

11. Jaeken J, Detheux M, Fryns JP, Collet JF, Alliet P, Van Schaftingen E. Phosphoserine phosphatase deficiency in a patient with Williams syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 594-596
12. Catsman-Berrevoets CE, de Klerk JBC, Huymans JGM, Duran M. Inborn error of serine biosynthesis, a new phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 1997; 1: A43.
13. Surtees R, Bowron A, Leonard J. Cerebrospinal fluid and plasma total homocysteine and related metabolites in children with cystathionine beta-synthase deficiency: the effect of treatment. *Pediatr Res* 1997; 42: 577-582.
14. Jaeken J, Detheux M, Fryns JP, Collet JF, Alliet P, Van Schaftingen E. Phosphoserine phosphatase deficiency in a patient with Williams syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 594-596.

Summary

Serine deficiency. de Koning TJ, Klomp WJ, van den Berg IET, Dorland L, Berger R. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 325-328.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 328-332

Serine-synthesis disorders have recently been described as a new group of inborn errors of metabolism due to a deficiency of the amino acid serine. Until now two defects have been reported, first 3-phosphoglycerate dehydrogenase (3-PGDH) deficiency and secondly 3-phosphoserine phosphatase (3-PSP) deficiency. Both disorders present with congenital microcephaly, severe psychomotor retardation and in 3-PGDH intractable seizures. Disorders of serine synthesis are potentially treatable disorders and the first results of serine supplementation are very promising. The biochemical diagnosis is based on the detection of low concentrations of serine and to a variable extent of glycine in fasted plasma samples or cerebrospinal fluid. For those involved in the biochemical diagnosis of inborn errors, low concentrations of amino acids should be alarming to the same extent as high concentrations. Otherwise this category of disorders will not be diagnosed.

Key words: inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; L-serine, 3-phosphoglycerate dehydrogenase; 3-phosphoserine phosphatase; psychomotor retardation; convulsion; liquor

Ernstige hypoglykemische crisis met fatale afloop bij een twee-jarig kind

J. HESSELS¹, G. VOORTMAN¹, F. HOLTUS², B.T. POLL-THE³ en M. DURAN⁴

In deze bijdrage wordt een jongen besproken van ruim 2 jaar oud, die met een acute metabole crisis en een ernstige hypoglykemie (serumglucose 0,3 mmol/l) wordt opgenomen. Ondanks intensieve behandeling en overplaatsing naar een Universitair Medisch Centrum met metabole kliniek is het kind dezelfde dag overleden. In de loop van de dag werd de diagnose medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase(MCAD)-deficiëntie gesteld. De klinisch-chemische aspecten van MCAD-diagnostiek, inclusief differentiaaldiagnose en vervolgdagnostiek bij hypoglykemie en neonatale screening, worden besproken.

Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; hypoglykemie; medium-chain acyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie; MCAD; vetzuur-oxidatie

Klinisch Laboratorium¹ en afdeling kindergeneeskunde², Ziekenhuisgroep Twente, locatie Almelo, en Kinderafdeling metabole ziekten³ en Metabool laboratorium⁴, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; momenteel AMC, Amsterdam^{3,4}

Correspondentie: Dr. J. Hessels, Klinisch-chemisch laboratorium, Deventer ziekenhuis, Postbus 5001, 7400 GC Deventer
E-mail: J.Hessels@dz.nl

Casusbespreking

Klinische presentatie

Een jongen van 2 jaar en 1 maand werd aan het einde van de middag op de polikliniek gezien in verband met overgeven en niet drinken in de afgelopen uren. Hij had een temperatuur van 38,8 °C. Tijdens voorafgaande dagen had hij weinig gegeten en gedronken. Hij was bekend van een eerdere opname met nierinsufficiëntie als gevolg van pyelonefritis.

Bij het lichamelijk onderzoek van die middag waren er in het geheel geen bijzonderheden. Laboratoriumonderzoek gaf ook geen bijzonderheden (glucose 8,6 mmol/l; CRP 47 mg/l; ureum 5,7 mmol/l; creatinine 59 µmol/l; hematologie en elektrolyten normaal). De ochtend nadien konden ouders het kind echter niet meer wekken. Bij het daarop volgende lichamelijk onderzoek werd een niet wekbaar jongetje zonder tekenen van meningeale prikkeling gezien, met een normale respiratie en in het KNO-gebied geen bijzonderheden. Over het hart en de longen werden geen afwijkingen gehoord. Het abdomen was soepel te palperen, er waren geen weerstanden. De lever en milt waren niet vergroot. De Babinski-reflex was beiderzijds aanwezig; de rechterarm leek bij momenten iets te strekken.

Het op dat moment verrichte laboratoriumonderzoek toonde een Hb in bloed van 8,6 mmol/l, leukocyten

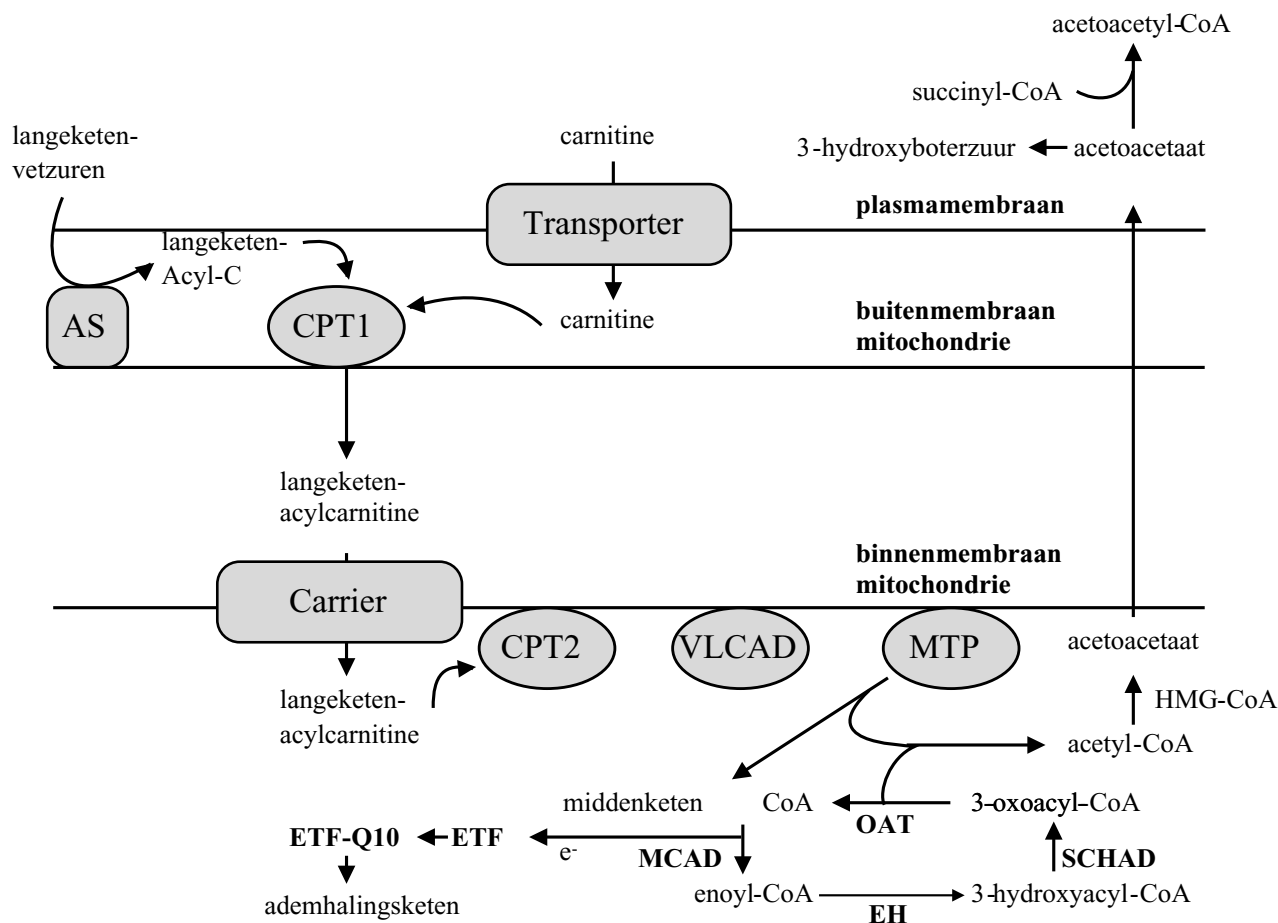
14,9x10⁹/l, trombocyten 360x10⁹/l, ASAT 44 U/l, ALAT 17 U/l, ureum 12,4 mmol/l, creatinine 67 mmol/l, natrium 142 mmol/l, kalium 5,3 mmol/l, pH 7,37, pCO₂ 34 mm Hg, base exces -4 mmol/l, lactaat 0,8 mmol/l, CRP 122 mg/l en een glucoseconcentratie van 0,3 mmol/l. In liquor waren de leukocyten 3x10⁶/l, het lactaat 1,7 mmol/l, glucose 0,3 mmol/l en totaal eiwit 599 mg/l. Er werd urine verzameld voor metabool onderzoek.

De patiënt kreeg een infuus met glucose (20%), waarna bloedsuiker opliep naar 15,7 mmol/l en binnen enkele uren herstelde tot normale waarden, maar hij bleef somnolent. Een uur na opname ontstonden apneus, waarvoor beademing werd gestart, en insuluten die gecoupeerd werden met 0,5 mg rivotril en 125 mg epanutine. Deze insuluten deden zich daarna herhaaldelijk voor, telkenmale voorafgegaan door een apneu. Overplaatsing volgde naar een Universitair Medisch Centrum. Gedurende de overplaatsing deden zich geen bijzonderheden voor. Wegens opnieuw optredende convulsies werd een oplaaddosis fenytoïne geoptimaliseerd en twee keer rivotril gegeven. Enige uren later ontstond een anisocorie, met rechts een grote, licht-stijve pupil en links een kleinere licht-reactieve pupil. Er waren hernieuwde convulsies. De CT van de schedel gaf een diffuus hersenoedeem met

uitgebreide afwijkingen van de cortex, mogelijk behorende bij een hemorragische cortexnecrose; hij verkreeg hierop mannitol. Intussen was de uitslag van het metabool onderzoek bekend: medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase(MCAD)-deficiëntie, een stoornis in de β -oxidatie van vetzuren. De patiënt ging neurologisch snel achteruit, waarna hij 8 uur na overplaatsing is overleden.

Resultaten metabool onderzoek

De vrije vetzuren, dicarbonsuren en andere organische zuren en hun glycineconjugaten worden in urine gemeten met behulp van gaschromatografie en massaspectrometrie (1). In het organischezurenprofiel werden de voor MCAD-deficiëntie karakteristieke metabolieten gezien (in μ mol/mmol creat.): 5-hydroxyhexaanzuur 144 (normaal < 5); adipinezuur 315 (normaal < 5); 3-hydroxyadipinezuur 55 (normaal niet aanwezig - n.a.); suberinezuur 151 (normaal < 5); dehydrosuberinezuur 40 (normaal n.a.); sebazinezuur 119 (normaal < 5); dehydrosebazinezuur 47 (normaal n.a.); 3-hydroxysebazinezuur 39 (normaal n.a.); deceedionzuur, 7-hydroxyoctaanzuur, hexanoylglycine en suberylglycine waren duidelijk aanwezig (normaal n.a.). Verder was 3-hydroxyboterzuur in urine met een concentratie van 580 μ mol/mmol



Figuur 1. Opname, esterificatie, transport en β -oxidatie van vetzuren in mitochondriën (uit ref. 6). AS: acyl-CoA-synthetase, CPT: carnitinepalmitoyltransferase, MCAD: medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase, MTP: mitochondriaal trifunctioneel eiwit, VLCAD: very long chain acyl-CoA dehydrogenase.

creat. duidelijk aanwezig (normaal < 100). Enzymdiagnostiek is niet uitgevoerd. DNA-diagnostiek leverde een homozygote G985A-mutatie op bij de patiënt en dezelfde mutatie heterozygoot bij beide ouders. Een zus, 8 jaar ten tijde van de test, was eveneens homozygoot voor de G985A-mutatie; bij een broer was de mutatie niet aanwezig (wildtype).

Beschouwing

De mitochondriële β -oxidatie speelt een belangrijke rol in de energiehuishouding, met name gedurende een periode van vasten. Tijdens episodes van koorts, braken en diarree kunnen vooral kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 3 jaar snel in een katabole toestand geraken. Het hierboven beschreven fatale ziektebeloop is, ondanks adequate therapie en goede zorg, niet zeldzaam voor MCAD-deficiëntie (2, 3). In een prospectieve Engelse studie bleek dat van de 62 met MCAD-deficiëntie in het ziekenhuis gediagnosticeerde kinderen er zich 46 presenteerden met een acute crisis, waarvan er 10 overleden en 6 ernstige neurologische restverschijnselen hielden. De MCAD-deficiëntie bij de 16 andere kinderen werd gediagnosticeerd in het kader van familieonderzoek, of om redenen anders dan acute opname (4). Hieruit blijkt duidelijk het grote risico op een ernstig beloop van deze aandoening bij normaal volstrekt gezonde kinderen. Bij volwassenen is dit slechts zeer sporadisch beschreven. De zus van 8 jaar, die ook homozygoot is voor dezelfde MCAD-mutatie, heeft nooit klachten gehad en nooit een metabole crisis doormaakt. Het is bekend dat veel kinderen symptomloos blijven en er grote heterogeniteit bestaat in de expressie van de ziekte, zelfs binnen een gezin.

De β -oxidatie van vetzuren is een complex metabolisme met ca. 20 individuele stappen: opname van vetzuren door cellen, omzetting tot acyl-CoA-esters, transesterificatie tot acylcarnitine-esters, translocatie over de mitochondriële membraan, re-esterificatie tot acyl-CoA-esters en tenslotte mitochondriële β -oxidatiecyclus (figuur 1). De gevormde elektronen worden via elektrontransfer-flavoproteïne overgedragen op de ademhalingsketen en het gevormde acetyl-CoA omgezet tot 3-hydroxyboterzuur en acetoacetaat in de lever. In alle bovengenoemde processen zijn aangeboren metabole defecten beschreven. Voor een uitgebreide beschrijving van het metabolisme en metabole stoornissen in de β -oxidatie verwijzen we naar handboeken (5, 6).

Tijdens de β -oxidatie worden afhankelijk van de ketenlengte verschillende dehydrogenases gebruikt: voor korteketenvezuren (C4-C6) short-chain acyl-CoA-dehydrogenase, voor middenketenvezuren (C6-C12) MCAD en voor langeketenvezuren (C12-C18) long-chain acyl-CoA dehydrogenase. De zeer-langeketen-vezuren (> C18) worden afgebroken in de peroxisomen. Een deficiëntie van MCAD leidt tot ophoping van de CoA-esters van de middenketenvezuren in de weefsels (hexanoyl, C6:0; octanoyl, C8:0; decanoyl, C10:0; 4-cis-decanoyl, C10:1 en dodecanoyl, C12:0) en uitscheiding van de corresponderende glycine-, carnitine- en glucuronideconjugaten in urine (7-11). De in hoge concentratie

aanwezige vetzuren in het lichaam worden bij gestoorde β -oxidatie afgebroken via alternatieve routes, zoals de omega(ω)-oxidatie leidend tot karakteristieke dicarbonsuren in urine: adipinezuur (C6:0), suberinezuur (C8:0), dehydrosuberinezuur (C8:1), sebazinezuur (C10:0), dehydrosebazinezuur (C10:1), 3-hydroxysebazinezuur en dodecaandionzuur (C12:0). De corresponderende ω -1-hydroxyzuren zijn ook vaak aanwezig: 5-hydroxyhexaanzuur en 7-hydroxyoctaanzuur. Hoewel bovengenoemd patroon van organische zuren in urine karakteristiek is voor een crisispatiënt met MCAD-deficiëntie is het niet specifiek. Ook bij andere vetzuuroxidatiestoornissen, MCT-voeding (medium-chain-triglyceride-voeding), diabetische ketoacidose en coeliakie (12) kunnen dezelfde metaboliëten worden aangetroffen; de relatieve verhouding van de metaboliëten is wel richtinggevend maar kan ook misleidend zijn. Tijdens asymptomatische periodes worden deze metaboliëten doorgaans niet gezien in urine, in tegenstelling tot karakteristieke acylcarnitines, zoals octanoylcarnitine, in plasma.

Opvallend was de extreem lage glucoseconcentratie in bloed van 0,3 mmol/l bij de opname 's ochtends. Ten gevolge van stoornis in de vetzuuroxidatie zijn glucose en glycogeen de enige energiebronnen en zullen deze in katabole situaties zover uitgeput worden dat er ernstige hypoglykemie optreedt. De hypoglykemie wordt ook geïnduceerd door het tekort aan acetyl-CoA in de mitochondriën, waardoor de citroenzuurcyclus onvoldoende kan functioneren. Er ontstaat een tekort aan oxaloacetaat, wat normaal via malaat of fosfo-enolpyruvaat omgezet kan worden in glucose. Het tekort aan citraat remt ook de vorming van malonyl-CoA, wat vervolgens een ongereguleerde opname veroorzaakt van vetzuren (met hun toxische nevenproducten) in de mitochondriën en extra ophoping van middenketen-acyl-CoA-intermediären. Vanwege de gestoorde verbranding van vetzuren zullen er relatief weinig ketonlichamen (3-hydroxyboterzuur en acetoacetaat) worden gevormd en is er meestal sprake van een hypoketotische hypoglykemie. Hoewel in de leerboeken MCAD-deficiëntie (terecht) wordt geassocieerd met een hypoglykemie blijkt dat tijdens crisisopname van MCAD-deficiëntie patiënten in meer dan de helft van de gevallen sprake is van stress-hyperglykemie of normoglykemie, terwijl pas later hypoglykemie optreedt (ervaring Duran). De hoge glucoseconcentratie in bloed de middag voor opname werd daarom ook niet beschouwd als abnormaal. Een normale of zelfs verhoogde glucose sluit MCAD-deficiëntie derhalve niet uit; glucosemonitoring tijdens beloop van een ziekteproces blijft van belang. De differentiaaldiagnose van hypoglykemie bij kinderen (zonder hepatomegalie) is op te splitsen in twee hoofdgroepen, nl. de ketotische en de hypoketotische hypoglykemie. Bij MCAD-deficiëntie patiënten is meestal sprake van hypoketotische hypoglykemie, maar soms ook van ketotische hypoglykemie. Zoals ook bij onze patiënt was 3-hydroxyboterzuur wel duidelijk aanwezig in urine, maar relatief laag ten opzichte van de dicarbonsuurexcretie. In crisisurine van een patiënt met normale β -oxidatie is de 3-hydroxyboterzuurconcentratie meestal

10-15x hoger dan de dicarbonsuur-concentratie. Bij de hier beschreven patiënt was deze slechts ca. 3x hoger. Derhalve mag de diagnose MCAD-deficiëntie niet worden uitgesloten bij het aantonen van ketonen in urine. Hypoketotische hypoglykemie wordt ook gezien bij andere vetzuuroxidatiestoornissen, hyperinsulinisme, cortisol- en groeihormoondeficiëntie en HMG-CoA-lyasedeficiëntie. Organische aciduriën, ketolysedefecten en bijnierschorsdeficiëntie zijn geassocieerd met ketotische hypoglykemie. Het meten van 3-hydroxyboterzuur in bloed (of urine) is dus essentieel voor verder onderzoek naar de oorzaak van een hypoglykemie.

Zoals hierboven al genoemd is het meten van één of enkele acylcarnitineconjugaten, b.v. octanoylcarnitine, met behulp van tandem-massaspectrometrie een zeer geschikte methode voor neonatale screening (13-16). Wereldwijd zijn hier afgelopen jaren ervaringen mee opgedaan, zowel voor MCAD-deficiëntie (17) alsook andere stoornissen in het metabolisme van vetzuren, ureum, aminozuren en organische zuren (18, 19). Ook in Nederland wordt hier op dit moment over gediscussieerd. In het Academisch Ziekenhuis Groningen is onlangs een trial gestart met het meten van acylcarnitine in bloed afkomstig van de Guthrie card, dat ook gebruikt wordt voor de huidige neonatale screening (fenylketonurie/congenitale hypothyreoïdie/adrenaal-genitaal-syndroom). Zo'n screening zou levensreddend zijn geweest voor onze patiënt. De therapie is namelijk eenvoudig en effectief. De ouders moeten ervoor zorgen dat aangedane kinderen niet in een katabole toestand komen en de glucosevoorraad op peil wordt gehouden; in kritieke situaties zoals bij koorts, braken en diarree moet het kind preventief worden opgenomen en een glucose-infuus worden gegeven. Kleine kinderen krijgen langer nachtelijke voeding en de periode van vasten wordt zo kort mogelijk gehouden. Hoewel op basis van deze casuïstiek alles pleit voor invoering van neonatale screening is het belangrijk ook de beperkingen en nadelen daarvan in te zien, zoals het percentage foutpositieven, de onnodige onrust, extra kosten en overdiagnostiek van normaal asymptomatisch verlopende MCAD-deficiëntie. Voor een uitvoerige discussie over dit onderwerp verwijzen we naar recente overzichtartikelen (20, 21) en het verslag van een door de gezondheidsraad belegde workshop: Workshop neonatale screening met behulp van massaspectrometrie (www.gezondheidsraad.nl onder 'overige publicaties 2003').

De definitieve diagnose bij de index-patiënt is gesteld door het aantonen van de pathogene mutatie G985A. Deze was homozygoot bij hem aanwezig. Het MCAD-gen is gelokaliseerd op chromosoom 1p31 en heeft een grootte van 44 kb bestaande uit 12 exonen. Genoemde mutatie is gelegen in exon 11 en zorgt voor een aminozuurverandering van lysine in glutamaat op positie 304 (K304E) (22, 23). De G985A-mutatie komt zeer frequent voor onder de kaukasische bevolking van Noordwest-Europa met een dragerschap van 1 op 68 tot 1 op 133 (24). In een Gronings onderzoek is de dragerschapfrequentie van deze mutatie vastgesteld op 1:59. De totale prevalen-

tie van dragerschap voor MCAD-deficiëntie in de Nederlandse bevolking is 1:55, uitgaande van een relatief voorkomen van de G985A-mutatie van 94%. Hieruit is een voorspelling gemaakt van een geboorteprevalentie van 1:12.000 (25). Ter vergelijking, de geboorteprevalentie voor PKU is 1:18.000. Enkele tientallen andere, zeldzaam voorkomende, mutaties in het MCAD-gen zijn inmiddels ook beschreven en kunnen homozygoot (zeldzaam) of 'compound'-heterozygoot met bijvoorbeeld de G985A-mutatie voorkomen en ziekteverschijnselen veroorzaken (24, 26). Sommige mutaties leiden echter wel tot licht verhoogde acylcarnitinecomponenten in plasma, maar niet tot de hierboven beschreven ernstige ziekteverschijnselen (27). Ook uit een Australisch onderzoek komt naar voren dat de frequentie van het G985A-allel in de met tandem-massaspectrometrie gescreende populatie lager is dan uit klinisch gediagnosticeerde cases en mutaties in het MCAD-gen, anders dan de G985A-mutatie, mogelijk een lager risico hebben op ziekteverschijnselen (17).

Literatuur

1. Duez P, Kumps A, Mardens Y. GC-MS profiling of urinary organic acids evaluated as a quantitative method. *Clin Chem* 1996; 42: 1609-1615.
2. Shetty AK, Craver RD, Harris JA, Schmidt-Sommerfeld E. Delayed diagnosis of fatal medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a child. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 399-401.
3. Bodman M, Smith D, Nyhan WL, Naviaux RK. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Occurrence in an infant and his father. *Arch Neurol* 2001; 58: 811-814.
4. Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. *Arch Dis Child* 1998; 79: 116-119.
5. Roe CR, Coates PM. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 7th ed. New York; McGraw Hill, 1995: 1501-1533.
6. Duran M. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and keton body handling. In: Blau N, Duran M, Blascovics ME, Gibson KM (eds). *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*, 2-e ed. Berlin: Springer 2003: 309-334.
7. Pitt JJ, Egginton M, Kahler SG. *Comprehensive Screening of Urine Samples for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Tandem Mass Spectrometry*. *Clin Chem* 2002; 48: 1970-1980.
8. Duran M, Ketting D, van Vossen R, Beckeringh TE, Dorland L, Bruinvis L, Wadman SK. Octanoylglucuronide excretion in patients with a defective oxidation of medium-chain fatty acids. *Clin Chim Acta* 1985; 152: 253-260.
9. Blom W, Polder-Mol AC, Kelkholt-Dukman HH, Hierck L, Huijmans JGM. The detection of abnormal metabolites in MCAD deficiency: a new method. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 315-320.
10. Libert R, Van Hoof F, Thillaye M, Vincent MF, Nassogne MC, Stroobant V, de Hoffmann E, Schanck A. Identification of new medium-chain acylcarnitines present in urine of a patient with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 9-18.
11. Costa CG, Guérard WS, Struys EA, Holwerda U, Ten Brink HJ, Tavares de Almeida I, Duran M, Jacobs C. Quantitative analysis of urinary acylglycines for diagnosis of beta-oxidation defects using GC-NCI-MS. *J Pharm Biomed Anal* 2000; 21: 1215-1224.

12. Costa CG, Verhoeven NM, Kneepkens CM, Douwes AC, Wanders RJ, de Almeida IT, Duran M, Jakobs C. Organic acid profiles resembling a beta-oxidation defect in two patients with coeliac disease. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 177-180.
13. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13: 321-324.
14. Van Hove JL, Zhang W, Kahler SG, Roe CR, Chen YT, Terada N, Chace DH, Iafolla AK, Ding JH, Millington DS. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: diagnosis by acylcarnitine analysis in blood. *Am J Hum Genet*. 1993; 52: 958-966.
15. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JLK, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997; 43: 2106-2113.
16. Vreken P, van Lint AE, Bootsma AH, Overmars H, Wanders RJ, van Gennip AH. Quantitative plasma acylcarnitine analysis using electrospray tandem mass spectrometry for the diagnosis of organic acidemias and fatty acid oxidation defects. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 302-306.
17. Carpenter K, Wiley V, Sim KG, Heath D, Wilcken B. Evaluation of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 275 000 babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 85: F105-109.
18. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348:2304-2312.
19. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Results, Outcome, and Implications. *Pediatrics* 2003; 111: 1399-1406.
20. Elliman DAC, Dezateux C, Bedford HE. Newborn and childhood screening programmes: criteria, evidence, and current policy. *Arch Dis Child* 2002; 87: 6-9.
21. Pollitt RJ. Newborn mass screening versus selective investigation: benefits and costs. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 299-302.
22. Gregersen N, Blakemore AI, Winter V, Andresen B, Kolvraa S, Bolund L, Curtis D, Engel PC. Specific diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in dried blood spots by a polymerase chain reaction (PCR) assay detecting a point-mutation (G985) in the MCAD gene. *Clin Chim Acta*. 1991; 203: 23-34.
23. Yokota I, Coates PM, Hale DE, Rinaldo P, Tanaka K. Molecular survey of a prevalent mutation, 985A-to-G transition, and identification of five infrequent mutations in the medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene in 55 patients with MCAD deficiency. *Am J Hum Genet*. 1991; 49: 1280-1291.
24. Andresen BS, Bross P, Jensen TG, Knudsen I, Winter V, Kolvraa S, *et al*. Molecular diagnosis and characterization of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 220: 9-25.
25. De Vries HG, Niezen-Koning K, Kliphuis JW, Smit GPA, Scheffer H, Ten Kate LP. Prevalence of carriers of the most common medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency mutation (G985A) in the Netherlands. *Hum Genet* 1996; 98: 1-2.
26. Andresen BS, Jensen TG, Bross P, Knudsen I, Winter V, Kolvraa S, *et al*. Disease-causing mutation in exon 11 of the medium chain acyl-CoA dehydrogenase gene. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 975-988.
27. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, Udvari S, Bross P, Knudsen I, Banas R, Chace DH, Engel P, Naylor EW, Gregersen N. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 1408-1418.

Summary

Severe hypoglycemic crisis in a two-year old infant. Hessels J, Voortman G, Holtus F, Poll-The BT, Duran M. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 328-332.

Abstract: Here we describe the course of an acute metabolic crisis. The patient, a two-year old boy, was admitted with severe hypoglycemia (plasma glucose 0,3 mmol/l) requiring intensive care and transported to a metabolic ward in an University Medical Centre. He died at the end of that day; the diagnosis medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency had already been established. The clinical-chemical aspects of MCAD diagnostics, including differential diagnosis for hypoglycemia and neonatal screening, are discussed.

Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; hypoglycemia; medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MCAD; fatty acid oxydation