

Importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento temprano en el pronóstico de la aciduria glutárica tipo I

M.L. Couce Pico^a, D.E. Castiñeiras Ramos^a, M. López Sousa^a, M.J. Fernández Seara^a, J. Eirís Puñal^b y J.A. Cocho de Juan^a

^aUnidad de Trastornos Metabólicos. ^bServicio de Neurología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. España.

Introducción

La aciduria glutárica tipo I (AG-I) es un desorden metabólico de herencia autosómica recesiva y carácter progresivo debido al déficit de la enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH). El diagnóstico se realiza generalmente por una elevación del ácido glutárico y 3-hidroxi-glutárico en la orina y de la glutarilcarnitina en el plasma. Existen casos falsos negativos en relación con la baja tasa excretora del ácido glutárico.

Objetivo

Resaltar la importancia de la ampliación del cribado neonatal por espectrofotometría de masas en tándem (MS/MS) mediante la inclusión de la medición de glutarilcarnitina en la orina para su diagnóstico.

Material y métodos

Se aportan los datos clínicos y el perfil bioquímico que llevaron al diagnóstico en 5 pacientes diagnosticados de AG-I en nuestro centro. Se analiza la evolución clínica y de neuroimagen en función de la edad, el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Resultados

Dos casos de diagnóstico por cribado convencional mediante MS/MS siguieron un tratamiento precoz y están asintomáticos 6 años después. Dos pacientes de diagnóstico y tratamiento tardíos presentan secuelas neurológicas. El último paciente, diagnosticado a los 8 meses tras una presentación aguda encefalopática, mostraba valores de glutarilcarnitina en plasma en rango normal, mientras que el análisis retrospectivo de la orina del período neonatal reveló valores elevados de glutarilcarnitina.

Conclusiones

El tratamiento temprano parece asociarse a una evolución neurológica favorable en pacientes con AG-I, por lo que su identificación precoz constituye un reto diagnóstico. La excreción urinaria de glutarilcarnitina es un marcador específico de AG-I y permite la identificación de pacientes sin aciduria glutárica y valores normales de glutarilcarnitina en sangre.

Palabras clave:

Aciduria glutárica I. Cribado neonatal. Glutarilcarnitina.

IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN THE PROGNOSIS OF TYPE I GLUTARIC ACIDAEMIA

Introduction

Glutaric Acidaemia type I (GA-I) is an autosomal recessive progressive neurodegenerative inborn error of metabolism caused by deficient activity of the enzyme glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH). In most cases, the diagnosis is established biochemically by the detection of glutaric acid and 3-hydroxy glutaric acid in urine and glutaryl-carnitine in plasma. Patients excreting small amounts of glutaric acid may be overlooked.

Objective

To investigate the value of expanded newborn screening by adding the measurement of urine glutaryl-carnitine to conventional chromatography-mass spectrometry (GC-MS) in the diagnosis of GA-I.

Correspondencia: Dra. M.L. Couce Pico.
Unidad de Trastornos Metabólicos.
Hospital Clínico Universitario.
La Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: maria.luz.couce.pico@sergas.es

Recibido en noviembre de 2007.
Aceptado para su publicación en abril de 2008.

Material and methods

We report clinical and biochemical data in 5 GA-I patients diagnosed in our Hospital. Details regarding biochemical diagnosis are emphasised and the absence or presence of symptoms was correlated with neuroimaging findings, age at diagnosis and treatment.

Results

Two patients showed high glutarylcarnitine levels in plasma and were identified by routine newborn GC-MS screening. Following early appropriate treatment they are asymptomatic 6 years later. Two patients with delayed diagnosis displayed neurological sequels in spite of treatment. The remaining patient, who presented with encephalopathic episode at age 8 months showed normal glutarylcarnitine levels in routine plasma GC-MS but high urine glutarylcarnitine levels in a retrospectively screened urine sample from the newborn period.

Conclusions

Early treatment seems to positively influence the clinical evolution of GA-I patients. Thus, improving the identification of GA-I represents an important diagnostic challenge. The urinary excretion of glutarylcarnitine is a specific biochemical marker of GA-I and allows the identification of patients without glutaric aciduria and with normal plasma acylcarnitine profiles.

Key words:

Glutaric acidemia type I. Newborn screening. Glutaryl-carnitine.

INTRODUCCIÓN

La aciduria glutárica I (AG-I) (McKusick 231670) es un raro desorden metabólico de herencia autosómica recesiva debido al déficit de la enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH) que interviene en el metabolismo de degradación de los aminoácidos lisina, hidrosilina y triptófano. El diagnóstico bioquímico está basado en la elevación del ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico en la orina; sin embargo, algunos pacientes AG-I solamente pueden excretar moderadas cantidades anormales de ácido 3-hidroxiglutarico sin ácido glutárico¹⁻³. La determinación de la glutarilcarnitina en la muestra de sangre impregnada en papel en el cribado neonatal permite la detección presintomática y el tratamiento preventivo en estas situaciones^{4,5}. Los pacientes no tratados manifiestan generalmente la enfermedad en la primera infancia (entre los 3 y los 24 meses) con una crisis de encefalopatía aguda que provoca destrucción y necrosis de los ganglios basales, y que tiene como consecuencia una gran disfunción neurológica que se asemeja a un episodio de encefalitis con trastornos del movimiento tipo distonía y/o discinesia^{1,2,6,7}.

El Programa Gallego de Cribado Neonatal introdujo en junio de 2000 la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y con ella, la detección precoz de la AG-I, utili-

zando como marcador bioquímico la glutarilcarnitina en sangre.

Presentamos los cinco casos de AG-I que controlamos en la Unidad de Trastornos Metabólicos de nuestro hospital, donde comprobamos las dificultades para el diagnóstico por cribado de esta entidad y la importancia de éste en la optimización del pronóstico de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudió a los 5 niños (4 varones, 1 mujer) diagnosticados de AG-I y que están controlados desde su detección hasta el momento actual en la Unidad de Trastornos Metabólicos del Hospital Clínico Universitario de Santiago (salvo uno de ellos, cuyo control en nuestro centro se lleva a cabo 3 años después de su diagnóstico).

En todos se evaluó la edad al diagnóstico y la presencia o no de síntomas, concentraciones de glutarilcarnitina en sangre y orina y de los ácidos orgánicos en orina, característicos de esta enfermedad, en el momento de la detección. En los niños en quienes el diagnóstico no se efectuó en el período neonatal, se volvió a analizar retrospectivamente la muestra del cribado neonatal.

Se valoró la actitud terapéutica empleada, tanto la dietética como la farmacológica, y se comprobó la eficacia de este tratamiento.

En función de los valores de lisina, se calculó la tolerancia dietética y se llevó a cabo una valoración nutricional.

Se correlacionaron el desarrollo psicomotor, las alteraciones neurológicas, los estudios radiológicos de neuroimagen (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM] cerebral) con el diagnóstico y el momento de inicio del tratamiento.

En todos ellos se efectuó un estudio molecular.

Métodos

Cribado neonatal para la aciduria glutárica I

Se determina la glutarilcarnitina mediante MS/MS⁸ en la muestra de sangre impregnada en papel tomada al tercer día de vida del recién nacido. Sobre un disco de 3 mm de diámetro, se realiza una elución con una solución de metanol que contiene los patrones internos de aminoácido y acilcarnitinas marcados isotópicamente (Cambridge Isotopes Laboratories, Inc.), y se lleva a cabo su extracción y su posterior evaporación. La derivación a ésteres butílicos tiene lugar por adición de butanol/clorhídrico y la posterior incubación; se reconstituye con fase móvil. De forma automática, se inyecta en el espectrómetro de masas (Sciex API 2000) donde se produce la ionización. La glutarilcarnitina se mide mediante el modo Precursores de 85; como no disponemos del estándar marcado isotópi-

camente para esta carnitina, se mide frente a la octanoilcarnitina y se define un punto de corte como el percentil 99 de la población normal objeto de estudio. El tratamiento de los datos se realiza con el programa Analyst 1.2 y la cuantificación, mediante el programa Chemovieux 1.2 (Applied Biosystems/MDS Sciex, Toronto, Canadá).

Nuestro programa recibe la muestra de orina impregnada en papel de todos los recién nacidos, que se recoge al mismo tiempo que la sangre; en la actualidad disponemos de una adaptación propia⁹ para el análisis de acilcarnitinas, aminoácidos y ácidos orgánicos por MS/MS en la muestra de orina en fase sólida. Cuando el valor de la glutarilcarnitina en sangre es elevada, entonces se analiza de forma selectiva la muestra de orina.

Análisis cuantitativo de aminoácidos

Incluyendo la lisina y el triptófano, se lleva a cabo por cromatografía de intercambio iónico (autoanalizador Biochrom 30) en la muestra de plasma, con desproteización con ácido 5-sulfosalicílico, reacción poscolumna con ninhidrina y haciendo uso del patrón interno (norleucina).

Determinación de carnitina libre

Se mide por el mismo método que el reseñado anteriormente para la glutarilcarnitina y se utiliza como patrón interno la carnitina deuterada (²H₉-carnitina).

Ácidos orgánicos en orina

Según la muestra utilizada, se analizan por métodos diferentes:

1. Muestra líquida: se analiza por espectrometría de gases-masas (GC-MS).
2. Muestra impregnada en papel: por MS/MS según el método⁹.

Estudios de neuroimagen

En el momento del diagnóstico, en todos ellos se realizó TC y/o RM cerebral.

Ajuste dietético

Se llevó a cabo utilizando una base informática de confección propia que, tras la pesada de alimentos, permite obtener el cálculo en 24 h de las calorías, las proteínas naturales y totales, la lisina, el triptófano, los lípidos y los glúcidos referidos a su peso.

Valoración antropométrica

Se determinó con los percentiles de peso, longitud y perímetro de cráneo.

Evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor

Se empleó la Escala de Brunet-Lézine en la niña de 2 años, la Escala de MSCA (Escala McCarthy de aptitudes y psicomotricidad) en los niños de edad preescolar y la Escala WISC-R (Escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada) si se realizó a partir de los 7 años. La puntuación del índice general cognitivo y/o cociente de desarrollo está en el rango normal a partir de 85.

Estudio molecular del gen de la glutaril-CoA-deshidrogenasa

El ADN genómico se obtuvo a partir de sangre fresca siguiendo métodos estándar. Todos los exones del gen y las regiones intrónicas flanqueantes fueron secuenciadas tras la amplificación de la proteína C reactiva (PCR)¹⁰.

RESULTADOS

Los pacientes 1 y 2 fueron diagnosticados por el cribado neonatal a los 11 y 19 días de vida, y ambos se encontraban asintomáticos; únicamente uno de ellos, el paciente 2, presentaba macrocefalia (tabla 1). El paciente 1 presentó un valor de glutarilcarnitina en sangre de 0,48 μ M y en orina de 43,07 mmol/mol creatinina; en los ácidos orgánicos urinarios destacaba la presencia de glutárico (412 mmol/mol creatinina) y 3-hidroxiglutarico (238 mmol/mol creatinina), correspondiente bioquímicamente a un perfil de AG-I; el estudio molecular mostró las mutaciones *R88C/Y398C*. En el paciente 2 se observó un valor de glutarilcarnitina de 0,58 μ l en sangre y de 17,55 mmol/mol creatinina en orina, mostrando los áci-

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

Pacientes	1	2	3	4	5
Sexo	M	F	M	M	M
Edad actual	6 años	5 a 9 meses	1 año	8 a 2 meses	18 años
Edad al diagnóstico	11 días	19 días	8 meses	14 meses	13 a 10 meses
Presentación clínica	Asintomático	Macrocefalia	Crisis encefalopática	Crisis encefalopática	Parálisis cerebral distónica grave
Neuroimagen al desarrollo	1	1	1, 2, 3	1, 2	1, 3, 4
Genotipo	<i>R88C/Y398C</i>	<i>S305L/R227P</i>	<i>R227P/R227P</i>	<i>Y398C/Y398C</i>	<i>R372L/R402W</i>

1: aumento del espacio subaracnoideo frontotemporal con apertura de las cisuras silvianas en relación con atrofia selectiva en dicha región; 2: hiperseñal en los ganglios basales; 3: desmielinización cerebral bilateral; 4: atrofia cerebral difusa.

dos orgánicos una ligera elevación de 3-hidroxiglutarico (18 mmol/mol creatinina) y el estudio molecular, las mutaciones *S305L/R227P*.

La RM cerebral mostró en estos pacientes un aumento del espacio subaracnoideo a nivel frontotemporal con apertura de las cisuras de Silvio, sin otros hallazgos valora- bles. Ambos fueron controlados evolutivamente duran- te 6 años, recibiendo tratamiento dietético restringido en lisina con suplemento de carnitina y riboflavina. El pa- ciente 1 presentó un episodio de descompensación a los 2 años coincidente con un rechazo de la toma e hipoglu- cemia. En el momento actual (tabla 2) ambos se encuen- tran asintomáticos, siguen una escolarización adecuada a su edad y sus cocientes de desarrollo se hallan dentro de los límites normales.

El tercer paciente, cribado para esta patología durante el período neonatal y con un valor de glutarilcarnitina dentro del rango de normalidad, fue diagnosticado de AG-I a los 8 meses de vida tras un episodio encefalopáti- co agudo y con hallazgos en la RM cerebral característi- cos; los ácidos orgánicos realizados al diagnóstico evi- denciaron sólo un ligerísimo aumento del ácido glutárico (17 mmol/mol creatinina) y 3-hidroxiglutarico (18 mmol/ mol creatinina). No obstante, la glutarilcarnitina en orina (7,22 mmol/mol creatinina) se encontraba muy aumenta- da (valores presentados en la tabla como 3b). El análisis en ese momento de la orina recogida durante el período neonatal mostró un aumento significativo de la glutaril- carnitina en orina (18,17 mmol/mol creatinina) (tabla 3). Este paciente es homocigoto para la mutación *R227P*. Re- cibe tratamiento dietético, riboflavina, carnitor, baclofe-

no, y tras un seguimiento de 3 meses, presenta discine- sias orolinguales, distonía de las extremidades superiores y algunos movimientos coreoatetósicos.

Los casos 4 y 5 fueron de diagnóstico tardío; no se rea- lizaba el cribado neonatal expandido en el momento de su nacimiento. El paciente 4, diagnosticado a los 14 me- ses tras una crisis encefalopática aguda y una RM cerebral característica, después de una evolución de 6 años pre- senta una buena recuperación, con marcha normal, sin coreoatetosis ni distonías, y tan sólo presenta alguna sa- cudida de la extremidad superior a nivel proximal. Los valores del ácido glutárico y 3-OH glutárico al diagnósti- co fueron de 23 y 68,8 mmol/mol creatinina, respectiva- mente, y se detectaron las mutaciones *Y398C/Y398C*. Re- cibe tratamiento dietético, carnitina y baclofeno. Está escolarizado y en la Escala de Wechler su cociente inte- lectual es de 102. El paciente 5 no fue diagnosticado has- ta los 13 años después de varios episodios de descom- pensación metabólica, su afectación neurológica, y está afectado de una tetraparesia espástica distónica grave, además de conllevar una grave repercusión nutricional. Los valores del ácido glutárico (177 mmol/mol creatinina) y 3-OH glutárico (elevación, sin cuantificar) que posee- mos de este paciente corresponden al momento de ini- cio del seguimiento en nuestra Unidad de Trastornos Me- tabólicos. Es portador de las mutaciones *R372L/R402W*.

DISCUSIÓN

Otros autores ya señalaron previamente la mejoría en el pronóstico de la AG-I detectada mediante cribado neona- tal y tratada precozmente, antes del clásico inicio encefalopático^{1,11-13}. En concordancia con ello, los diagnóstica- dos y tratados precozmente en nuestro hospital (casos 1 y 2) presentan una buena evolución y están asintomáticos, lo cual ratifica las experiencias antes referidas. Por el con- trario, en aquellos pacientes en los que el diagnóstico y la intervención fueron tardíos, tras crisis encefalopáticas, pueden presentar una afectación neurológica persisten- te^{1,14,15}, si bien no se descarta una mejoría tras la insta- uración del tratamiento. Tal es la experiencia del caso 3, con recuperación de su motilidad pero con persistencia de la afectación extrapiramidal en grado leve.

El diagnóstico de esta entidad, aún con la disponibilidad de MS/MS para el cribado, conlleva en ocasiones falsos

TABLA 2. Seguimiento evolutivo. Situación actual

CD y/o CI	Sintomatología
1 105	Libre de síntomas
2 85	Libre de síntomas
3 -	Distonía de extremidades inferiores, coreoatetosis Discinesias orolinguales
4 102	Notable mejoría. Sólo movimientos distónicos aislados
5 -	Tetraparesia espástica grave. Convulsiones

CD: cociente de desarrollo (escala de McCarthy); CI: cociente de inteligencia (escala de Wechler modificada).

TABLA 3. Perfil bioquímico de los pacientes con aciduria glutárica

	Rango de referencia	1	2	3a*	3b**	4	5
Glutarilcarnitina en sangre (µM)	< 0,13	0,48	0,58	0,13	0,120	0,25	1,66
Glutarilcarnitina en orina (mmol/mol creatinina)	< 1,90	43,07	17,55	18,17	7,22	13,8	-
Ácido glutárico (mmol/mol creatinina)	2-10	412	86	-	17	23	177
3-OH-glutarico (mmol/mol creatinina)	2,15	238	267	-	18	68,8	Alto sin cuantificar

*3a: valores en el cribado neonatal.

**3b: valores al diagnóstico.

negativos, ya que el valor de la glutarilcarnitina en sangre –análito utilizado para la detección– puede encontrarse dentro del rango de normalidad si es bajo en excretores (glutárico en orina < 100 mmol/mol de creatinina)^{2,10,16-18}. El paciente 3, con cifras de glutarilcarnitina de 0,13 μ M en la muestra de sangre de cribado a los 4 días de vida, constituye un ejemplo de esta eventualidad. Así, el perfil de ácidos orgánicos (ácido glutárico < 100 mmol/mol creatinina) y la mutación *R227P/R227P*^{10,19} permiten catalogarlo como “bajo excretor”, y es la demostración de una elevada concentración de glutarilcarnitina en orina la que orientó en este caso el diagnóstico definitivo, al confirmarse dicho hallazgo en el análisis retrospectivo de la muestra de orina del cribado neonatal.

No obstante, no todas las presentaciones son homogéneas. El paciente 2 presentó un valor de ácido glutárico < 100 mmol/mol creatinina y la mutación *R227L* en heterocigosis, lo cual parece sugerir, desde el punto de vista bioquímico, un perfil de “bajo excretor”. A pesar de ello, el valor de la glutarilcarnitina en sangre en el momento de la detección neonatal estaba muy por encima del rango de referencia (0,58 μ M). Tanto este paciente como todos los demás presentados en este trabajo tenían un valor de glutarilcarnitina en orina 4 veces superior al rango de normalidad.

De acuerdo con estos datos, y en concordancia por lo apuntado por Tortorelli et al²⁰, creemos que la glutarilcarnitina en la orina constituye un excelente marcador para la detección precoz neonatal de esta enfermedad, permitiendo ampliar el espectro de detección a los pacientes “excretores bajos”²¹. Teniendo en mente los datos que avalan una buena evolución neurológica en relación con una detección y un tratamiento precoces, el objetivo final debe ser la optimización de los recursos de cribado neonatal.

En nuestra comunidad autónoma, a todos los recién nacidos se les realiza sistemáticamente una toma de muestra de orina en papel junto a la de sangre. Como parte de un programa más ambicioso que, con la finalidad de mejorar la sensibilidad y la especificidad, pretende la ampliación universal a todos los recién nacidos del cribado para AG-I en orina, por el momento se lleva a cabo el análisis selectivo de glutarilcarnitina en orina en aquellos casos que muestran un valor elevado de glutarilcarnitina en la sangre.

BIBLIOGRAFÍA

- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:5-22.
- Martí M, Pérez Dueñas B, Ribes A, Couce ML. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la aciduria glutárica tipo I. En: Libro de Abstracts del VII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Madrid: Drug Farma; 2007. p. 51-68.
- Prats JM, Ribes MA, Briones MP, Garaizar C, Sanjurjo P. Aciduria glutárica tipo I. *An Esp Pediatr*. 1993;38:343-7.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003;348:2304-12.
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem*. 2003;49:1797-817.
- Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 2006;59:840-7.
- Prats Viñas JM. Aciduria glutárica tipo I. En: Sanjurjo P, Balde-llou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2006. p. 387-92.
- Chance DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborn. *Clin Chem*. 2003;49:1797-817.
- Rebollido M, Cocho JA, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Fraga JM. Aplicación de la espectrometría de masas en tándem al análisis de aminoácidos, acilcarnitinas, acilglicinas y ácidos orgánicos en muestra de orina impregnada en papel. *Quim Clin*. 2006;25:64-74.
- Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpí JL, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: Evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res*. 2000;48:315-22.
- Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:851-9.
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, Duran M, De Klerk JB, Lehnert W. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics*. 1996;27:115-23.
- Monavari AA, Naughten ER. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. *Arch Dis Child*. 2000;82:67-70.
- Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, Hagberg G, Holme E, Lönnquist T, et al. Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8:121-9.
- Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type I. *J Pediatr*. 2000;137:681-6.
- Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI, Enns GM. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: Retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metab*. 2005;86:417-20.
- Rashed MS. Clinical applications of tandem mass spectrometry: Ten years of diagnosis and screening for inherited metabolic diseases. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;758:27-48.
- Linder M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S. Neonatal Screening for glutaric aciduria type I: Strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:378-82.
- Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:861-8.
- Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D. The urinary excretion of glutaryl-carnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric acidemia type I. *Mol Genet Metab*. 2005;84:137-43.
- Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type I. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142:86-94.