

Syndrome myogène et acidose métabolique, penser au déficit multiple en acyl-coenzyme A déshydrogénase

Myogenic Disease and Metabolic Acidosis, Think of Multiple Acyl-coenzyme A Dehydrogenase Deficiency

A. Dernoncourt · J. Bouchereau · C. Acquaviva-Bourdain · C. Wicker · P. De Lonlay · A.F. Dessein · C. Gourguechon · H. Sevestre · P.E. Merle · J. Maizel · C. Brault

Reçu le 17 avril 2019 ; accepté le 4 juillet 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé Le déficit multiple en acyl-coenzyme A déshydrogénase (DMAD), aussi appelé acidurie glutarique de type 2, est un trouble de l'oxydation des acides gras [1]. Bien qu'il soit habituellement diagnostiqué en période néonatale, certaines de ses formes se distinguent par un début plus tardif et peuvent parfois se révéler à l'âge adulte [1–3]. Nous rapportons le cas d'une patiente prise en charge en médecine intensive et réanimation pour un déficit moteur des quatre mem-

bres associé à une rhabdomyolyse, une acidose lactique sévère et une hypoglycémie hypocétosique. L'objectif de ce cas clinique est d'illustrer la démarche diagnostique ainsi que la prise en charge thérapeutique d'une décompensation aiguë de DMAD.

Mots clés Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases · Acidurie glutarique de type 2 · Trouble de l'oxydation des acides gras · Rhabdomyolyse

A. Dernoncourt · J. Maizel · C. Brault (✉)
Service de médecine intensive et réanimation,
CHU Amiens-Picardie, avenue Laennec,
F-80000 Amiens, France
e-mail : brault.clement@chu-amiens.fr

J. Bouchereau · C. Wicker · P. De Lonlay
Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
hôpital Necker, Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
F-75015 Paris, France

C. Acquaviva-Bourdain
Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
centre de biologie et de pathologie Est, hospices civils de Lyon,
F-69500 Bron, France

A.F. Dessein
Service hormonologie métabolisme nutrition oncologie,
institut de biochimie et biologie moléculaire,
centre de biologie pathologie génétique,
CHRU de Lille, F-59037 Lille, France

C. Gourguechon
Médecine interne et endocrinologie, hôpital Abbeville,
F-80100 Abbeville, France

H. Sevestre
Anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Amiens-Picardie,
F-80000 Amiens, France

P.E. Merle
Explorations fonctionnelles du système nerveux,
hôpital Amiens-Picardie, F-80000 Amiens, France

Abstract Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (MADD), also known as glutaric aciduria type-2, is a fatty acid oxidation disorder. Although it is usually diagnosed during the neonatal period, some of its forms are characterized by a later onset and may sometimes be revealed during adulthood. We have reported the case of a 29-year-old woman, hospitalized in intensive care unit for a motor deficit of the four limbs associated with rhabdomyolysis, severe lactic acidosis and hypoketotic hypoglycemia. The objective of this clinical case is to illustrate the diagnostic approach and the therapeutic treatment of an acute decompensation of MADD.

Keywords Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency · Glutaric aciduria type 2 · Fatty acid oxidation disorders · Rhabdomyolysis

Introduction

Le déficit multiple en acyl-coenzyme A déshydrogénase (DMAD), aussi appelé acidurie glutarique de type 2, est un trouble de l'oxydation des acides gras [1]. Bien qu'il soit habituellement diagnostiqué en période néonatale, certaines de ses formes se distinguent par un début plus tardif et peuvent parfois se révéler à l'âge adulte [1–3]. Nous rapportons

le cas d'une patiente prise en charge en médecine intensive et réanimation pour un déficit moteur des quatre membres associé à une rhabdomyolyse, une acidose lactique sévère et une hypoglycémie hypocétosique. L'objectif de ce cas clinique est d'illustrer la démarche diagnostique ainsi que la prise en charge thérapeutique d'une décompensation aiguë de DMAD.

Présentation du cas

Nous rapportons le cas d'une patiente de 29 ans, sans antécédent personnel en dehors de deux grossesses non compliquées, hospitalisée dans le service de médecine intensive et réanimation pour la prise en charge d'une acidose lactique sévère dans un contexte de myopathie en cours d'exploration. Depuis neuf mois, elle présentait des myalgies intenses et une faiblesse musculaire initialement limitées aux quadriceps (impossibilité de s'accroupir et de monter les escaliers) avec extension progressive aux quatre membres, responsable d'une impotence fonctionnelle majeure. Les explorations réalisées en ville montraient une rhabdomyolyse modérée avec un taux de créatine phosphokinase (CPK) à 500 UI/l. Le bilan étiologique de première intention était négatif : pas d'argument pour une cause médicamenteuse, pas de dysthyroïdie ou d'insuffisance corticotrope, pas d'infection virale (sérologies VIH, VHB, VHC négative) ou bactérienne (sérologie borréliose négative). À noter que le test sérologique de la trichinose n'a pas été réalisé.

Devant une importante altération de l'état général (perte de poids évaluée à 20 kg depuis le début des symptômes), une aggravation du déficit moteur rendant impossible la station debout (déplacement en chaise roulante) et l'apparition récente de troubles de la déglutition, la patiente est adressée aux urgences par son médecin traitant. L'examen clinique mettait en évidence un déficit moteur symétrique des quatre membres, évalué entre 2 et 3/5 selon l'échelle du Medical Research Council, prédominant aux racines avec une nette amyotrophie. Pas de trouble sensitif associé ni d'atteinte des paires crâniennes, mais il existait une aréflexie ostéotendineuse diffuse. Le bilan biologique (Tableau 1a) montrait une acidose métabolique non compensée (pH à 7,28 ; pCO₂ à 29 mmHg ; HCO₃⁻ à 14 mmol/l) associée à une hyperlactatémie à 11 mmol/l. Il existait une franche aggravation de la rhabdomyolyse avec des CPK à 8 700 UI/l et une myoglobulinémie à 10 500 µg/l ainsi qu'une hypoglycémie à 1,1 mmol/l sans cétose et asymptomatique. Par ailleurs, il n'existait pas de syndrome inflammatoire, pas d'anomalie de la fonction rénale ni de trouble ionique en dehors d'une baisse des bicarbonates. Le dosage sanguin des bêta-hCG était normal. Il n'existait pas d'atteinte cardiaque (échographie transthoracique, électrocardiogramme et dosage de la

troponine normaux). Le scanner thoracoabdominopelvien était sans particularité.

Dans ce contexte, la patiente a été prise en charge dans le service de médecine intensive et réanimation. À l'électroneuromyogramme (ENMG) des quatre membres, on observait des salves myotoniques lors de l'examen de détection (Fig. 1). L'hypothèse d'une myosite auto-immune a été écartée devant l'absence d'autoanticorps spécifiques des myosites (Tableau 1a).

Après interrogatoire de la famille, nous avons appris que la sœur cadette de la patiente était décédée à l'âge de 22 ans d'une mort subite en post-partum précoce et qu'elle aurait été suivie pour un trouble du cycle de la bêta-oxydation. Le bilan métabolique a donc été complété dans l'hypothèse d'une anomalie du métabolisme glucidolipidique décompensée par un jeûne prolongé secondaire aux troubles de la déglutition (Tableau 1a). La chromatographie des acides organiques urinaires et le profil des acylcarnitines plasmatiques étaient en faveur d'un DMAD (Tableau 1bc). Par ailleurs, le dosage de l'ammoniémie était normal, et la chromatographie des acides aminés ne retrouvait aucune variation majeure. L'analyse histologique de la biopsie musculaire retrouvait un tissu musculaire strié composé de fibres de calibre très irrégulier avec de nombreuses images de vacuolisation, confluant parfois en amas, au sein de ces fibres, en faveur d'une surcharge lipidique du muscle strié (Fig. 2a). L'expression enzymologique de la cytochrome oxydase (COX) apparaissait irrégulière au sein des fibres musculaires striées, voire parfois totalement absente (Fig. 2b). Il n'y avait pas de surcharge glyco-génique (Fig. 2c).

Après discussion avec l'équipe du centre de référence de l'hôpital de Necker (AP-HP, Paris), nous avons eu confirmation qu'un diagnostic de DMAD avec authentification génétique avait déjà été posé chez la sœur de la patiente et que le décès de celle-ci était probablement secondaire à une inobservance thérapeutique. Un traitement adapté par voie intraveineuse a alors rapidement été débuté avec perfusion de sérum glucosé à 10 % (3 l sur 24 heures) et introduction de L-carnitine (6 g par 24 heures), de L-glycine (2 g toutes les six heures) et de riboflavine (500 mg toutes les huit heures). L'apport lipidique était initialement formellement contre-indiqué. L'évolution clinicobiologique a été favorable (Fig. 3) avec disparition rapide des troubles de la déglutition permettant une reprise de l'alimentation orale (régime hypolipidique à 5–10 % de l'apport énergétique total conseillé). Après normalisation du bilan biologique et équilibration glycémique, un relais oral du traitement a été possible à des posologies identiques avec adjonction de coenzyme Q10 (200 mg trois fois par jour). Les repas ont pu être enrichis en oméga 3 (huile de noix). La patiente a pu regagner son domicile sans déficit séquellaire à j40 après un séjour en centre de rééducation.

Tableau 1 Investigations biologiques réalisées chez la patiente ayant permis d'orienter vers le diagnostic de DMAD	
a. Bilans biologiques métabolique, auto-immun et endocrinien	
Bilan métabolique	
<i>Plasma</i>	<i>Baisse des bicarbonates</i>
• Ionogramme sanguin	<i>Normaux</i>
• Urée, créatinémie	<i>Acidose métabolique non compensée</i>
• Gaz du sang artériel	<i>Augmentée</i>
• Lactatémie	<i>Hypoglycémie sans cétose</i>
• Glycémie et cétonémie	<i>Augmentation des transaminases</i>
• Fonction hépatique	<i>Rhabdomyolyse sévère</i>
• Enzymes musculaires (CPK, LDH, myoglobulinémie)	<i>Négatifs</i>
• Toxiques exogènes	<i>Normale</i>
• Ammoniémie	<i>Normale</i>
• Maltase acide	<i>Normale</i>
• Chromatographie des acides aminés	<i>En faveur d'un DMAD</i>
• Profil des acylcarnitines plasmatiques	<i>Négatifs</i>
<i>Urines</i>	<i>En faveur d'un DMAD</i>
• Toxiques exogènes	
• Chromatographie des acides organiques urinaires	
Bilan endocrinien	
<i>Plasma</i>	<i>Normal</i>
• Bilan thyroïdien (TSH, T4)	<i>Normal</i>
• Cortisol de 8 h	<i>Normal</i>
• Bilan phosphocalcique	<i>Normal</i>
• Bilan lipidique	
Bilan auto-immun	
<i>Plasma</i>	<i>Négatifs</i>
• Anticorps antinucléaires	<i>Normal</i>
• Complément (CH50, C3, C4)	<i>Normale</i>
• Électrophorèses des protéines plasmatiques	<i>Négatifs</i>
• Ac anti-Musk et antirécepteurs à l'acétylcholine	<i>Négatifs</i>
• Ac spécifiques des myosites (Ro52, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, JO-1, Pm-Scl175, Pm-Scl100, Ku, SAE-1, NXP2, MDA5, TIF1 γ , Mi2b, Mi2a, HMG-CoAR)	
b. Profil des acides organiques par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	
Acide organique	Dosage qualitatif ou quantitatif (mmol/mmol de créatinine)
Ac lactique	\uparrow 124,1

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)	
Ac glycolique	10,8
Ac 3-OH-propionique	Présence
Ac 3-OH-n-butyrique	19,9
Ac 3-OH-isovalérique	Présence
Ac méthylmalonique	Présence
Ac éthylmalonique	\uparrow 26,0
Ac succinique	Présence
Ac méthyl-succinique	Augmenté
Ac fumarique	\uparrow 17,1
Ac glutarique	\uparrow 164,6
Ac adipique	\uparrow 707,3
Ac subérique	\uparrow 147,5
Ac sébacique	Absence
Ac cis-4-octène-dioïque	Présence
Ac cis-4-décène-dioïque	Présence
Ac 5-OH-caproïque	Augmenté
Ac 3-OH-décanedioïque	Présence
Ac 3-OH-décènedioïque	Présence
Ac 3-OH-dodécanedioïque	Présence
Ac 3-OH-dodécènedioïque	Présence
Isobutyryl-glycine	Présence
Butyryl-glycine	Présence
2-méthyl-butyryl-glycine	Présence
Isovaléryl-glycine	\uparrow 178,2
Hexanoyl-glycine	\uparrow 28,2
Subéryl-glycine	Présence
Ac 4-OH-phényllactique	\uparrow 212,8
Ac 2-OH-glutarique	\uparrow 120,0
c. Profil des acylcarnitines	
Acylcarnitine	Dosage quantitatif ($\mu\text{mol/l}$)
C0 : L-carnitine libre	\downarrow 3,7
C0 totale : L-carnitine totale	\downarrow 18,7
Carnitine libre/carnitine totale	\downarrow 0,20
C2 : acétyl-carnitine	3,34
C3 : propionyl-carnitine	0,07
C4 : butyryl/isobutyryl-carnitine	\uparrow 0,71
C5 : isovaléryl/	
2-CH3-butyryl-carnitine	\uparrow 0,55
C6 : hexanoyl-carnitine	0,09
C8 : octanoyl-carnitine	\uparrow 0,24
C10 : décanoyl-carnitine	\uparrow 0,47
C12 : dodécanyl-carnitine	\uparrow 0,71
C14 : tétradécanyl-carnitine	\uparrow 1,05
C16 : palmitoyl-carnitine	\uparrow 5,09
C18 : stéaryl-carnitine	\uparrow 2,65

Ac : anticorps ; CPK : créatine phosphokinase ; DMAD : déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases ; LDH : lactate déshydrogénase ; TSH : thyroid stimulating hormon

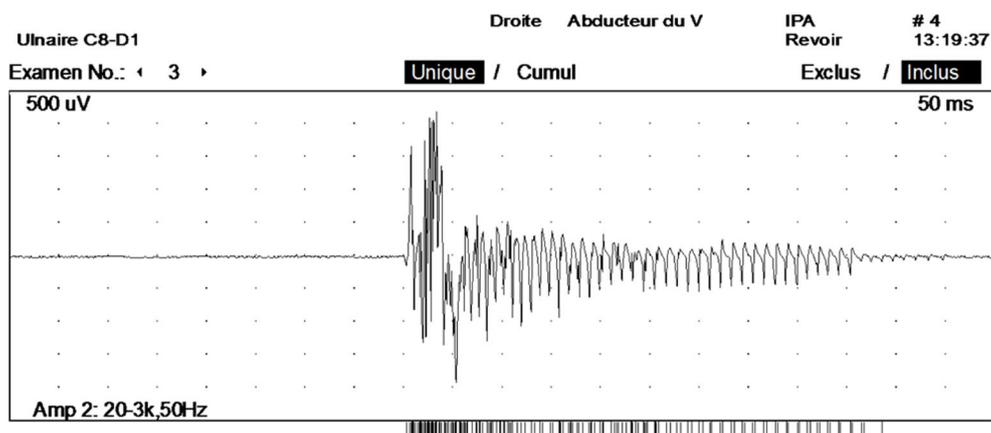


Fig. 1 Électroneuromyogramme montrant des salves myotoniques lors de l'examen de détection au niveau de l'abducteur du cinquième doigt de la main droite

2a

2b

2c

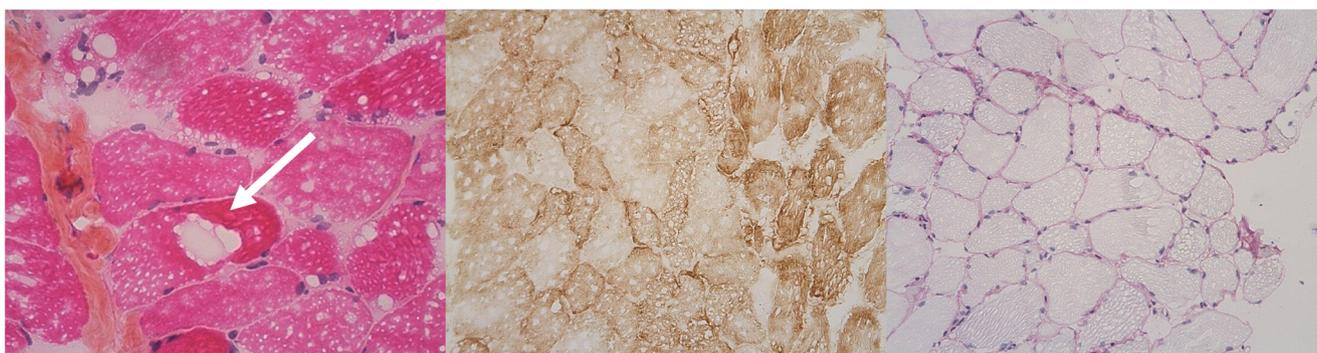


Fig. 2 Examen anatomopathologique de la biopsie musculaire. a : coloration par l'hématoxyline-éosine-safran à un grossissement $\times 40$. Présence d'une surcharge lipidique (flèche) ; b : analyse histochimique de la cytochrome oxydase, à un grossissement $\times 20$; c : coloration au PAS (periodic acid-Schiff), à un grossissement $\times 20$

Le diagnostic de DMAD a été par la suite confirmé par identification d'une hétérozygotie pour les deux mutations familiales c.1448C>T (exon 11) et c.1601C>T (exon 12) dans le gène *ETFDH*.

Discussion

Le DMAD est une maladie héréditaire rare, à transmission autosomique récessive, liée au déficit d'une flavoprotéine de la chaîne respiratoire mitochondriale : l'*electron transfer flavoprotein* (ETF) ou l'EFT déshydrogénase (ETFDH) [4,5]. Ces protéines sont responsables du transport d'électrons issus de l'oxydation des acides gras, des acides aminés à chaîne ramifiée et de la choline dans la membrane interne mitochondriale (Fig. 4) [6,7,8]. Leur déficit entraîne une altération de la biosynthèse d'adénosine triphosphate (ATP), une insuffisance de gluconéogenèse ainsi qu'une

accumulation de toutes les longueurs de chaîne des acylcarnitines retrouvée sur le profil. En histologie, on retrouve une accumulation excessive de lipides, en particulier dans les muscles, le foie et le myocarde [3,9].

Il existe trois groupes phénotypiques de DMAD en fonction de l'âge au début des symptômes et de leur sévérité (Tableau 2) [9–11]. Le DMAD à début tardif se distingue par une grande hétérogénéité clinique et génétique, y compris au sein d'une même famille [3]. Les principaux symptômes sont des myalgies chroniques parfois associées à une intolérance à l'effort ou à une faiblesse musculaire. Une cardiomyopathie, une insuffisance hépatique et une insuffisance respiratoire restrictive peuvent être retrouvées [9,12]. À ces manifestations chroniques s'associent chez environ 30 % des patients des décompensations aiguës aussi appelées « crises métaboliques » [2]. Celles-ci sont souvent favorisées par des situations responsables d'un stress catabolique telles qu'un jeûne prolongé, un sepsis

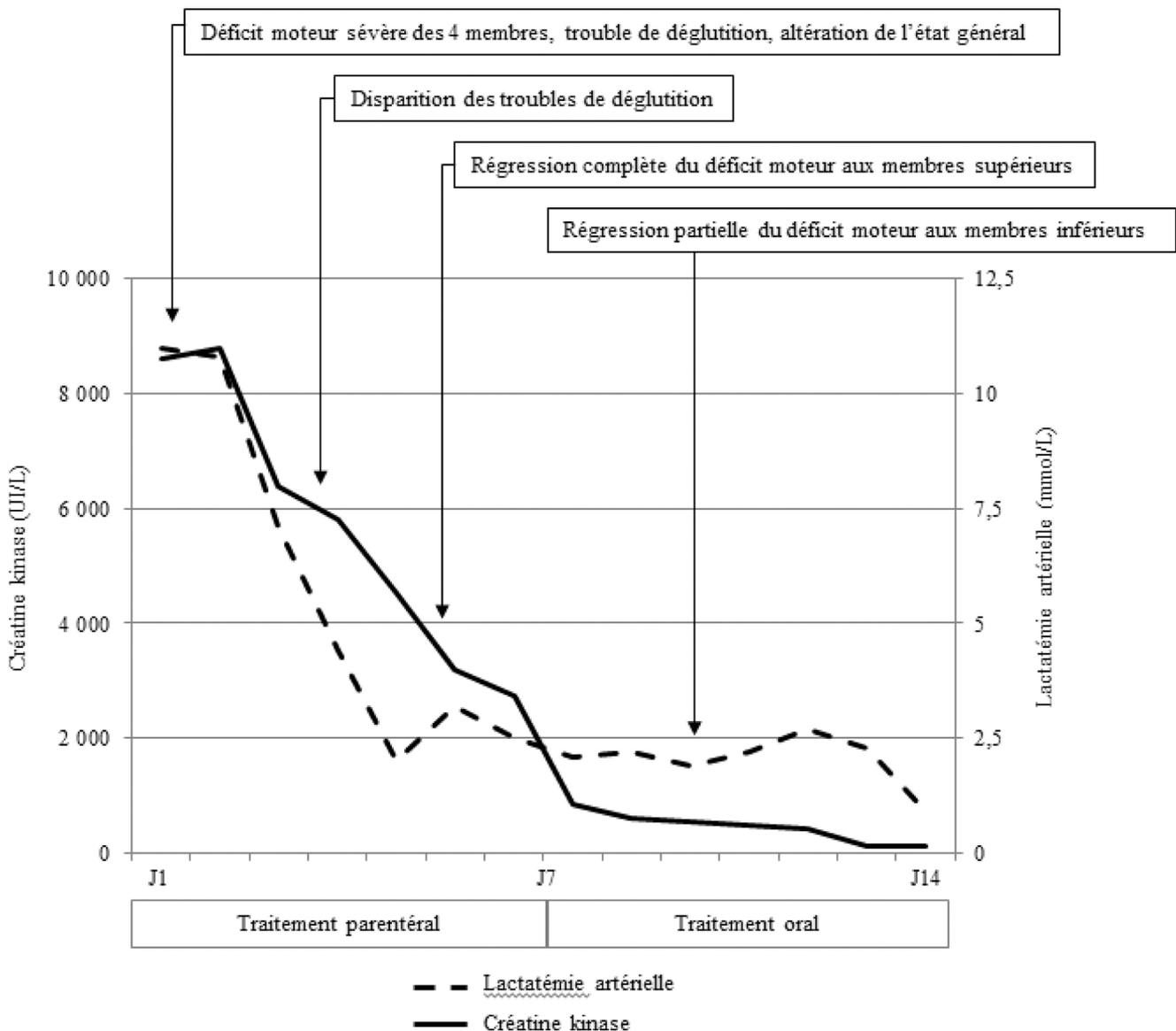


Fig. 3 Évolution clinique et biologique sous traitement

ou une grossesse [2]. La principale manifestation est une exacerbation des symptômes musculaires avec rhabdomyolyse [11,12]. L'atteinte musculaire peut progresser de façon rapide et mimer un syndrome de Guillain-Barré, une myosite ou une myasthénie [13,14]. Il peut exister une insuffisance respiratoire aiguë par atteinte du diaphragme ou des muscles respiratoires accessoires [11,12]. Des cas de cardiomyopathie et de troubles du rythme cardiaque parfois fatals ont été décrits, notamment chez l'enfant [15,16]. Enfin, des troubles de conscience en rapport avec une encéphalopathie hyperammonémique sont possibles, parfois associés à une insuffisance hépatique aiguë [10]. Sur le plan biologique, on constate fréquemment une hypoglycémie de jeûne long, non cétonique ainsi qu'une acidose métabolique hyperlactatémique sévère [1,9]. Ces

complications graves, parfois inaugurales de la maladie, peuvent mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement adapté et nécessitent le plus souvent une hospitalisation en réanimation [2,17].

Le diagnostic de DMAD doit être suspecté devant une myolyse avec hypoglycémie sans cétose, surtout s'il existe un antécédent familial d'une telle maladie, comme dans notre cas. La chromatographie des acides organiques urinaires demandée dans ce contexte oriente vers le diagnostic en révélant une augmentation des acides dicarboxyliques, glutarique et éthylmalonique ainsi que de l'acide lactique. La normalité de ces examens n'élimine cependant pas le diagnostic de DMAD, en particulier s'ils sont réalisés en dehors de la période de décompensation [9–12]. L'ENMG montre classiquement un tracé myogène et la biopsie musculaire une

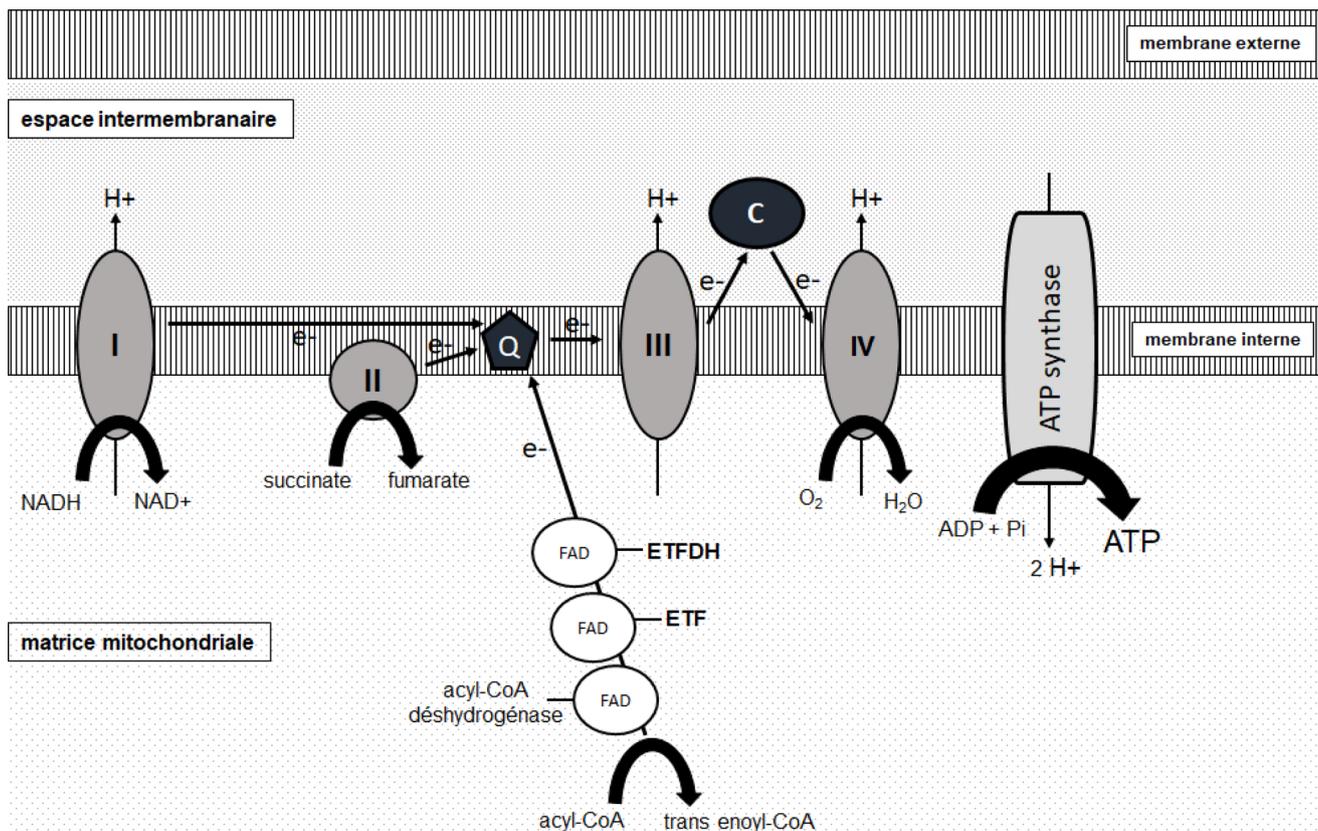


Fig. 4 Schéma simplifié de la chaîne respiratoire mitochondriale. La chaîne respiratoire est une chaîne de transport d'électrons réalisant l'oxydation de coenzymes réduites, tel que le NADH, issues de la dégradation de composés organiques. Elle est composée de quatre complexes protéiques (I à IV) inclus dans la membrane interne mitochondriale, auxquels sont associés deux cofacteurs, le coenzyme Q10 (Q) et le cytochrome (C). Cette oxydation fournit l'énergie nécessaire au transfert de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire mitochondrial, générant un gradient de concentration protonique. Ce gradient électrochimique fournit l'énergie nécessaire à l'adénosine triphosphate (ATP) synthase pour phosphoryler l'adénosine diphosphate en ATP. La flavoprotéine de transfert d'électrons (ETF) et l'ETF déshydrogénase (ETFdH) sont des enzymes qui catalysent le transfert d'électrons, produits par l'oxydation des acides gras, depuis l'acyl-coenzyme A déshydrogénase vers le coenzyme Q10 en utilisant comme cofacteur la flavine adénine dinucléotide (FAD).

lipidose au sein des fibres musculaires de type 1 [11–13]. Dans plus de 90 % des cas, une ou plusieurs mutations sont identifiées au sein des 13 exons du gène codant pour l'ETFdH, alors que les gènes codants pour les sous-unités α et β de l'ETF ne sont mutés que dans 5 et 2 % des cas respectivement. Le DMAD étant une maladie autosomique récessive, par définition, deux versions mutées d'un de ces gènes, identiques (homozygotes) ou non (hétérozygotes composites), sont nécessaires pour provoquer la maladie [11,18,19].

En cas d'anomalies métaboliques graves, le traitement du DMAD repose sur la perfusion intraveineuse de solutés glucosés (G10 %) à un débit glucidique suffisant afin de favoriser l'anabolisme et de stopper la lipolyse. L'administration par voie intraveineuse ou per os de riboflavine (ou vitamine B2), une vitamine hydrosoluble nécessaire à la synthèse de flavine adénine dinucléotide, sera efficace chez certains patients sensibles à la riboflavine [10,20].

Une supplémentation en coenzyme Q10 et en carnitine est également nécessaire, car les déficits secondaires sont fréquents [21]. Tout apport lipidique est proscrit à la phase initiale [20]. L'évolution est souvent favorable, mais des séquelles musculaires et/ou hépatiques peuvent persister, notamment en cas d'atteintes sévères traitées tardivement [2,13]. Les patients devront poursuivre cette supplémentation per os au long cours et suivre un régime pauvre en graisse (limité à 10–15 % des apports caloriques journaliers), mais enrichi en protéines et en sucres complexes. Les apports protidiqes doivent être régulés (apports théoriques : 1 g/kg par jour, soit un régime normoprotidique) devant le risque d'hyperamoniémie, lié au rôle de l'enzyme dans le métabolisme des acides aminés ramifiés. Les patients doivent surtout éviter tout jeûne prolongé, car le catabolisme est un facteur de risque majeur de décompensation [20]. L'éducation des patients, l'information du corps médical et le dépistage familial sont aussi

Phénotype	Âge de début	Principales manifestations cliniques	Biologie
I	Néonatal	Malformations congénitales : dysmorphie faciale, malformation cérébrale, dysplasie rénale, cardiomyopathie et troubles du rythme, hépatomégalie... Hypotonie Décès en quelques jours	Hypoglycémie non cétoxisque Acidose métabolique sévère
II	Néonatal	Pas de malformations congénitales Cardiomyopathie et troubles du rythme Hypotonie Décès en quelques semaines en l'absence de traitement	Hypoglycémie hypocétoxisque Acidose métabolique modérée
III	Enfance, âge adulte	Myopathie chronique plus ou moins sévère : myalgie, déficit musculaire, intolérance à l'effort... Hépatomégalie Cardiomyopathie Insuffisance respiratoire chronique restrictive Neuropathie périphérique	
Décompensation aiguë (crise métabolique)		Aggravation des symptômes musculaires chroniques Vomissements Insuffisance respiratoire aiguë Insuffisance hépatique aiguë Encéphalopathie Peut survenir quels que soient le phénotype et l'âge du patient Pronostic vital engagé en l'absence de traitement adapté	Acidose métabolique Hypoglycémie hypocétoxisque Rhabdomyolyse Cytolyse hépatique Hyperammoniémie

indispensables pour une prise en charge optimale de la maladie. Ces patients doivent être suivis par un médecin spécialisé dans la prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme.

Conclusion

Le diagnostic de DMAD doit être évoqué devant toute atteinte musculaire, aiguë ou chronique, associée à des troubles métaboliques aigus. Une insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique aiguë ainsi que les anomalies métaboliques peuvent mettre en jeu le pronostic vital et justifier une prise en charge en soins continus ou en réanimation.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Béhin A, Acquaviva-Bourdain C, Souvannanorath S, Streichenberger N, Attarian S, Bassez G, Brivet M, Fouilhoux A, Labarre-Villa A, Laquerrière A, Pérard L, Kaminsky P, Pouget J, Rigal O, Vanhulle C, Eymard B, Vianey-Saban C, Laforêt P, (2016) Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of late-onset treatable metabolic disease. *Rev Neurol (Paris)* 172: 231–241
- Grünert SC, (2014) Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 9: 117
- Fu HX, Liu XY, Wang ZQ, Jin M, Wang DN, He JJ, Lin MT, Wang N, (2016) Significant clinical heterogeneity with similar ETFDH genotype in three Chinese patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurol Sci* 37: 1099–1105
- Frerman FE, Goodman SI, (1985) Deficiency of electron transfer flavoprotein or electron transfer flavoprotein:ubiquinone oxidoreductase in glutaric acidemia type 2 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4517–4520
- Olsen RKJ, Andresen BS, Christensen E, Bross P, Skovby F, Gregersen N, (2003) Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mutat* 22: 12–23
- Wajner M, Umpierrez Amaral A, (2015) Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci Rep* 36: e00281
- Goodman SI, Binard RJ, Woontner MR, Frerman FE, (2002) Glutaric acidemia type 2: gene structure and mutations of the electron transfer flavoprotein:ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) gene. *Mol Genet Metab* 77: 86–90
- Frerman FE, (1988) Acyl-CoA dehydrogenases, electron transfer flavoprotein and electron transfer flavoprotein dehydrogenase. *Biochem Soc Trans* 16: 416–418

9. Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S, (2016) Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type 2: characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain Dev* 38: 293–301
10. Zhu M, Zhu X, Qi X, Weijiang D, Yu Y, Wan H, Hong D, (2014) Riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. *J Hum Genet* 59: 256–261
11. Xi J, Wen B, Lin J, Zhu W, Luo S, Zhao C, Li D, Lin P, Lu J, Yan C, (2014) Clinical features and ETFDH mutation spectrum in a cohort of 90 Chinese patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 37: 399–404
12. Yotsumoto Y, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Endo M, Fukao T, Yamaguchi S, (2008) Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2. *Mol Genet Metab* 94: 61–67
13. Whitaker CH, Felice KJ, Silvers D, Wu Q, (2015) Fulminant lipid storage myopathy due to multiple acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve* 52: 289–293
14. Hong D, Yu Y, Wang Y, Xu Y, Zhang J, (2018) Acute-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency mimicking Guillain-Barré syndrome: two cases report. *BMC Neurol* 18: 219
15. Angle B, Burton BK, (2008) Risk of sudden death and acute life-threatening events in patients with glutaric acidemia type 2. *Mol Genet Metab* 93: 36–9
16. Singla M, Guzman G, Griffin AJ, Bharati S, (2008) Cardiomyopathy in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a clinicopathological correlation and review of literature. *Pediatr Cardiol* 29: 446–451
17. Fitzgerald M, Crushell E, Hickey C, (2013) Cyclic vomiting syndrome masking a fatal metabolic disease. *Eur J Pediatr* 172: 707–710
18. Wang ZQ, Chen XJ, Murong SX, Wang N, Wu ZY (2011) Molecular analysis of 51 unrelated pedigrees with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (MADD) in southern China confirmed the most common ETFDH mutation and high carrier frequency of c.250G>A. *J Mol Med* 89: 569–576
19. Olsen RKJ, Olpin SE, Andresen BS, Miedzybrodzka ZH, Pourfarzam M, Merinero B, Frerman FE, Beresford MW, Dean JC, Cornelius N, Andersen O, Oldfors A, Holme E, Gregersen N, Turnbull DM, Morris AA, (2007) ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 130: 2045–2054
20. Pollard LM, Williams NR, Espinoza L, Wood TC, Spector EB, Schroer RJ, Holden KR, (2010) Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of late-onset (type 3) multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Child Neurol* 25: 954–960
21. Cornelius N, Byron C, Hargreaves I, Guerra PF, Furdek AK, Land J, Radford WW, Frerman F, Corydon TJ, Gregersen N, Olsen RK, (2013) Secondary coenzyme Q10 deficiency and oxidative stress in cultured fibroblasts from patients with riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mol Genet* 22: 3819–3827