zuren duidelijk verhoogd gezien. Onderscheid tussen glutaaracidurie type 1 en type 2 is met name goed mogelijk aan de hand van 3-hydroxyglutaarzuur (dat alleen bij type 1 voorkomt) en 2-hydroxyglutaarzuur (dat alleen bij type 2 voorkomt); (3). Jamaican vomiting sickness heeft een excretiepatroon van organische zuren dat sterk lijkt op dat van glutaaracidurie type 2. De karakteristieke organische zuren excretie bij de in sommige delen van de wereld veel voorkomende Jamaican vomiting sickness ontstaat echter pas na het eten van onrijp zgn. 'ackees' fruit, hetgeen bij onze patiënt niet aan de orde was. Glutaaracidurie type 3 is een peroxisomale stoornis, waarvan slechts één casus is beschreven (8). Het feit dat er hierbij uitsluitend een verhoogde excretie van glutaarzuur werd gerapporteerd en het uiterst zeldzame voorkomen van dit type ziekte deed ons deze mogelijkheid verder niet overwegen.

Bevestiging van de diagnose door middel van enzymmeting in gekweekte fibroblasten of leverweefsel, of

door middel van DNA-onderzoek verdient aanbeveling, doch is niet strikt noodzakelijk. Het excretiepatroon van metabolieten is doorgaans kenmerkend genoeg voor de diagnose. Enzymmetingen en DNA-onderzoek zijn op dit moment op enkele plaatsen in de wereld voorhanden (3).

Dankbetuiging.

Wij danken Prof.dr. J.M.F. Trijbels voor nuttig commentaar op het manuscript.

Literatuur

1. Niwa T. Mass spectrometry in disorders of organic acid metabolism. *Clin Chem Acta* 1995; 241-242: 293-385.
2. Duran M. Disorders of mitochondrial β -oxidation of fatty acids. In : Blau N, Duran M, Blaskovics ME, eds. *Physicians's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Londen: Chapman & Hall, 1996: 259-276.
3. Frerman FR and Goodman SI. Defects of electron transfer flavoprotein and electron transfer flavoprotein ubiquinone oxidoreductase: glutaric acidemia type II. in: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 8th ed. McGraw-Hill Companies, 2001: Ch. 103, pp 2357-2365.
4. Breard SE, Goodman SI, Bemelen K, Frerman FE. Characterisation of a mutation that abolishes quinone reduction by electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 157-161.
5. Indo Y, Glassberg R, Yokota I, Tanaka K. Molecular characterisation of variant alpha-subunit of electron transfer flavoprotein in three patients with glutaric acidemia type II – and identification of glycine substitution for valine-157 in the sequence of the precursor, producing an unstable mature protein in a patient. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 575-580.
6. Freneaux E, Sheffield VC, Molin L, Shires A, Rhead WJ. Glutaric acidemia type II: heterogeneity in β -oxidation flux, polypeptide synthesis, and complementary DNA mutations in the α subunit of electron transfer flavoprotein in eight patients. *J Clin Invest* 1992; 90: 1679-1686.
7. Colombo I, Finocchiaro G, Garavaglia B, Garbuglio N, Yamaguchi S, Frerman FE, Berra B, DiDonato S. Mutations and polymorphisms of the gene encoding the β -subunit of the electron transfer flavoprotein in three patients with glutaric acidemia type II. *Hum Mol Gen* 1994; 3: 429-435.
8. Bennett MJ, Pollitt RJ, Goodman SI, Hale DE, Vamecq J. Atypical riboflavin-responsive glutaric aciduria, and deficient peroxisomal glytaryl-CoA oxidase activity: a new peroxisomal disorder. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14: 165-173.

Summary

A neonate in deep coma, with hypoglycemia and hyperammonemia. Janssens PMW, de Jong JGN, Boelen C, Brus F. Ned Tijdschr klin Chem 2002; 27: xx-xx.

A newborn infant in deep coma, presenting with hypoglycemia and hyperammonemia is described. The characteristic pattern of organic acid excretion in urine and acylcarnitines in serum led to a diagnosis of glutaric aciduria type 2, or MADD. Many of the significant abnormalities in the metabolic profile can be explained by the known biochemical defect. One month after birth the child passed away.

Keywords: glutaric aciduria type 2, MADD, organic acid excretion.