

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.11.58-64>

**Ультраредкая форма нарушения метаболизма жирных кислот у взрослых:
клиническое наблюдение**

**Серебренников В.Н.¹, Бакшеев В.И.¹, Серебренникова К.В.², Прохорчик А.А.¹, Байдакова Г.В.³,
Баранова П.В.³, Захарова Е.Ю.³**

- 1 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий - центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации
143420, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1
- 2 – ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»
119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2
- 3 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;
Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Представлена клиническая и молекулярно-генетическая характеристика первого в России случая глутаровой ацидурии 2-го типа (GA2, множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназы) у взрослого пациента, развившейся на фоне физической нагрузки и новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обнаружена не описанная ранее мутация NM_004453.4:c.886G>C (p.Gly296Arg) (CM081237) в гене *ETFDH*.

Ключевые слова: глутаровая ацидурия 2 типа, множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ, β-окисление жирных кислот.

Для цитирования: Серебренников В.Н., Бакшеев В.И., Серебренникова К.В., Прохорчик А.А., Байдакова Г.В., Баранова П.В., Захарова Е.Ю. Ультраредкая форма нарушения метаболизма жирных кислот у взрослых: клиническое наблюдение. *Медицинская генетика* 2023; 22(11): 58-64.

Автор для корреспонденции: Серебренников В.Н.; e-mail: vserebrennikov@list.ru

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.11.2023

An ultra-rare form of fatty acid metabolism disorder in adults: a case report

**Serebrennikov V.N.¹, Baksheev V.I.¹, Serebrennikova K.V.², Prokhorchik A.A.¹,
Baydakova G.V.³, Baranova P.V.³, Zakharova E.Yu.³**

- 1 – National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky of the Ministry of Defense of the Russian Federation
1, Novyy village, Krasnogorsk, Moscow region, 143420, Russian Federation
- 2 – Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences
33-2, Leninsky prospekt, Moscow, 119071, Russian Federation
- 3 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115478, Russian Federation

The article presents clinical, genetic and molecular characteristics of the first case of glutaric aciduria type 2 (GA2, multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency) in an adult patient in Russia, which was triggered by physical activity and COVID-19. A previously undescribed mutation NM_004453.4:c.886G>C (p.Gly296Arg) (CM081237) in the *ETFDH* gene was discovered.

Keywords: glutaric aciduria type 2, multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, fatty acid β-oxidation.

For citation: Serebrennikov V.N., Baksheev V.I., Serebrennikova K.V., Prokhorchik A.A., Baydakova G.V., Baranova P.V., Zakharova E.Yu. An ultra-rare form of fatty acid metabolism disorder in adults: a case report. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(11): 58-64. (In Russ.)

Corresponding author: Serebrennikov V.N.; e-mail: vserebrennikov@list.ru

Funding. The study was carried out without sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 03.11.2023

Введение

Митохондриальное β -окисление жирных кислот (МОЖК) является важным метаболическим процессом. Для окисления жирных кислот (ЖК) необходима определенная последовательность биохимических реакций: 1) транспорт ЖК из цитоплазмы в митохондрию и 2) их внутримитохондриальное β -окисление (постепенное укорочение углеводной цепочки ЖК до получения конечного продукта — ацетил-КоА). Далее образовавшийся ацетил-КоА проходит через цикл Кребса и образуются молекулы ФАДН и НАДН, которые необходимы для синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях. ЖК являются особо важным источником энергии в скелетных мышцах, сердце, печени, роль которых возрастает в условиях голодания.

Нарушения МОЖК — генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, для которых характерны кризовое течение, поражение наиболее энергозависимых органов и тканей, а также нарушения метаболического профиля ацилкарнитинов и органических кислот [1, 2]. Считается, что суммарная частота нарушения МОЖК составляет 1:9000 живых новорожденных, хотя между популяциями могут быть значительные различия [3]. Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы ЖК встречается с частотой 1:15000, а дефицит очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы ЖК — 1:85000 [2]. Возраст появления первых симптомов МОЖК широко варьирует от первых суток жизни до подросткового возраста.

Для подтверждения диагноза используются определение спектра ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) и молекулярно-генетическое исследование.

Одной из редких форм нарушений МОЖК является глутаровая ацидурия 2-го типа или множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ (ГА2, MADD, OMIM 231680). Частота заболевания оценивается в 1:200000 живых новорожденных [4]. Заболевание впервые было описано в 1976 году у младенца с некетотической гипогликемией, метаболическим ацидозом и сильным запахом «потных ног» [5].

Патогенез ГА2 связан с мутациями генов *ETFA* и *ETFB*, кодирующих альфа- и бета-субъединицы флавопротеина (переносчика электронов флавопротеина (ETF)), или гена *ETFDH*, кодирующего ETF-убихиноноксидоредуктазу (ETF: QO) [6]. Нарушения функций любого из этих флавопротеинов приводит к нару-

шению МОЖК с последующим нарушением синтеза АТФ, недостаточному глюконеогенезу и чрезмерному накоплению глутаровой кислоты и других токсичных веществ в крови [2].

Выделяют несколько клинических форм ГА2: 1) неонатальная форма с врожденными аномалиями (тип I); 2) неонатальная форма без врожденных аномалий (тип II); 3) поздняя форма (тип III) [7]. Неонатальные формы типа I и типа II характеризуются тяжелой некетотической гипогликемией, метаболическим ацидозом, мультисистемным поражением и экскрецией метаболитов ЖК и аминокислот. Характерны врожденные пороки развития внутренних органов (такие как дисплазия почек с множественными кистами), лицевые аномалии (низко посаженные ушные раковины, высокий лоб, гипертелоризм), а также специфический запах «потных ног», обусловленный накоплением изовалериановой кислоты и ее метаболитов. При типе II характерно развитие Рейе-подобного синдрома (заболевание, проявляющееся токсической энцефалопатией в сочетании с жировой дистрофией внутренних органов, преимущественно печени — острый микро-везикулярный стеатоз) и кардиомиопатии.

Симптомы и возраст манифестации поздней формы ГА2 сильно варьируют и характеризуются повторяющимися эпизодами вялости, сонливости, рвоты, гипогликемии, миопатического синдрома, метаболического ацидоза и гепатомегалии, которым часто предшествует метаболический криз [7]. Отмечено, что при поздней форме заболевания приступы гипокетотической гипогликемии протекают нетяжело и обычно не сопровождаются метаболическим ацидозом и гипераммониемией [8]. Течение часто носит периодический характер и проявляется только в периоды инфекций или катаболического стресса.

У пациентов с ГА2 обнаруживают повышение уровня глутаровой, этилмалоновой, 2-гидроксиглутаровой кислот в моче, а также повышение концентрации ацилкарнитинов C4-C18 в крови.

Лечение заболевания направлено, прежде всего, на коррекцию метаболических нарушений. Пациентам с ГА2 рекомендуется диета с ограничением длинноцепочечных (натуральных) жиров до 10-20% от суточного калоража, с низким содержанием белка для снижения избыточного потребления изолейцина, лейцина, лизина, триптофана и валина; частые приемы пищи (максимальный интервал, в том числе ночной, не должен превышать 8 часов), ограничение длительных физических нагрузок, исключение голодания. Обосновано применение следующих пищевых добавок: 1) рибофла-

вин для стабилизации комплекса ETF/ETFDH; 2) карнитин для поддержания его нормального уровня; 3) коэнзим Q10 [9]. Так, к примеру, описаны случаи улучшения симптомов и метаболического профиля на фоне приема рибофлавина у многих пациентов с ГА2, в особенности с поздним началом и самой легкой формой [6, 10]. Однако возможно, что многие из этих наблюдений относятся к случаям дефицита транспорта рибофлавина, которые имеют схожий с ГА2 профиль ацилкарнитинов и органических кислот.

В то время как ГА2 с ранним началом является заболеванием с высокой смертностью, прогноз при ГА2 с поздним началом представляется благоприятным. Тем не менее, согласно литературным данным, 5% пациентов с поздним началом ГА2 умерли в основном во время метаболической декомпенсации [8]. Описаны случаи ГА2 со смертельным исходом в подростковом и взрослом возрасте [11, 12].

Некоторые особенности дебюта заболевания и особенности клинических проявлений значительно затрудняют раннюю диагностику ГА2. Известны случаи развития острой дыхательной и почечной недостаточности [13], гипераммониемической энцефалопатии [14], острого панкреатита [15], нарушения психики (психоз) [16], цирроза печени, острой печеночной недостаточности [17], гемофагоцитарного лимфоцитоза [18], острого мышечного паралича, рабдомиолиза [19] у пациентов с ГА2, что требует высокой осведомленности и настороженности врача при ведении пациентов с острой метаболической декомпенсацией или наличием неспецифических для ГА2 клинических симптомов.

Основной целью исследования стала демонстрация клинической и молекулярно-генетической характеристики редкого случая ГА2.

Соответствие нормам этики. Было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Клинический случай

У пациента Н., 18 лет, военнослужащего, после продолжительной физической нагрузки появились слабость, головокружение, боли в эпигастальной области. Госпитализирован в медицинский пункт части. Утром обнаружен в палате в бессознательном состоянии. С предварительным диагнозом «гипогликемическое состояние неизвестного генеза, менингит» переведен в ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишне-вского» Минобороны России.

При поступлении — сопор, глюкоза капиллярной крови 1,8 ммоль/л. После внутривенного введения раствора 40% глюкозы — глюкоза капиллярной крови 4,5–5,7 ммоль/л, уровень сознания прежний. При обследовании данных за менингит, отравление экзогенными веществами не получено; диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19 с развитием двусторонней пневмонии, острого миокардита, гемолитико-уремического синдрома с поражением почек, гипогликемической комы. При биохимическом исследовании крови выявлены значительно повышенные уровни креатинфосфокиназы (4600 ед/л), креатинина (395,4 мкмоль/л) и мочевины (25,5 ммоль/л), снижение уровня глюкозы (1,8 ммоль/л). В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии перенес делирий смешанной этиологии, преимущественно с галлюцинаторной и псевдоневротической симптоматикой с исходом в астено-невротическое состояние с нерезко выраженными мнестическими нарушениями. После стабилизации состояния пациент был переведен в эндокринологическое отделение ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишне-вского» Минобороны России для проведения дифференциальной диагностики гипогликемического состояния. При обследовании данных за лекарственную (токсическую) и искусственную гипогликемию не получено. Выполненное исследование уровня гормонов (инсулин, С-пептид, инсулиноподобный фактор роста, проинсулин, паратгормон, тиреотропный гормон, свободный тироксин, кортизол), а также антител к инсулину позволило исключить наличие эндогенного гиперинсулинизма (инсулинома, незидиобластоз, инсулиновый аутоиммунный синдром (болезнь Хирата), неостровковые небетаклеточные опухоли), первичную надпочечниковую недостаточность и недостаточность гормонов гипофиза. При проведении пробы с голоданием (табл. 1), при которой произошло снижение уровня глюкозы до 3,4 ммоль/л, инсулина до 5,5 МЕ/л и С-пептида до 0,7 нг/мл, появились сильная головная боль, тошнота, периодическая рвота. Проба прекращена через 28 часов от начала исследования. Заподозрено врожденное нарушение метаболизма.

Для диагностики врожденных нарушений обмена веществ измеряли профили ацилкарнитинов в плазме крови и органических кислот в моче в конце периода голодания.

При исследовании ацилкарнитинов в крови натощак (табл. 2) выявлен повышенный уровень ацилкарнитинов со средней (C6–C10) и длинной (C12–C16) углеводными цепями. Полученные результаты свиде-

тельствовали о нарушении МОЖК (дифференциальная диагностика проводилась между недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы ЖК и множественной недостаточностью ацил-КоА дегидрогеназ (ГА2)).

В моче выявлена повышенная экскреция этилмалоновой (63,85; норма: 1,52–13,73), глутаровой (120,9; норма: 0,068–0,54) и изовалериановой (2,44; норма: 0,19–0,98) кислот (табл. 3). Выявленные биохимические изменения указывали на нарушения МОЖК, в частности ГА2 (MADD).

Для выявления первичного молекулярно-генетического дефекта был проведен анализ панели генов с применением технологии массового параллельного секвенирования. В экзоне 8 гена *ETFDH* выявлена нуклеотидная замена NM_004453.4:c.886G>C (p.Gly296Arg) в гетерозиготном состоянии, которая ранее не была описана в международной базе генных мутаций че-

ловека The Human Gene Mutation Database (HGMD, <http://www.hgmd.org/>). В экзоне 12 гена *ETFDH* также выявлен вариант нуклеотидной последовательности NM_004453.4:c.1601C>T (p.Pro534Leu) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант описан в HGMD как патогенный (CM081237).

На основании клинических и лабораторных данных был установлен диагноз ГА2 (MADD), осложненный коронавирусной инфекцией (вирус не идентифицирован), внебольничной вирусно-бактериальной двусторонней пневмонией тяжелого течения, острым миокардитом с желудочковой и наджелудочковой экстрасистолнией, преходящей синоатриальной блокадой 2 степени 1 типа, тромботической микроангиопатией (атипичный гемолитико-уремический синдром с поражением почек — олигурическая острая почечная недостаточность).

Пациенту назначена диета с ограничением длинноцепочечных (натуральных) жиров до 10% от суточного

Таблица 1. Проба с голоданием

Table 1. Fasting test

Показатель (референсные значения)	Дата	20.12.2021 г.			21.12.2021 г.		
	Время	08.30	13.00	17.50	22.00	08.00	12.00
Глюкоза (3,5–6,2; ммоль/л)		4,4	4,67	4,3	3,5	3,4	3,6
Инсулин (3,0–25,0; МЕ/л)		13,6	-	5,5	-	7,3	7,2
С-пептид (0,8–3,8; нг/мл)		1,6	-	0,7	-	0,9	1,2
Лактат (0,5–1,6; ммоль/л)		-	1,2	-	-	2,1	2,0

Таблица 2. Профиль ацилкарнитинов в крови

Table 2. Profile of acylcarnitines in the blood

Ацилкарнитины	Концентрация в крови (мкМ/л)	Референсные значения (мкМ/л)
Гексаноилкарнитин (C6)	0,71	0 – 0,35
Октаноилкарнитин (C8)	0,98	0 – 0,45
Деканоилкарнитин (C10)	1,41	0 – 0,45
Додеканоилкарнитин (C12)	1,54	0 – 0,35
Тетрадеканоилкарнитин (C14)	1,26	0 – 0,51
Тетрадеканоилкарнитин (C14:1)	1,47	0 – 0,41
Пальмитоилкарнитин (C16:1)	0,97	0 – 0,41
Соотношение (C14+C14:1+C16)/C0	0,25	0 – 0,04
Соотношение C0/(C16+C18)	6,4	7,4 – 145
Соотношение C14:1/C12:1	7,6	0 – 7,0
Соотношение C14:1/C16	1,11	0 – 0,7
Соотношение C14:1/C2	0,12	0 – 0,03

калоража, частые приемы пищи с интервалом не более 8 часов, дотация среднепечечных триглицеридов (примерная суточная потребность в среднепечечных жирах — 30 г при суточной калорийности 2500 ккал), ограничение длительных физических нагрузок, прием добавок с карнитином и рибофлавином. На основании решения военно-врачебной комиссии уволен из рядов Вооруженных сил по болезни.

Обсуждение

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза нарушения МОЖК включают определение ацилкарнитинов крови методом ТМС, анализ органических кислот мочи и молекулярно-генетические исследования генов, ответственных за МОЖК, метаболизм и транспорт карнитина. Измерение содержания органических кислот в периоды катаболического стресса, связанного с инфекцией или голоданием, является важным инструментом дифференциальной диагностики. Вопросы диагностики ГА2 подробно изложены в соответствующих клинических рекомендациях МЗ РФ [2].

Отметим, что возраст дебюта при данной нозологической форме варьирует от первых дней жизни до 60 и более лет, что обуславливает частые ошибки в диагностике [8]. Описано, что поздняя манифестация нарушения МОЖК может быть также связана с приемом ацетилсалициловой кислоты [2]. При этом заболевание у взрослых может дебютировать Рейе-подобным синдромом. Средний срок между появлением первых симптомов и постановкой диагноза может составлять от 0 до 29 лет [8]. В нашем случае диагноз был установлен в 18 лет. У подростков и взрослых первыми симптомами ГА2 часто являются нарушение со стороны сердца

(нарушения ритма, кардиомиопатия), эпизодическая рвота или мышечная утомляемость, слабость.

Подчеркнем, что ГА2 всех типов, особенно с поздним началом, является недостаточно диагностируемым заболеванием и должно рассматриваться в качестве дифференциального диагноза у всех пациентов с острыми или хроническими мышечными симптомами или острой метаболической декомпенсацией с гипогликемией, ацидозом, энцефалопатией и гепатопатией.

Известно, что инфекции, голодание, физические нагрузки могут инициировать дебют ГА2 [7]. Как триггерный фактор коронавирусная инфекция (COVID-19) была описана у пациентов с глутаровой ацидурией 1 типа [20]. Вместе с тем, анализ доступной литературы (поиск осуществлялся по электронным базам: PubMed/Medline, Scopus, Google scholar, eLibrary) не выявил публикаций, в которых сообщалось бы о связи COVID-19 с поздним началом ГА2.

В публикации Grünert S.C. показано, что у подавляющего большинства пациентов с ГА2 выявляют мутации в гене *ETFDH* (93%), в то время как мутации в генах *ETFA* (5%) и *ETFB* (2%) встречаются довольно редко [8]. Неонатальные формы обычно связаны с патогенными вариантами в генах *ETFA* и *ETFB*. Симптомы и возраст возникновения поздних форм чрезвычайно разнообразны и у большинства — патогенные варианты гена *ETFDH*.

У пробанда в экзоне 12 гена *ETFDH* была выявлена ранее описанная (CM081237) патогенная нуклеотидная замена NM_004453.4:c.1601C>T (p.Pro534Leu), которая была унаследована от матери. Замена в экзоне 8 гена *ETFDH* NM_004453.4:c.886G>C (p.Gly296Arg), носителем которой является отец пробанда, не описана в базе данных HGMD (<http://www.hgmd.org/>). Данная мис-

Таблица 3. Концентрация органических кислот в моче.

Table 3. Concentration of organic acids in urine.

Органические кислоты	Концентрация в моче (ммоль/моль креатинина)	Нормальные значения (ммоль/моль креатинина)
Глутаровая кислота	120,9	0,068 – 0,54
Адипиновая кислота	4576,7	0,525 – 3,74
Этилмалоновая кислота	63,85	1,52 – 13,73
Себабиновая кислота	479,4	0,009 – 0,126
Субериновая кислота	832,7	0,363 – 1,914
Молочная кислота	1151,5	4,08 – 28,79
Изовалериановая кислота	2,44	0,19-0,98

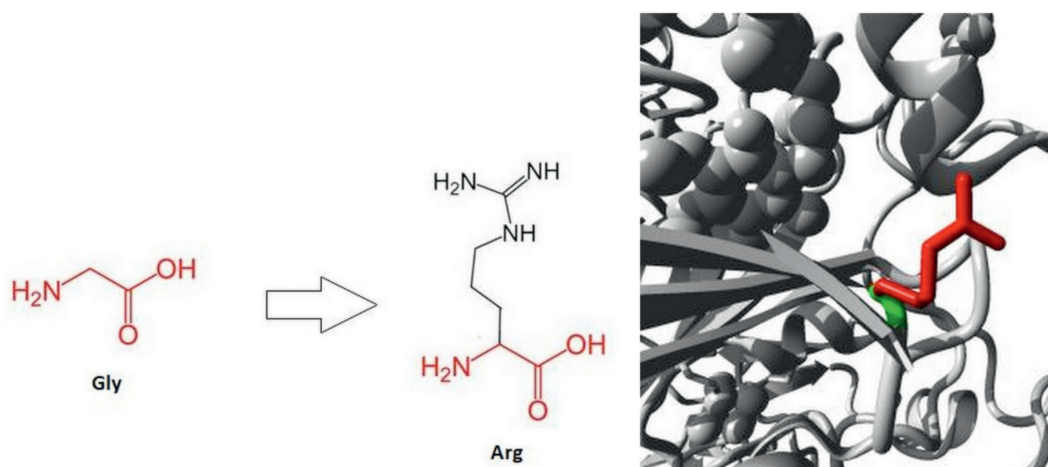


Рисунок. Анализ 3D структуры канонической формы белка ETFDH.

Figure. Analysis of the 3D structure of the canonical form of the ETFDH protein.

сенс мутация по классификации Американской коллегии медицинской генетики и геномики (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG, <https://www.acmg.net/>) является «вероятно доброкачественной».

Проведен анализ 3D-структуры канонической формы белка ETFDH и его формы с заменой p.Gly296Arg с использованием онлайн платформы Project HOPE (сервер для автоматического анализа выявленных мутаций и определения их влияния на структуру белка, <https://www3.cmbi.umcn.nl/hope/>). Новое основание в кодоне 296 ввиду разности размера и заряда аминокислот глицина и аргинина приводит к нарушению конформационной структуры белка. Замена глицина на аргинин приводит к снижению активности белка и нарушению взаимодействия доменов, что может оказывать влияние на его функцию (рисунок).

В данной статье приводится первое в России описание клинического наблюдения 18-летнего пациента с ГА2 (MADD), у которого на фоне физической нагрузки и COVID-19 развилась тяжелая метаболическая декомпенсация. Метаболический профиль образцов крови и мочи пациента показал повышение уровня C6–C16 ацилкарнитинов и экскрецию множества органических кислот. Назначенная диета, ограничение длительных физических нагрузок и прием пищевых добавок с карнитином и рибофлавином привели к значительному улучшению состояния и возобновлению работоспособности пациента.

В Российской Федерации с 2023 г. обследование на ГА2 включено в программу обязательного неонатального скрининга (Приказ МЗ РФ от 21 апреля 2022 г.

№ 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»), что должно улучшить раннюю диагностику пациентов с этим наследственным заболеванием.

Таким образом, настоящее наблюдение показывает, что наследственные метаболические нарушения могут дебютировать во взрослом возрасте с развитием опасных для жизни осложнений, что подчеркивает важность междисциплинарного подхода к диагностике, лечению и динамическому наблюдению пациентов с редким врожденным заболеванием. Триггерными факторами ГА2 могут быть инфекция (COVID-19), физические нагрузки.

Литература

1. Merritt J.L. 2nd, Norris M., Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Annals of translational medicine*. 2018;6(24):473.
2. Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот. Клинические рекомендации (утв. Минздравом России). 2021;121с. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/694_1
3. Rocha H., Castiñeiras D., Delgado C. et al. Birth prevalence of fatty acid β -oxidation disorders in Iberia. *JIMD Reports*. 2014;16:89-94.
4. Saral N.Y., Aksungar F.B., Aktuglu-Zeybek C. et al. Glutaric acidemia type II patient with thalassemia minor and novel electron transfer flavoprotein-A gene mutations: a case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases*. 2018;6(14):786.
5. Przyrembel H., Wendel U., Becker K. et al. Glutaric aciduria type II: report on a previously undescribed metabolic disorder. *Clinica Chimica Acta*. 1976;66(2):227-239.
6. Ali A., Almesmari F.S., Dhahouri N.A. et al. Clinical, biochemical, and genetic heterogeneity in glutaric aciduria type ii patients. *Genes*. 2021;12(9):1334.

7. Модель Г.Ю., Токовая И.А., Шишкова М.С. Клиническое наблюдение глутаровой ацидемии II типа у новорожденного ребенка. Научный вестник здравоохранения Кубани. 2020; 1:34-45.
8. Grünert S.C. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Orphanet journal of rare diseases. 2014;9:1-8.
9. Li Q., Yang C., Feng L. et al. Glutaric acidemia, pathogenesis and nutritional therapy. Frontiers in Nutrition. 2021;8:704984.
10. Zhu M., Zhu X., Qi X. et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. Journal of human genetics. 2014;59(5):256-61.
11. Lee H.C., Lai C.K., Siu T.S. et al. Role of postmortem genetic testing demonstrated in a case of glutaric aciduria type II. Diagnostic Molecular Pathology. 2010;19(3):184-6.
12. Fitzgerald M., Crushell E., Hickey C. Cyclic vomiting syndrome masking a fatal metabolic disease. European journal of pediatrics. 2013;172:707-710.
13. Ersoy E.O., Rama D., Ünal Ö. et al. Glutaric aciduria type 2 presenting with acute respiratory failure in an adult. Respiratory Medicine Case Reports. 2015;15:92-94.
14. Martins R.S., Guimas A., Rocha S. et al. Glutaric Aciduria Type 2 Presenting in Adult Life With Hypoglycemia and Encephalopathic Hyperammonemia. Journal of Medical Cases. 2022;13(2):56.
15. Elkhateeb N., Chakrapani A., Davison J. et al. Pancreatitis in multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency: An underdiagnosed complication. JIMD reports. 2021;57(1):15-22.
16. Arathil P., Nair A. A rare case of glutaric acidemia type 2 with psychosis. Amrita Journal of Medicine. 2021;17(1):16-.
17. Soldath P., Lund A., Vissing J. Late-onset MADD: a rare cause of cirrhosis and acute liver failure?. Acta Myologica. 2020;39(1):19.
18. Huang L., Wu W., Zhu Y. et al. Case report: Hemophagocytic lymphocytosis in a patient with glutaric aciduria type iic. Frontiers in Immunology. 2022;12:810677.
19. Prasad M., Hussain S. Glutaric aciduria type II presenting as myopathy and rhabdomyolysis in a teenager. Journal of Child Neurology. 2015;30(1):96-9.
20. Kaur S., Campbell S.L., Stockton D.W. Management of COVID-19 infection in organic acidemias. American Journal of Medical Genetics Part A. 2021;185(6):1854-7.
4. Saral N.Y., Aksungar F.B., Aktuglu-Zeybek C. et al. Glutaric acidemia type II patient with thalassemia minor and novel electron transfer flavoprotein-A gene mutations: a case report and review of literature. World Journal of Clinical Cases. 2018;6(14):786.
5. Przyrembel H., Wendel U., Becker K. et al. Glutaric aciduria type II: report on a previously undescribed metabolic disorder. Clinica Chimica Acta. 1976;66(2):227-239.
6. Ali A., Almesmari F.S., Dhahouri N.A. et al. Clinical, biochemical, and genetic heterogeneity in glutaric aciduria type ii patients. Genes. 2021;12(9):1334.
7. Model G.Yu., Tokovaya I.A., Shishkova M.S. Klinicheskoye nablyudeniye glutarovoy atsidemii II tipa u novorozhdennogo rebenka [Clinic case of glutaric acidemia type II type in newborn] Nauchnyy vestnik zdavookhraneniya Kubani [Scientific Bulletin of Health Care of Kuban]. 2020; 1:34-45. (In Russ.)
8. Grünert S.C. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Orphanet journal of rare diseases. 2014;9:1-8.
9. Li Q., Yang C., Feng L. et al. Glutaric acidemia, pathogenesis and nutritional therapy. Frontiers in Nutrition. 2021;8:704984.
10. Zhu M., Zhu X., Qi X. et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. Journal of human genetics. 2014;59(5):256-61.
11. Lee H.C., Lai C.K., Siu T.S. et al. Role of postmortem genetic testing demonstrated in a case of glutaric aciduria type II. Diagnostic Molecular Pathology. 2010;19(3):184-6.
12. Fitzgerald M., Crushell E., Hickey C. Cyclic vomiting syndrome masking a fatal metabolic disease. European journal of pediatrics. 2013;172:707-710.
13. Ersoy E.O., Rama D., Ünal Ö. et al. Glutaric aciduria type 2 presenting with acute respiratory failure in an adult. Respiratory Medicine Case Reports. 2015;15:92-94.
14. Martins R.S., Guimas A., Rocha S. et al. Glutaric Aciduria Type 2 Presenting in Adult Life With Hypoglycemia and Encephalopathic Hyperammonemia. Journal of Medical Cases. 2022;13(2):56.
15. Elkhateeb N., Chakrapani A., Davison J. et al. Pancreatitis in multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency: An underdiagnosed complication. JIMD reports. 2021;57(1):15-22.
16. Arathil P., Nair A. A rare case of glutaric acidemia type 2 with psychosis. Amrita Journal of Medicine. 2021;17(1):16-.
17. Soldath P., Lund A., Vissing J. Late-onset MADD: a rare cause of cirrhosis and acute liver failure?. Acta Myologica. 2020;39(1):19.
18. Huang L., Wu W., Zhu Y. et al. Case report: Hemophagocytic lymphocytosis in a patient with glutaric aciduria type iic. Frontiers in Immunology. 2022;12:810677.
19. Prasad M., Hussain S. Glutaric aciduria type II presenting as myopathy and rhabdomyolysis in a teenager. Journal of Child Neurology. 2015;30(1):96-9.
20. Kaur S., Campbell S.L., Stockton D.W. Management of COVID-19 infection in organic acidemias. American Journal of Medical Genetics Part A. 2021;185(6):1854-7.

References

1. Merritt J.L. 2nd, Norris M., Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. Annals of translational medicine. 2018;6(24):473.
2. Narusheniya mitokhondrial'nogo beta-okisleniya zhirnykh kislot. Klinicheskiye rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii) [Fatty acid oxidation disorders. Clinical recommendations (approved by the Russian Ministry of Health)]. 2021;121 p. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/694_1 (In Russ.)
3. Rocha H., Castiñeiras D., Delgado C. et al. Birth prevalence of fatty acid β -oxidation disorders in Iberia. JIMD Reports. 2014;16:89-94.