

## Aciduria glutárica tipo I: reporte de un caso con diagnóstico tardío

### Glutaric aciduria type I: Report of a late diagnosed case.

Víctor R de J López Rodríguez,<sup>1</sup> María del C Chima Galán,<sup>1</sup> Lina M Parra Guerrero,<sup>2</sup> Mariana Navarro Estrada,<sup>2</sup> Yuritzi Santillán Hernández,<sup>1</sup> Éricka Vargas Quevedo<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La aciduria glutárica tipo I es un error innato del metabolismo ocasionado por variantes en *GCDH* que dan origen a una deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa que, a su vez, produce acumulación de metabolitos neurotóxicos y un cuadro clínico caracterizado por lesión estriatal y trastornos del movimiento (disonía, coreoatetosis).

**CASO CLÍNICO:** Paciente de tres años de edad, previamente asintomático hasta el inicio de una crisis encefalopática a los 10 meses, posteriormente con regresión de hitos del desarrollo, hipotonía central y movimientos involuntarios. Con el antecedente de laringomalacia, orzuelos de repetición, tos productiva crónica, alteración en el patrón de evacuaciones, hiperhidrosis generalizada y múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias. La resonancia magnética cerebral reportó aumento del espacio subaracnoideo frontotemporal bilateral y de las cisuras de Silvio, globo pálido, putamen y caudado con atrofia bilateral, hiperintensos en T2/FLAIR y con restricción a la difusión. El análisis de los ácidos orgánicos demostró elevación del ácido glutárico y la secuenciación de *GCDH* reportó dos variantes patogénicas: p.Arg402Trp y p.Thr429Met.

**CONCLUSIONES:** Se reporta un caso de aciduria glutárica tipo I con diagnóstico tardío y dos variantes patogénicas en *GCDH* no comunicadas previamente en población mexicana. El tratamiento oportuno de la aciduria glutárica tipo I cambia radicalmente el pronóstico; sin embargo, depende de métodos de cribado para el diagnóstico temprano, que no se encuentran disponibles en todas las poblaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Aciduria glutárica I; glutaril-CoA deshidrogenasa; errores innatos del metabolismo.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Glutaric aciduria type I (AG-I) is an inborn error of metabolism caused by variants in *GCDH*, this affects the function of the enzyme glutaryl-CoA dehydrogenase and produces accumulation of neurotoxic metabolites, patients with this dysfunction are characterized with striatal lesions and movement disorders (dystonia, choreoathetosis).

**CASE REPORT:** The patient is a 3-year-old Mexican male with a history of an encephalopathic crisis at 10 months old, after this episode he suffered development regression, hypotonia and movement disorder, he has also other pathological antecedents: laryngomalacia, recurrent hordeolum, chronic productive cough, diarrhea-constipation, generalized hyperhidrosis and multiple hospitalizations for acute respiratory infections. MRI reported expansion in the frontotemporal subarachnoid space and the Sylvian fissures, also bilateral atrophy, T2/FLAIR hyperintensity and restricted diffusion in the basal ganglia; organic acids analysis showed increased glutaric acid levels; *GCDH* sequencing reported two pathogenic variants: p.Arg402Trp and p.Thr429Met.

**CONCLUSIONS:** This is a report of a late diagnosed AG-I case with two pathogenic variants in *GCDH*, previously unreported in the Mexican population. Early AG-I treatment radically changes the prognosis; however, it depends on screening methods for diagnosis that are not widely available in some populations.

**KEYWORDS:** Glutaric aciduria I; Glutaryl-CoA dehydrogenase; Inborn errors of metabolism.

<sup>1</sup> Servicio de Genética Médica.

<sup>2</sup> Servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

<sup>3</sup> Clínica de errores innatos del metabolismo y enfermedades raras pediátricas. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

**Recibido:** 21 de julio de 2022

**Aceptado:** 22 de mayo de 2023

#### Correspondencia

Víctor R. de J López-Rodríguez.  
lopez.rodriguez.vrj@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** López-Rodríguez VRJ, Chima-Galán MC, Parra-Guerrero LM, Navarro-Estrada M, Santillán-Hernández Y, Vargas-Quevedo E. Aciduria glutárica tipo I: reporte de un caso con diagnóstico tardío. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (4): 290-296.

## ANTECEDENTES

La aciduria glutárica tipo I es un error innato del metabolismo que sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, con una prevalencia mundial de 1 caso por cada 110,000 nacimientos.<sup>1</sup> Se caracteriza, clínicamente, por macrocefalia, que puede coexistir desde el nacimiento o aparecer después de éste, o desaparecer espontáneamente.<sup>2</sup>

En general, los afectados tienen un desarrollo psicomotor adecuado los primeros meses de vida; sin embargo, algunos tienen hipotonía y retraso del desarrollo motor.<sup>3</sup> De acuerdo con la historia natural de la enfermedad del 80 al 90% resultará con una alteración neurológica irreversible antes de los seis años de edad. Esta alteración se debe a una lesión del cuerpo estriado que, la mayor parte de las veces, ocurre por crisis encefalopáticas desencadenadas en estados catabólicos agudos (fiebre, cirugías, etc.).<sup>4</sup> En la exploración física se observan trastornos del movimiento y del tono muscular (disonía, coreoatetosis) que llevan a la pérdida de hitos del desarrollo y a una discapacidad motora importante.<sup>5</sup> Los pacientes también pueden tener convulsiones,<sup>6,7</sup> alteraciones oftalmológicas<sup>8,9</sup> y enfermedad renal crónica en la vida adulta.<sup>10</sup> Entre las complicaciones observadas están los hematomas subdurales, entre otras.<sup>11,12</sup>

De acuerdo con la forma de inicio o la ausencia de la lesión estriatal, se identifican otros dos fenotipos: la aciduria glutárica tipo I de inicio tardío y la aciduria glutárica tipo I de inicio insidioso.<sup>3</sup> La primera hace referencia a los casos diagnosticados después de los seis años, sin datos de lesión estriatal por neuroimagen, ni alteraciones del movimiento, a pesar de tener estados catabólicos. En estos pacientes pueden existir datos inespecíficos de: cefaleas, vértigo, alteraciones motoras leves y macrocefalia. Los pacientes ancianos suelen tener síntomas neurológicos graves: demencia, tremor, epilepsia

y, también, cambios progresivos en neuroimagen.<sup>13,14,15</sup> La aciduria glutárica tipo I de inicio insidioso describe a los pacientes menores de seis años, sintomáticos, con una lesión estriatal, sin una crisis encefalopática, que representa del 10 al 20% de los casos sintomáticos.<sup>4,8,16</sup>

La enfermedad puede sospecharse por datos clínicos y por alteraciones bioquímicas o en neuroimagen. El diagnóstico se confirma mediante un ensayo enzimático o el análisis molecular del gen *GCDH*.<sup>3</sup> La aciduria glutárica tipo I también puede detectarse, en primera instancia, por medio del tamiz metabólico ampliado. Para este propósito se miden las concentraciones séricas de glutarilcarnitina (sensibilidad 95%).<sup>3</sup>

El tratamiento consiste, principalmente, en una dieta baja en lisina suplementada con mezclas de aminoácidos libres en lisina y reducidas en triptófano, L-carnitina y atención inmediata en situaciones de estrés catabólico. Se inicia al tener la sospecha de la enfermedad y debe seguirse estrictamente, al menos los primeros seis años. Con estas medidas el curso clínico mejora y en la mayoría de sujetos se previene el daño neurológico.<sup>3</sup> El pronóstico es bueno a largo plazo para quienes iniciaron un tratamiento oportuno y no resultaron con alguna alteración neurológica; los pacientes con daño neurológico son los de mayor morbilidad y mortalidad.<sup>4</sup>

La aciduria glutárica tipo I es ocasionada por variantes en el gen *GCDH* que llevan a una deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa.<sup>17,18</sup> Esto altera el catabolismo de L-lisina, L-hidroxilisina y L-triptófano que, a su vez, genera la acumulación de ácido glutárico y ácido 3-hidroxiglutarico, metabolitos neurotóxicos, así como de glutarilcarnitina, que resulta de la conjugación de glutaril-CoA y carnitina.<sup>19</sup>

En este trabajo se describen las características clínicas, neuroradiológicas y moleculares de un caso confirmado de aciduria glutárica tipo I.

Para esto se obtuvo el consentimiento informado de los padres del paciente.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 3 años 8 meses de edad, producto de la primera gestación de la madre de 21 años, originaria de la Ciudad de México y padre con 32 años de edad, originario de Puebla, ambos aparentemente sanos, no consanguíneos y sin antecedentes familiares del padecimiento. El embarazo transcurrió sin complicaciones y finalizó a las 36 semanas, por cesárea, indicada por falta de progresión del trabajo de parto, peso 2895 g, talla 50 cm, perímetro cefálico 33 cm, Apgar 8-9.

El reporte del tamiz neonatal, obligatorio en México, no reportó alteraciones. Los primeros meses de vida cursó con un desarrollo psicomotor adecuado. En esta etapa comenzó a incrementarse el perímetro cefálico. A los 10 meses de edad inició, de forma súbita, con vómitos y desequilibrio hidroelectrolítico que llevaron a una crisis encefalopática manifestada con movimientos musculares involuntarios que cedieron espontáneamente. El electroencefalograma no reportó alteraciones. Posterior a la crisis perdió los hitos del desarrollo alcanzados, principalmente el sostén cefálico, resultó con hipotonía central e igualmente se agregaron movimientos distónicos generalizados, que prevalecen en el paciente.

Otros antecedentes patológicos relevantes: laringomalacia, orzuelos de repetición, tos productiva crónica, alteración en el patrón de evacuaciones (diarrea-estreñimiento), hiperhidrosis generalizada y múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias.

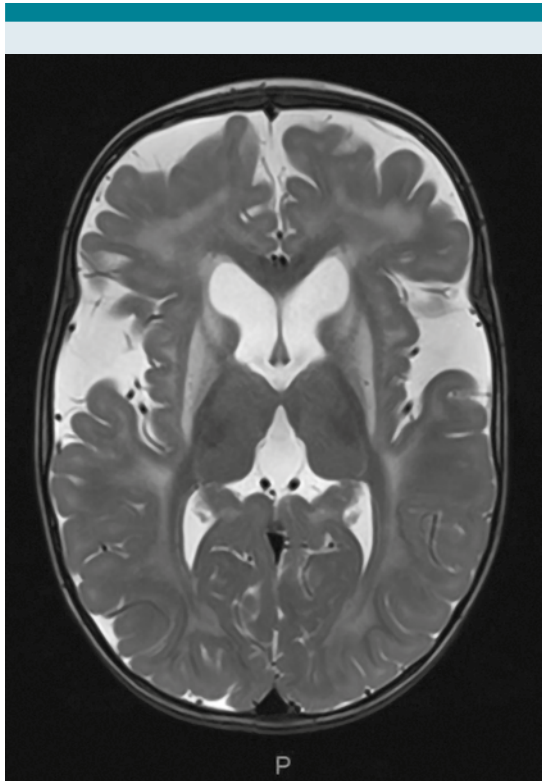
En cuanto al desarrollo psicomotor, fija la mirada momentáneamente, interactúa con el medio, sin sostén cefálico. Pronuncia monosílabos desde los 18 meses, con dificultad, debido a la pobre

coordinación motora. Tolerancia la vía oral con alimentos de consistencia blanda, con dificultad para la masticación.

En la exploración física se encontró con peso de 10.8 kg (P/E <P<sub>3</sub>), talla de 83 cm (T/E <P<sub>3</sub>), perímetro cefálico de 53 cm (P<sub>97</sub>); dolicocefalia, pabellones auriculares de baja implantación, extremidades hipotróficas, hipotonía y distonía generalizada, el resto sin alteraciones.

Para el estudio diagnóstico del paciente se solicitó un tamiz metabólico ampliado, incluidos la medición de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en suero, que reportó elevación del ácido glutárico (más de 0.5 mg/dL) y ácido láctico, el resto de valores séricos sin alteraciones (glutarilcarnitina en concentraciones normales). El estudio de ácidos orgánicos en orina solo reportó elevación de ácido glutárico. En la resonancia magnética cerebral (**Figuras 1 y 2**) se apreciaron alteraciones en los ganglios de la base y esplenio del cuerpo calloso (disminución de dimensiones y aumento en la intensidad de señal) que indican cambios crónicos; además, aumento del espacio subaracnoideo frontotemporal, hallazgos típicos de aciduria glutárica tipo I. Además, se practicó una espectroscopia multivoxel a nivel de los ganglios de la base y sustancia blanca frontal periventricular bilateral (**Figura 3**) con cambios relacionados con el daño neuronal y aumento en la síntesis de la membrana celular.

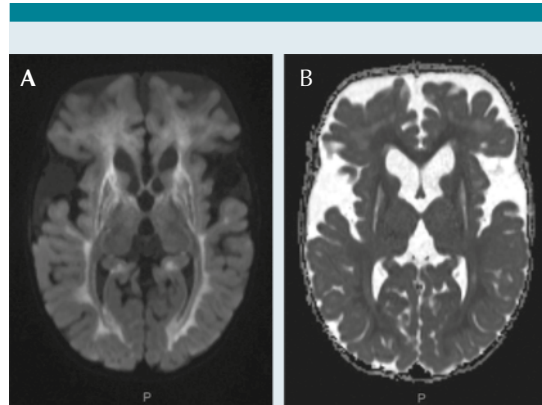
El diagnóstico de aciduria glutárica tipo I se confirmó mediante la secuenciación de nueva generación, por medio del panel de genes "aciduria glutárica tipo 1 *NextGeneDx*" del laboratorio Imegen (Valencia, España) que solo incluyó al gen *GCDH*. Las bibliotecas se prepararon con el kit Nextera XT (Illumina) y la secuenciación de las bibliotecas se realizó con el secuenciador MiSeq (Illumina). El análisis de las secuencias obtenidas reportó la existencia de dos variantes en *GCDH* (NM\_000159.3) clasificadas como patogénicas: c.1204C>T (p.Arg402Trp)



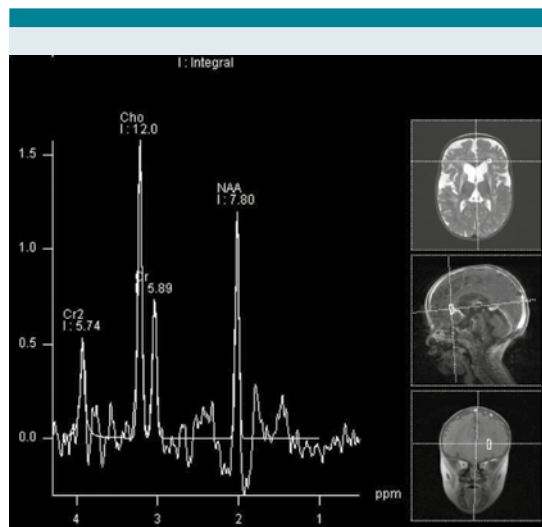
**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral, secuencia T2 en adquisición axial. Se aprecian surcos y cisuras prominentes de forma generalizada, con predominio a nivel de la cisura de Silvio bilateral, con extensión temporal; disminución de las dimensiones y aumento en la intensidad de señal a nivel del globo pálido, putamen y núcleo caudado bilateral.

y c.1286C>T (p.Thr429Met). La segregación familiar, por medio de secuenciación Sanger, confirmó al padre como portador de la variante p.Arg402Trp y a la madre como portadora de la variante p.Thr429Met. Esto confirmó el estado heterocigoto compuesto de las variantes en el paciente.

Desde la sospecha de aciduria glutárica tipo I, con los reportes de la resonancia magnética y el bioquímico, se inició el tratamiento con control de la dieta, restringida en ingesta de lisina



**Figura 2.** A. secuencia DWI en adquisición axial; B. secuencia ADC en adquisición axial. Restricción a la difusión a nivel del núcleo caudado, globo pálido y sustancia blanca periventricular temporoparietal bilateral.



**Figura 3.** Espectroscopía. Pérdida de la relación colina/creatina por incremento del pico de colina y disminución del pico de N-acetil-aspartato.

y triptófano. Dos tercios de los requerimientos de proteína totales se cubrían con proteína intacta y el tercio restante con una mezcla de aminoácidos libres en lisina y triptófano. Se

indicó suplementación con L-carnitina a dosis de 100 mg/kg/día. Después de la confirmación diagnóstica permaneció con el tratamiento implementado. Se otorgó asesoramiento genético de la enfermedad a la familia.

## DISCUSIÓN

Este trabajo describe el caso de un paciente mexicano con aciduria glutárica tipo I confirmada por estudio genético. El sujeto de estudio resultó con el cuadro clínico clásico de la enfermedad, con macrocefalia desde edad temprana y una crisis encefalopática con lesión estriatal que ocasionó alteraciones del movimiento y el tono muscular. El proceso diagnóstico fue tardío por lo que el tratamiento no pudo establecerse oportunamente. En la actualidad, la aciduria glutárica tipo I es una enfermedad susceptible de tratamiento, con la implementación de una dieta específica, suplementación con L-carnitina y un control adecuado en situaciones de estrés catabólico es posible cambiar la historia natural de la enfermedad. Está reportado que del 80 al 90% de los afectados permanecerá asintomático si se inicia y mantiene el tratamiento adecuado de forma temprana.<sup>3</sup> En casos con diagnóstico tardío, con síntomas neurológicos, el efecto del tratamiento es limitado. Sin embargo, se sugiere que algunos de estos afectados podrían verse beneficiados con el tratamiento al prevenir un deterioro neurológico progresivo,<sup>4,20-23</sup> que es el objetivo primordial en todo paciente.

La identificación temprana de pacientes con aciduria glutárica tipo I puede conseguirse mediante un cribado metabólico que mida la concentración sérica de glutarilcarnitina<sup>1,24</sup> que, en la mayoría de los casos, reportará una elevación respecto de las concentraciones normales para su población. En algunos casos, como sucedió en el paciente del caso, no se detectará esta elevación, lo que puede deberse a diversas causas: pérdida por consumo de carnitina libre secundaria a la formación de

metabolitos, como la misma glutarilcarnitina; pacientes que se comportan como excretores bajos de los metabolitos generados, lo que se ha relacionado con ciertas variantes del gen *GCDH*, como ocurre en el pueblo *Oji-Cree* canadiense. La falta de detección en el cribado también puede deberse a problemas técnicos en el procesamiento e interpretación de los valores obtenidos. Existen antecedentes de falsos negativos clasificados así erróneamente debido a los rangos previamente establecidos como normales.<sup>1</sup> Por lo anterior, es importante que los profesionales de la salud conozcan esta posibilidad y no descartar este diagnóstico solo con un resultado de cribado negativo. También es importante conocer el genotipo y fenotipo asociado con una población debido a que con esta información pueden iniciarse estrategias alternativas para la detección, como es el caso del cribado por ADN efectuado en el pueblo *Oji-Cree*.<sup>1</sup> En general, esta práctica ha ayudado en algunas poblaciones a establecer un tratamiento oportuno que ha mejorado el pronóstico de los afectados.<sup>8,25-29</sup> En la actualidad, en México el cribado para esta enfermedad no se practica de forma universal para la población.

La epidemiología de la aciduria glutárica tipo I en México no es bien conocida, Campos-García y colaboradores publicaron, en 2019, información de los primeros pacientes mexicanos con aciduria glutárica tipo I y confirmación molecular, con una prevalencia de 1 caso por cada 36,442 nacimientos en una región del sureste de México, que es significativamente mayor a la reportada en el mundo.<sup>30</sup> El hallazgo de una variante nueva en ese estudio (p.Leu1130Pro), con un posible efecto fundador, así como la endogamia que ocurre en algunas poblaciones de México, podrían explicar esta prevalencia aumentada en esta región. La prevalencia en el resto del país, hasta este momento, es desconocida.

Ambas variantes identificadas en el sujeto de estudio se clasificaron, previamente, como



variantes patogénicas asociadas con aciduria glutárica tipo I. No se encontraron reportes de casos clínicos con estas mismas variantes en estado heterocigoto compuesto. La variante c.1204C>T se reconoce como una de las más frecuentes en casos de diferentes poblaciones, sobre todo aquellas con ascendencia europea.<sup>16,31-33</sup> Sin embargo, ésta no ha sido reportada previamente en casos mexicanos. La variante ocurre en un dinucleótido CpG dentro del exón 10 de *GCDH* que ocasiona el cambio de un residuo de aminoácido en la cadena polipeptídica (p.Arg402Trp). La variante c.1286C>T se ha identificado en algunos casos de origen europeo,<sup>32,34,35</sup> tampoco se ha reportado en casos mexicanos. La variante también ocurre en un dinucleótido CpG dentro del exón 11 e, igualmente, ocasiona un cambio en la cadena polipeptídica (p.Thr429Met). El estudio en fibroblastos de sujetos con cada una de estas variantes en estado homocigoto ha reportado una actividad enzimática indetectable,<sup>34</sup> por lo que se asocian a un fenotipo severo o clásico de la enfermedad, como es el caso de nuestro paciente. La participación de dinucleótidos CpG podría explicar la mayor frecuencia de estas variantes, sobre todo de p.Arg402Trp, en ciertas poblaciones.

## CONCLUSIONES

El establecimiento oportuno del tratamiento de la aciduria glutárica tipo I cambia, radicalmente, el pronóstico en la mayoría de los afectados. Es necesario tener en cuenta que, por medio de un cribado metabólico, es posible la detección temprana de la aciduria glutárica tipo I. Este cribado debería practicarse de manera universal; sin embargo, en muchas poblaciones, incluida la mexicana, estas acciones no ocurren en la mayoría de los sujetos debido a su contexto socioeconómico. En este trabajo se reporta un caso de aciduria glutárica tipo I con diagnóstico tardío y variantes patogénicas en *GCDH* no identificadas previamente en población mexicana.

**Agradecimientos:** al paciente y a su familia por su cooperación, así como al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

## REFERENCIAS

1. 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.
2. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C (2): 86-94.
3. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40 (1): 75-101.
4. Kölker S, Garbade S, Greenberg C, Leonard J, 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 (6): 840-7.
5. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical onset of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 2000; 137 (5): 681-86.
6. McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriksz C, Singh RP. Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51 (3): 235-39.
7. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Burlina A, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38 (6): 1041-57.
8. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, Duran M, de Klerk JB, Lehnert W, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27 (3): 115-23.
9. Kafil-Hussain NA, Monavari A, Bowell R, Thornton P, Naughten E, O'Keefe M. Ocular findings in glutaric aciduria type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37 (5): 289-93.
10. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Leão-Teles E, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 1059-1074.
11. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (4): 675-83.
12. Vester ME, Biló RA, Karst WA, Daams JG, Duijst WL, van Rijn RR. Subdural hematomas: glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* 2015; 11 (3): 405-415.

13. Bähr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB. Adult onset glutaric aciduria type I presenting with leukoencephalopathy. *Neurology* 2002; 59: 1802-1804.
14. Külkens S, Harting I, Sauer S, Zschocke J, Hoffmann GF, Gruber S, Bodamer OA, Kölker S. Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2005; 64: 2142-2144.
15. Boy N, Heringer J, Brackmann R, Bodamer O, Seitz A, Kölker S, *et al.* Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12 (1): 77.
16. 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: 315-322.
17. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC. Glutaric aciduria; a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 1975; 12 (1): 12-21.
18. Greenberg CR, Reimer D, Singal R, Triggs-Raine B, Chudley AE, Dilling LA, *et al.* A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet* 1995; 4 (3): 493-95.
19. Kölker S, Koeller DM, Okun JG, Hoffmann GF. Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol* 2004; 55 (1): 7-12.
20. 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 (3): 121-29.
21. Kamate M, Patil V, Chetal V, Darak P, Hattiholi V. Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15 (1): 31-34.
22. Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* 2014; 36 (9): 813-822.
23. Badve MS, Bhuta S, McGill J. Rare presentation of a treatable disorder: glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* 2015; 128 (1409): 61-64.
24. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, *et al.* A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 1998; 20 (3): 331-43.
25. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 121C (1): 38-52.
26. Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT. Glutaric aciduria type I: outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27 (6): 917-20.
27. Kölker S, Garbade SF, Boy N, Maier EM, Meissner T, Mühlhausen C, *et al.* Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res* 2007; 62 (3): 357-63.
28. Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B. Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31 (4): 503-507.
29. Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Glutaric acidemia type 1: outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 106 (4): 430-38.
30. Campos-García FJ, Chacón-Camacho OF, Contreras-Capetillo S, Cruz-Aguilar M, Medina-Escobedo CE, Moreno-Graciano CM, *et al.* Characterization of novel GCDH pathogenic variants causing glutaric aciduria type 1 in the southeast of Mexico. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 21: 100533.
31. Biery BJ, Stein DE, Morton DH, Goodman SI. Gene structure and mutations of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase: impaired association of enzyme subunits that is due to an A421V substitution causes glutaric acidemia type I in the Amish. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (5): 1006-1011.
32. Zschocke J, Quak E, Guldborg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 2000; 37 (3): 177-81. doi:10.1136/jmg.37.3.177
33. Busquets C, Coll MJ, Ribes A. Evidence of a single origin for the most frequent mutation (R402W) causing glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of 3 novel polymorphisms and haplotype definition. *Hum Mutat* 2000; 15 (2): 207.
34. Schwartz M, Christensen E, Superti-Furga A, Brandt NJ. The human glutaryl-CoA dehydrogenase gene: report of intronic sequences and of 13 novel mutations causing glutaric aciduria type I. *Hum Genet* 1998; 102 (4): 452-58.
35. Georgiou T, Nicolaidou P, Hadjichristou A, Ioannou R, Dionysiou M, Siama E, *et al.* Molecular analysis of Cypriot patients with Glutaric aciduria type I: identification of two novel mutations. *Clin Biochem* 2014; 47 (13-14): 1300-1305.