

Viðfødd evnaskiftisbrek í Føroyum



Grein eftir:
Ulrike Steuerwald
Týtt úr enskum:
Gunnvá Mortensen

Inngangur:

Allar niðanfyri viðgjørdu sjúkur eru arvaðar gjøgnum autosomal, tað vil siga, gen, ið verður staðfest á einari av teim 22 „vanligu“ kromosomunum, ikki á X- ella Y-kromosomunum og við recessive, tvs. hvar bert tey, við ongum frískum geni, vísa eina fullfíggaða mynd av sjúkuni.

Í nøkrum av sjúkunum kunnu heterozygotisk (ella berarar, tvs. tey við bert einum broyttum geni) hava smærri trupulleikar. Fåa tveir berarar eitt barn, eru útlitini fyri at barnið fær sjúkuna 1 av 4. 50% av børnum hjá hesum pari verða berarar og 25% fáa tvær útgávur av vanligu frágreiðingini.

Flestu sjúkurnar hava ymisk sjúkueyðkenni við sær. Hetta kann vera orsakað av, at mong onnur enzyým eru uppi í, sum kunnu vera ójovn í virkni frá ein-



Birgit Sivertsen úr Klaksvík hevur sjúkuna GSD III A. Her er hon sum 1 ára gomul avmyndað saman við systkinabarninum Rakul áðrenn hon fór í kostviðgerð.

um persóni til annan. Tær fyrstu fyra sjúkurnar eru ógvuliga sjáldsamar ádrastaðni í verðini við einum títleika, sum er minni enn ein av 100.000. Tann fimta sjúkan er ikki kend ádrastaðni og tykist vera eindømi í Føroyum, tí kallað „Føroyska sjúkan“.

1 Glycogen storage disease flokkur III A

1.1 Alternativ nøvn

Forbes disease, Cori disease, debrancher deficiency, amylo-1,6-

glucosidase deficiency. Stytt: GSD III A.

1.2 Lýsing av virkisbreki

Partur av sukur og kolhydratir, ið ikki verða nýtt beinanvegin, verða goymd sum glycogen, oftast í livrini, men eisini í beinagrindar- og hjarta vøddum. Tá blóðsukurið fellur, verður glycogenið aftur gjørt um til glucosu. Mong ymisk enzyým eru neyðug í hesi prosess. Tvey av teimum, 1,4-1,4 glucantransferase og amylo-1,6 glucosi-

Birgit og Rakul eitt ár eftir, at Birgit var farin í kostviðgerð. Andlitið hjá Birgit er týðuliga minni.

dase eru sera lítið virkin hjá persónum við GSD IIIA. Sostatt kann goymda glycogenið bert verða lutvíst uppløyst. Blóðsukurið hevur lyndi til at verða lágt, hjá summum sera lágt. Aminósýrur frá proteinum eru nýttar til at framleiða glucosu og til at gera blóðsukurið støðugt.

1.3 Klinisk sjúkueyðkenni

Hjá børnum:

Ovurstór livur, framstandandi búkur, ovurfeitur kroppur og dukku andlit, lyndi til hypoglycemia, hypotonia í vøddum, seinkað rørslumenning, seinkaður vøkstur, normala sálarliga menning. Onkursvegna vikna sjúkueyðkennini munandi í kynbúningini. Men nágreiniliga orsökkin til henda bata, er ikki kend enn.

Hjá vaksnum:

Myopata (upp til 100%), cardiomyopata (50%), nakað stór livur, viðhvørt adenomas í livrini (10%).

1.4 Høvuðsviðgerð

Blóðsukurið eigur at verða hildið ímillum 3.3 og 6.6 mmol/l (um náttina > 2.2 mmol/l). Føði, ið inniheldur kolhydratir, ið verða upptiknar spakuliga, tvs. føði við lágum glycemiskum indeksi er best. Máltíðirnar eiga at vera smáar og títtar. Umleið 20 til 25 % av kaloríum eigur at stava frá proteinum.

Regluligt eftirlit við børnum: Blóðsukur lýsing umleið einaferð um vikuna hjá smáum og sjúkum børnum, eins og tá umstøðurnar broytast (td. barnið byrjar í barnagarði) og einaferð um mánaðin, tá alt er støðugt.

Blóðroynd (livur, feitt, nýru, vøddar) umleið einaferð um árið. Ultraljóðkanning av livur og nýru



um einaferð um árið. Hjartakanning við ECG, ECHO umleið einaferð um árið. Eftirlit við vøkstri (tyngd, hædd, ummál á høvdi) eina til fyra ferðir um árið. Tannlæknakanning fyri øktan caries vanda. Fleiri kanningar um ábendingar eru.

Hjá vaksnum: hjarta (ECG, ECHO), ultraljóðkanning av livur, vøddafunkti, blóð (livur, feitt, hjarta, nýru, a-fetoprotein) umleið einaferð um árið, um eingir trupulleikar eru.

1.5 Sjúkugreining

Sjúkan, ið uppstendur vegna mutati, varð eyðmerkt í 1999 (kromosom 1 hjá p21). Tað er ikki longur neyðugt at gera eina livur biopsi fyri at máta virkni av enzymunum. Ein lítil blóðroynd ella ein turkaður blóddropi verður kannað á serligum pappíri. Hesin háttur verður nýttur til kanning fyri phenylketonuria (PKU ella Føllings sjúku). Tey, ið hava tvey avrit av mutati, hava sjúkuna.

1.6 Sjúkueyðkenni hjá berarum
Eingi kend.

1.7 Títteleiki í Føroyum

Teir fyrstu tilburðirnir vóru sjúkugreinaðir seinast í 60'unum (Jensen et al., 1975).

Út frá hesum, kundu sjev sjúklingar við hesi sjúku, verið funnir í Føroyum í hesum tíðarskeiði.

Tað næsta barnið varð sjúkugreinað í 1995. Síðan tá eru fimm onnur børn fødd við sjúkuni. Ein kanning, av tilvildarligt valdum ónavngivnum royndum frá føroyskum nýfóðingum, visti, at 9 av 272 pinkubørnum vóru heterozygot fyri GSD III A (Santer et al., 2001). Sostatt kann ein av hvørjum 30 føroyingum rokna við at vera berari av sjúkuni. Í minsta lagi ein av 3.600 nýfóðingum (av royndum seinastu 10 árinum upp til eitt av 800 børnum) verður føddur við glycogen storage disease flokkur III A.

2 Carnitine transporter deficiency

2.1 Alternativ nøvn

Carnitine uptake disorder. Stytt: CTD ella CUD

2.2 Lýsing av virkisbreki

Carnitine er allastaðni í náttúruni, serliga nógv í vøddavevnaði hjá hægri verum, og ein minni nøgd í grønmoti.

Hjá menniskjum fer biosynthesan fram í livur og nýrum. Carnitine er umráðandi fyri at niðurbóta langgráðaðar feittsýrur, tí tað ger flutningin av langgráðaðum feittsýrum tvørturum innaru

Birgit og Rakul 7 ára gamlar. Nú sæst ikki á andlitinum, at Birgit bagir nakað.

mitochondrisku hinduna lættari. Í mitochondriunum verða langraðaðar sýrur evnaskiftar ígjøgnum β -oxidatión fyri at elva stórar nøgdir av ATP, sum verður nýtt í øllum øllum evnaskiftisprosessum í kroppinum. Ein annar høvuðsleiklutur hjá carnitine er at stuðla burturbeining av endogeniskum og exogeniskum sýrum, sum vanlig eru eitrandi, ella í hvussu er slag av burturkasti í kroppinum, men hesar sýrur kunnu verða útskyldar gjøgnum urinið, tá tær koma í samband við carnitine.

Hjá frískum fólki, verður carnitine transporterað frá tarmi til blóð og aftur til vøddakyknur. Carnitin transporturin er avgerandi fyri, at carnitin innihaldið í vøddakyknunum, kann vera 2.500 ferðir hægri enn í tarminum, er í lagi.

Persónar við CTD vanta henda



førleika. Hjá hesum persónum er carnitine innihaldið í vøddum tað samað sum í blóði og tarmi. Lág innihald av carnitine í hjarta- og beinagrindar-vøddum viðførir tarnaða β -oxidatión av feitt sýrum, ið hevur við sær at vøddarnir gerast veikir og tí ikki tola venjing. Ófullfígjanda endur-uptøkan av

carnitine í nýrunum - vanlig eisini eftirgjørt av carnitine flytara - førir við sær tap av carnitine ígjøgnum urinið. Hetta viðførir at carnitine støði í kroppinum gerst alsamt lægri.

2.3 Klinisk sjúkueyðkenni

Tað eru tvær týðningarmiklar kliniskar lýsingar av CTD:

- 1) akut encefalopati (Reye-like syndrome) vanlig íbirt av varandi svøltan ella spýggju. Eyðkenni fyri encefalopati eru svøvnloysi, coma, síðan apnea og krampar, ið føra til at sjúklingurin doyir. Sjúkueyðkennini staðfestast hjá børnum frá 3 mánaðum til uml. 2,5 ár. Veikt hepatomegalia kann staðfestast. Barnið var vanlig meira ella minni normalt til fyrsta herðindi, onkuntíð hevur vantandi trivnaður verið staðfestur.
- 2) Hin lýsingin vísir seg við tiltakandi cardiomyopata. Sjúkueyðkennini kunnu staðfestast ímillum 1 og 7 ára aldur.



Ulrike og Birgit avmyndaðar seinasta summar. Hyggur tú væl, sært tú, at Birgit hevur eitt sindur av búki.

Við ECHO sæst hypertrofi og dilatation og niðursett tømning av vinstra ventrikli.

Veikleiki í beinagrindar vøddum er staðfest.

2.4 Høvuðsviðgerð

50 - 200 mg/kg/die carnitine pr.os. í minst 4 skamtum. Umganga at fasta yvir longri tíð. Títtar máltíðir við kolhydratum, ið hava langa tíð um at forbrenna. Umganga langraðaðar feitt sýrur í føði.

2.5 Sjúkugreining

Úrslit, av kanning av CTD, vísir sera lágt innihald av plasma carnitine (lægr enn 10 µmol/L) og eina óking av útskiljingini av carnitine í urininum.

Bert ein partur av smábørnunum við CTD verða varnaði (uppdagaði) við, at turkaðir blóðplettir verða kannaðir.

Tí er molekylu/genetisk greining tann tryggasti máttin at staðfesta CTD hjá føroyskum nýfðingum. Mutatiónin, sum er funnin hjá føroyskum sjúklingum, varð eyðmerkt í ár 2000 á kromosomum 5q31.2-32 (Christensen E et al: 2000).

2.6 Sjúkueyðkenni hjá heterozygotum

Nøgdir av leysum carnitine í plasma hjá berarum er sera ymiskt. Er nøgdir av leysum carnitine lág, (serliga tá talan er um vødda ella cardiologisk sjúkueyðkenni, men eisini tá talan er um gastroenterologisk sjúkueyðkenni), tykist útskiftingin av carnitine at vera varislig. Útskiljanin av carnitine økist serliga, tá talan er um strongdar umstøður sum føsta (td. áðrenn skurðviðgerð), spýggju og virus-sjúku. (Pons R et al, 1995).

Heterozygot kunnu fáa aldursrelaterað cardiomyopathia (cardiac hypertrophy). Tí er best við regluligum ECHO. ECG kann eisini vera neyðugt hjá vaksnum (t.d. 5 hvørt ár til 40 ára aldur, síðan møguliga oftari, um kann-

ingarúrslitið er óvanligt, og cardiologilækni metir tað vera neyðugt. (Koizumi A et al, 1999, Xiaofei E et al, 2002 og Cederbaum SD, 2002).

Sjúklingar við CTD eiga at umganga at taka ymisk sløg av heilivági, eitt nú antibiotica (td. b-lactam-antibiotica). Grundin til hetta er, at ávísur heilivágur minkar um tað frammanundan lága innihaldið av leysum carnitine við at blokera ella tarna carnitin flytarum. Hartil er gagnið av heiliváginum minni hjá hesum persónum, orsakað av, at upptøkan í nýrunum ikki er nøktandi. Upptøkan av carnitin í tarmunum er lítil, og tiskil er eisini lítið av carnitin í plasma. (Ganapathy ME et al, 2000, Wagner CA et al, 2000 and Ohashi R et al, 2001).

Áðrenn viðgerð við valproic sýru, eigur CTD og lágt plasma carnitine innihald at verða útihýst hjá føroyingum.

Viðgerð til kvinnur við barn, sum frammanundan hava átt barn við CTD, ella pør har bæði foreldrini eru heteroxygot fyri CTD er: 1.25g carnitine um dagin til kvinnan hevur átt. Hetta er fyri at fyriryrgja, at mamman fær sjúkueldandi lágt plasma av virkna flutninginum av carnitine frá móðir til barn.

Barnið eigur at verða viðgjørt við carnitine, til brekið er útihýst. (Wu X, 1999 and Wilken B et al, 2001).

2.7 Tittleiki í Føroyum

Tann fyrsti tilburðurin varð sjúkugreinaður í 1995. Eitt systkin hjá sjúklinginum var deytt í 1989. Tað er ógvuliga sannlíkt at CTD var orsøkin til at barnið doyði. Tvey onnur børn eru staðfest síðan tá, einaferð eftir at tað var deytt, tíverri. (Christensen E et al, 2000).

Fyri at meta um tittleikan av berarum sum hava CTD-brekið í Føroyum, er ein kanning sett í verk av Ríkissjúkrahúsinum.

3 Holocarboxylase synthetase deficiency

3.1 Alternativ navn

Multiple carboxylase deficiency. Stytt: HCS deficiency, MCD.

3.2 Lýsing av virkisbreki

Fýra karboxylasa við virki í ymiskum rásam av evnaskifti gerast virkin av, at biotin (vitamin H) er bundin at teimum. Holocarboxylase synthetase hevur ábyrgdina fyri hesi mekanismu. Tey fýra carboxylases eru við í glucosuframleiðsluni frá aminosýrum og feittsýrum og í syntesuni av feittsýrum og catabolismuni av fleiri aminosýrum.

Óvirknir av HCS viðførir ógvuliga acidosu og ketosu. Ammoniak blóðeitran (hyperammonemia) kann uppstanda vegna at urincysuecyklus verður hemmað av acidosu og ketosu. Henda blóðeitran viðførir heila ødem.

3.3 Klinisk sjúkueyðkenni

Mutatiónin, sum er at finna hjá føroyingum, viðførir eina minking av virkni hjá HCS til umleið 20% av normala virknum. Tí kann HCS trot í Føroyum kallast ein veikari seint-byrjandi formur av brekinum. Sjúkueyðkennini hjá føroyskum sjúklingum eru: afebrilur myocloniskir krampar, psychomotorisk seinkan, serliga seinkan í málsligari menning, viðhvørt lærutrupulleikar og psychosocialir trupulleikar. Vøddahypotonia, máttloysi og venjingartrupulleikar er staðfest. Men tað kunnu eisini vera livshættislig herindi av evnaskifti-acidosis við ammoniakblóðeitran, ið viðførir spýggju og dølskni, ið versnar til coma, heila-bløðingar, og tachypnea ella Kussmaul andadráttur. Henda akutta sjúka uppstendur ofta brádliga vegna ígerðir ella av hægri proteininntøku.

HCS trot tarna eisini immunverjuni. Hetta viðførur, at sjúklingurin er meira útsettur fyri *Candida albicans* (trøska) og øðrum

sjúkuelvandi bakterium, sum kunnu geva ígerð av húðini og lungunum. Onnur møgulig sjúkueyðkenni eru hártap, sár við erythematiskum, roðslutari húð sum seborrheic dermatitis ella ichthyosis, ofta ovurtikið við *Candida albicans*.

Illgruni um diagnosu stavar viðhvørt frá óvanligum lukti at urinum, líknandi frensalandi.

3.4 Høvuðsviðgerð

Biotin 10 til 20 mg/die, viðhvørt eru 40 til 80 mg/die neyðug. Útlitini eru góð, um nøktandi biotin verður givið regluliga.

3.5 Sjúkugreining

Mutatióin hjá føroyskum sjúklingum varð eyðmerkt í 2001 (Yang et al, 2001). Besti háttur at sjúkugreina er við DNA greining. Óviðgjørdir sjúklingar úrskilja fleiri eyðkendar lívrunnar sýrur í gjøgnum urinið, serliga undir einum tilburði av akuttari sjúku

3.6 Sjúkueyðkenni hjá heterozygotum (berarum)

Hjá summum heterozygotum, batnar venjingar tolsemi (tolerancia) og máttloysi eftir at biotíni eftirgerð verður nýtt. Sjúkueyðkenni hjá nýfðingum kunnu fyribyrgjast við at viðgera mammuna við 10 mg biotin um dagin, meðan hon er við barn (Thuy et al, 1999).

3.7 Títteleiki í Føroyum

Tann fyrsti tilburðurin var sjúkugreinaður í 1995. Onnur fyra, frá tveimum ymiskum familjum, vóru staðfest til síðst í 2002.

Fyri at meta um títleikan av berarum í Føroyum, er ein kanning sett í verk av Ríkissjúkrahúsinum. Tað er sannlíkt, at tað eru nógvir tilburðir, ið ikki eru sjúkugreinaðir enn.

4 N-Acetylglutamate synthetase deficiency

4.1 Alternativ nøvn

Einki annað navn nýtt. Stytt: NAGS deficiency.

4.2 Lýsing av virkisbreki

N-Acetylglutamate synthetase catalyserar syntesuna av N-Acetylglutamate.

NAGS er neyðugt til at virka til carbamylphosphate synthetase, sum catalyserar fyrsta stigi av urinsýrucyklus. Í gjøgnum urinsýrucyklus verður yvirskotsnitrogeni útskilt úr kroppinum. Um nøkur metabolisk forðing skaðar virksemið í ringrásini, økist ammoniak innihaldið í plasma og viðførur ammoniakeitran.

4.3 Klinisk sjúkueyðkenni

Mutatióin, sum er staðfest í Føroyum, viðførir eitt frávik av NAGS við sera lágum aktiviteti. Tí viðførir føroyski formurin av brekinum til álvarsama sjúku hjá nýfðingum.

Barnið verður føtt undir normalum viðurskiftum, og barnið sær út til at hava tað gott í umleið 12 til 24 tímar. Síðan gerst barnið sjúkt við eyðkennum sum, ilt við at taka føði til sín, spýggju, tyngd, erkvisni og tachypnø. Ofta er mistanki um ígerð. Um tað ikki fær viðgerð beinanvegin, doyir barnið av apnø og krampa.

4.4 Høvuðsviðgerð

Um viðgerð við carbamylglutamate verður givin beinanvegin, er ein lítil møguleiki fyri at fyribyrgja at barnið versnar og doyir (Guffon N et al, 1995).

Vegna vantandi royndir við føroyska forminum av NAGS brekinum, eru útlitini hjá einum møgulega viðgjørðum barni ógreið.

4.5 Sjúkugreining

Sjúkan, sum uppstendur vegna mutatióin, kann staðfestast við DNA greining.

Hjá nýfðingum við ógreinaðum hyperammonemia, má roknaðast við NAGS breki.

4.6 Sjúkueyðkenni hjá berarum

Eingi kend.

4.7 Títteleiki í Føroyum

Bert ein tilburður av NAGS breki er higartil staðfestur í Føroyum. Møguliga eru fleiri nýfðingar deyðir uttan at verið sjúkugreinaðir. Mutatióin, sum er orsök til sjúkuna í Føroyum, hevur verið kend síðan síðst í 2002 og kann staðfestast við DNA greining.

Fyri at finna fram til hvussu nógvir berarar eru í Føroyum, er kanning av NAGS brekinum sett í verk.

5 Tann "Føroyska sjúkan"

5.1 Alternativ nøvn

Eingi!

5.2 Lýsing av virkisbreki

Brekið ella ófullfíggaða síðan í „Føroysku sjúkuni“ er ikki kend enn. Tað sýnist at vera dysfunctiún í mitochondriunum - mest sannlíkt í respiratoriska raðnum - sum viðførir óvirkið evnaskifti.

5.3 Klinisk sjúkueyðkenni

Encephalopathia (heilasjúka) við ógvusligari røðslutarnan. Sálárlig útvikling virkar meiri ella minni normal. Hyperkinetisk-dystone, tvs. ókoordineraði og ókontroleraði, røðslubrek. Vøddasjúka við álvarsamari niðursettari vøddamegi. Tendon reaksjónir ella vøddarekleksir eru ikki møguligar at fáa fram. Sensorineuralur deyvleiki, vegna at fimrihárin í hoyrisnigilinum eru óvirkin. Hetta kann hjálpast við, at barnið fær cochlear implant. Ophthalmoplegia við strabismus og/ella ptosis. Vantandi trivnaður. Ringar lívsvónir.

5.4 Høvuðsviðgerð

Umganga at fasta, kulda, hitatryst og manglandi svøvn.

Roynd við coenzme Q. (Q 10) Hjá børnum við lítlari nøgd av carnitine, eigur carnitine at verða givið sum ískoyti.

5.5 Sjúkugreining

Í lötuni bert út frá kliniskari gongd.

5.6 Sjúkueyðkenni hjá berarum Eingi kend.

5.7 Títteleiki í Føroyum

Ikki staðfest aðrastaðni í heimum. Í Føroyum eru í minsta lagi 9 børn við hesum breki fødd síðan 1978, men roknast má við, at nøkur eru deyð, uttan at hava verið sjúkugreinaði. Sostatt er títteleikin uml. 1 av 2000 nýfóðingum. Felags forfedrarn, hjá foreldrum at øllum raktum børnum, livdu umleið ár 1650. Sostatt má roknast við, at mutatióinin er nógv útbreidd í føroyska fólkinum: uml. 1 av 25 kann vera berari!

Arbeiði, við at finna fram til sjúkuelvandi mutatióinina og geni, er í menning.

6 Bólkmentir

1. Cederbaum SD, Koo-McCoy S, Tein I, Hsu BY, Ganguly A, Vilain E, Dipple K, Cvitanovic-Sojat L, Stanley C. Carnitine membrane transporter deficiency: a long-term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab* 2002 Nov;77(3):195-201.
2. Christensen E, Holm J, Hansen SH, Sørensen N, Nezu J, Tsuji A, Skovby F: Sudden infant death following pivampicillin treatment in a patient with carnitine transporter deficiency. *J Inher Metab Dis* 2000;23(Suppl 1):117.
3. Ganapathy ME, Huang W, Rajan DP, Carter AL, Sugawara M, Iseki K, Leibach FH, Ganapathy V: b-Lactam antibiotics as substrates for OCTN2, an organic cation / carnitine transporter. *J Biol Chem* 2000;275:1699-1707.
4. Guffon N, Vianey-Saban C, Bourgeois J, Rabier D, Colombo JP, Guibaud P: A new neonatal case of N-acetylglutamate synthase deficiency treated by carbamylglutamate. *J Inher Metab Dis* 1995;18:61-5.
5. Jensen B, Cohn J, Wang P, Hauge M, Henningsen K, Svejgaard A: Amylo-1,6-glucosidase deficiency (glycogenesis type III) in the Faroe Islands. *Hum Hered* 1975;25:115-26.
6. Koizumi A, Nozaki JI, Ohura T, Kayo T, Wada Y, Nezu JI, Ohashi R, Tamai I, Shoji Y, Takada G, Kibira S, Matsuishi T, Tsuji A: Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999;8:2247-54.
7. Ohashi R, Tamai I, Nezu JI, Nikaido H, Hashimoto N, Oku A, Sai Y, Shimane M, Tsuji A: Molecular and physiological evidence for multifunctionality of carnitine / organic cation transporter OCTN2. *Mol Pharmacol* 2001;59:358-66.
8. Pons R, De Vivo DC: Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl 2):2S8-24.
9. Santer R, Kinner M, Steuerwald U, Kjærgaard S, Skovby F, Simonsen H et al: Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in Faroe Islands. *Eur J Hum Genet* 2001;9:388-391.
10. Thuy LP, Belmont J, Nyhan WL: Prenatal diagnosis and treatment of holocarboxylase synthetase deficiency. *Prenat Diagn* 1999;19:108-12.
11. Wagner CA, Lükewille U, Kaltenbach S, Moschen I, Bröer A, Risler T, Bröer S, Lang F: Functional and pharmacological characterization of human Na⁺-carnitine co-transporter hOCTN2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F584-F591.
12. Wilcken B, Wiley V, Sim KG, Carpenter K: Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2001;138:581-4.
13. Wu X, Huang W, Prasad PD, Seth P, Rajan DP, Leibach FH, Chen J, Conway SJ, Ganapathy V: Functional characteristics and tissue distribution pattern of organic cation transporter 2 (OCTN2), an organic cation / carnitine transporter. *JPET* 1999;290:1482-92.
14. Xiaofei E, Wada Y, Dakeishi M, Hirasawa F, Murata K, Masuda H, Sugiyama T, Nikaido H, Koizumi A. Age-associated cardiomyopathy in heterozygous carrier mice of a pathological mutation of carnitine transporter gene, OCTN2. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002 Jul;57(7):B270-8.
15. Yang X, Aoki Y, Li X, Sakamoto O, Hiratsuka M, Kure S, Taheri S, Christensen E et al. Structure of human holocarboxylase synthetase gene and mutation spectrum of holocarboxylase synthetase deficiency. *Hum Genet* 2001;109:526-34.

Viðari lesnaður:

J. Fernandes, J.M. Saudubray, G. van den Berghe (eds.): *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 3rd ed. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2000.

W.I. Nyhan, P.T. Ozand: *Atlas of metabolic diseases*. 1st ed. Chapman & Hall Medical. London 1998.

U. Steuerwald, Hannover, Februar 2003