



17

Achieving Team Care Delivery for Patients with Inborn Errors of Metabolism

จันทร์จิรา ศรีรักษาสินธุ์
วุทธิชาติ กมลวิศิษฐ์
กัญญา ศุภปิติพร

บทนำ

กลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก (inborn errors of metabolism) คือ กลุ่มโรคซึ่งมีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถสร้างโปรตีนหรือเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในกระบวนการสร้างหรือสลายสารต่าง ๆ ในร่างกายได้¹ ทำให้มีสารตั้งต้น (substrate) หรือสารที่เป็นผลผลิตในระหว่างกระบวนการสร้างและสลาย (metabolites) ซึ่งรบกวนกระบวนการเมแทบอลิซึมหรือเป็นพิษต่ออวัยวะต่าง ๆ และอาจทำให้มีการขาดผลผลิตที่สำคัญต่อการทำงานของเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย (deficiency of product)

โรคพันธุกรรมเมแทบอลิกในปัจจุบันมีมากกว่า 750 โรค² โดยส่วนใหญ่พบในทารกและเป็นสาเหตุทำให้เสียชีวิตหรือพิการรุนแรง การวินิจฉัยและรักษาโรคได้รวดเร็วและเหมาะสม สามารถลดภาวะทุพพลภาพและช่วยให้พยากรณ์โรคดีขึ้น อย่างไรก็ตามเนื่องด้วยโรคในกลุ่มนี้แต่ละโรคพบได้น้อย จัดเป็นโรคหายาก (rare diseases) ทำให้แพทย์ที่ทำการรักษาไม่คุ้นเคย อีกทั้งการส่งตรวจพิเศษบางอย่าง เช่น การวิเคราะห์ plasma amino acid หรือ urine organic acid สามารถทำได้เฉพาะในบางโรงพยาบาล รวมถึงนมสูตรพิเศษและยาบางชนิดยังมีราคาแพงและไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยในโรคกลุ่มนี้มีความท้าทายเป็นอย่างมาก ดังนั้นการร่วมมือกันระหว่างบุคลากรทางการแพทย์จากสหสาขาวิชาและหน่วยงานของรัฐบาล จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการช่วยชีวิตและส่งเสริมสุขภาพของผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก รวมทั้งการป้องกันการเกิดซ้ำในครอบครัว

ระบาดวิทยา

แม้โรคพันธุกรรมเมแทบอลิกในแต่ละโรคจะพบน้อย แต่หากรวมกันทั้งกลุ่มแล้ว อุบัติการณ์การเกิดโรคจะสูงถึง 1 คนต่อทารกเกิดมีชีวิต 2,000 คน³ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่แพทย์จะต้องรู้จักและทำความเข้าใจกับโรคกลุ่มนี้ เพื่อจะได้วินิจฉัยแยกโรค ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และให้การรักษาเบื้องต้นได้อย่างเหมาะสม โรคพันธุกรรมเมแทบอลิกสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ โรคพันธุกรรมเมแทบอลิกประเภทโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecules) เช่น กลุ่ม urea cycle defect เป็นต้น และประเภทโมเลกุลขนาดใหญ่ (large molecules) เช่น กลุ่ม lysosomal storage diseases เป็นต้น ในที่นี้จะขอกกล่าวถึง โรคพันธุกรรมเมแทบอลิกประเภทโมเลกุลขนาดเล็กที่มักก่อให้เกิดอาการของโรคอย่างเฉียบพลันเท่านั้น

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกประเภทโมเลกุลขนาดเล็กยังสามารถแบ่งได้อีกเป็น 2 ประเภท⁴ ได้แก่

กลุ่มที่ 1 โรคที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษแก่ร่างกาย (intoxication disorders) ได้แก่ โรคกลุ่ม urea cycle defects, organic acidemia และ aminoacidopathy ซึ่งโรคในกลุ่มนี้ ผู้ป่วยจะปกติเมื่อแรกเกิด แต่มักแสดงอาการภายใน 48-72 ชั่วโมงหลังเกิด โดยเฉพาะหากได้รับประทานสารที่ร่างกายไม่สามารถสลายได้เข้าไป เช่น โปรตีนในนม อาการที่พบ ได้แก่ ดุคนมไม่ดี อาเจียน ซึม ผู้ป่วยบางรายอาจมีกลิ่นตัวหรือกลิ่นปัสสาวะผิดปกติ ถ้าไม่ได้รับการดูแลรักษาในเวลาที่เหมาะสม อาการจะรุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ ผู้ป่วยอาจหยุดหายใจ ชัก และไม่รู้สึกรู้ตัวได้

กลุ่มที่ 2 โรคที่เกี่ยวกับการสร้างพลังงานผิดปกติหรือไม่สามารถสร้างพลังงานได้เพียงพอ (energy failure) ได้แก่ โรคกลุ่ม fatty acid oxidation defect เป็นต้น อาการและอาการแสดงที่พบได้ คือ ซึม อาจมีตับโต หัวใจโต กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาจตรวจพบภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด หรือหากรุนแรงมาก ทารกอาจเสียชีวิตอย่างฉับพลัน (sudden infant death)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เมื่อพบผู้ป่วยเด็กมีอาการและอาการแสดงที่ทำให้นึกถึงกลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกดังที่กล่าวมาแล้ว จำเป็นต้องมีการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคและช่วยในการดูแลรักษา ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีวิเคราะห์กรดอะมิโนในพลาสมา (plasma amino acid analysis) กรดอินทรีย์ในปัสสาวะ (urine organic acid analysis) และ acylcarnitine profile analysis จำเป็นต้องรับส่งร่วมกับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นอื่น ๆ ในขณะที่ผู้ป่วยยังอยู่ในภาวะวิกฤต (critical samples) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยวินิจฉัยกลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

Blood	Urine
Glucose	Urine ketone
BUN, electrolyte (calculate anion gap)	Urine organic analysis (10-20 ml) (storage at -20 °C)
Calcium and magnesium	
Blood gas	
Arterial lactate	
Ketone	
Ammonia	
CBC: hemoglobin, white blood count, platelets	
Liver function tests, albumin, prothrombin and partial thromboplastin time	
Plasma amino acid analysis (heparinized- tube 3-5 ml) (storage at -20°C)	
Acylcarnitine analysis (กระดาศกรอง)	
(Optional) Molecular analysis after informed consent (EDTA-tube 3-5 ml)	

แนวทางในการวินิจฉัย/วินิจฉัยแยกโรค

อาการและอาการแสดงของโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกมีความคล้ายคลึงกับอาการที่พบจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ ความผิดปกติของอวัยวะไต เลือดออกในสมอง และการได้รับสารพิษ เป็นต้น ดังนั้นควรหาสาเหตุที่พบได้บ่อยกว่าร่วมไปด้วยดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สาเหตุอื่น ที่ควรวินิจฉัยแยกโรคกับโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

Infection	Intracranial cause	Electrolyte disturbance	Cardiac failure
Sepsis	Hypoxic ischemic encephalopathy	Hyponatremia/ Hypernatremia	Hypoplastic left heart syndrome
Meningitis	Intracranial hemorrhage	Hypercalcemia/ hypocalcemia	Cardiomyopathy
	Stroke (arterial, sino-venous thrombosis)	Congenital adrenal hyperplasia	
Investigation			
Consider septic work up including lumbar puncture for CSF analysis and culture	Consider radiologic investigation	Consider metabolic screening, hormonal and renal investigation, toxicology test	Consider electrocardiogram and echocardiogram

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

สำหรับรายละเอียดการวินิจฉัยแยกโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกประเภทโมเลกุลขนาดเล็กทั้งสองกลุ่มและการรักษา⁵ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 รายละเอียดการวินิจฉัยแยกโรคและการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก

	กลุ่ม intoxication			กลุ่ม energy failure
โรค	Urea cycle defect - X-linked ornithine transcarbamylase deficiency (OTC) - Carbamoylphosphate synthetase I (CPS I) deficiency - Citrullinemia	Organic aciduria - Isovaleric aciduria (IVA) - Propionic aciduria (PA) - Methylmalonic aciduria (MMA)	Aminoacidopathy - Maple syrup urine disease (MSUD) - Phenylketonuria (PKU)	Fatty acid oxidation defect - Medium-chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency - Long-chain 3-hydroxy acyl CoA dehydrogenase (LCAD) deficiency - Very long-chain acyl CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency

	กลุ่ม intoxication			กลุ่ม energy failure
ปัญหาทาง เมแทบอลิก	โปรตีน ไม่สามารถสร้าง urea จาก ammonia ซึ่งได้มา จากการย่อยสลายกรด อะมิโน	โปรตีน ไม่สามารถย่อยสลาย กรดอะมิโน ทำให้ สารอินทรีย์ที่มีความ เป็นกรดคั่ง	โปรตีน ไม่สามารถย่อยสลาย กรดอะมิโน ทำให้ กรดอะมิโนบางชนิด คั่ง	ไขมัน มีปัญหาที่กลไก beta-oxidation ของกรดไขมัน
อาการ และผล ตรวจทาง ห้องปฏิบัติ การเบื้องต้น	ซีม อาเจียน ชัก - Hyperammonemia - No acidosis - อาจมี low blood urea nitrogen (BUN)	ซีม อาเจียน ชัก - Metabolic acidosis with wide anion gap - Ketosis/ketonuria - อาจมี hyperammonemia - อาจมี cytopenia	ซีม อาเจียน ชัก - No or mild hyperammonemia - No or mild acidosis *PKU มักแสดง อาการในวัยทารก เป็นต้นไป	ซีม sudden infant death - Hypoketotic hypoglycemia *LCAD อาจมี cardiomyopathy, rhabdomyolysis
การส่ง ตรวจเพื่อ วินิจฉัยโรค	- Plasma ammonia - Plasma amino acids - Urine orotic acid	- Urine organic acids	- Plasma amino acids	- Plasma acylcarnitines
การรักษา ในช่วง วิกฤต	- Intravenous 10% dextrose/lipid - Sodium benzoate/ sodium phenylbutyrate - Arginine - Hemodialysis	- Intravenous 10% dextrose/lipid - Cofactors - Carglumic acid - L-carnitine - Hemodialysis	- Intravenous 10% dextrose/lipid - Cofactors - Hemodialysis	- Intravenous 10% dextrose - ป้องกัน hypoglycemia - หลีกเลี่ยง intravenous lipid ⁶
การดูแล ทาง โภชนาการ	จำกัดโปรตีนในอาหาร	จำกัดกรดอะมิโน บางชนิดในอาหาร	จำกัดกรดอะมิโน บางชนิดในอาหาร	จำกัดไขมันในอาหาร

การดูแลรักษา

การรักษาในที่นี้จะกล่าวถึงการรักษาในภาวะฉุกเฉินที่พบในผู้ป่วยกลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกประเภทโมเลกุลขนาดเล็ก ซึ่งการรักษาเบื้องต้นของทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน สามารถดูแลไปในแนวทางเดียวกันก่อนได้ โดยการดูแลอย่างเหมาะสมและรวดเร็ว การเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด และการส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลซึ่งมีความพร้อม มีความสำคัญอย่างมากต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย หลักการทั่วไปในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกที่มีอาการอย่างเฉียบพลัน สรุปได้ดังนี้

1. การรักษาประคับประคอง (supportive care)

- การให้สารน้ำเพื่อแก้ไขภาวะขาดน้ำ โดยมักให้ประมาณร้อยละ 150⁷⁻⁹ ในกลุ่ม organic acidemia ผู้ป่วยมักมีอาการขาดน้ำอย่างรุนแรง แต่ในกลุ่ม urea cycle defect หรือ maple syrup urine disease ผู้ป่วยมักมีอาการสมองบวมร่วมด้วย จึงควรระมัดระวังการให้สารน้ำที่มากเกินไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับภาวะประเมนภาวะขาดน้ำ โดยแพทย์ที่ทำการรักษาด้วย

- การให้ออกซิเจนอย่างเพียงพอในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะขาดออกซิเจน

- การแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด ($\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/L}$) ด้วยสารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตทางหลอดเลือดดำ ปริมาณที่ให้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรด โดยทั่วไปจะให้ในปริมาณที่เพียงพอที่จะแก้ไขได้ครึ่งหนึ่งของเบสที่ขาดซึ่งได้จากการคำนวณ โดยในภาวะที่เลือดเป็นกรดมาก โดยเฉพาะกลุ่ม organic acidemia อาจต้องให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตเป็นจำนวนมาก

- การให้ยาต้านจุลชีพ เนื่องจากการติดเชื้อในกระแสเลือดพบร่วมได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมแทบอลิซึมที่มีอาการอย่างเฉียบพลัน (หลังจากที่ได้ตรวจหาเชื้อโดยทำ septic work-up และไม่พบเชื้อหลังจากการเพาะเชื้อสามารถหยุดการให้ยาต้านจุลชีพได้)

2. การลดการทำงานของกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ถูกรบกวนเพื่อลดการสะสมของสารตั้งต้น (stop toxic substrate intakes, decrease catabolism and promote anabolism)

- การหยุดการให้อาหารที่มีโปรตีน แต่ไม่ควรเกิน 48 ชั่วโมง⁷

- การให้สารละลายน้ำตาลทางหลอดเลือดดำ โดยเริ่มจากสารละลายที่ประกอบด้วย 10% dextrose หรืออาจให้มากกว่านี้หากมี central line โดยคำนวณแคลอรีให้ได้อย่างน้อย 1.5 เท่าของ estimated energy expenditure (EER) และหากมีภาวะ hyperglycemia อาจพิจารณาให้อินซูลินทางหลอดเลือดดำแทนการลดสารละลายน้ำตาลทางหลอดเลือดดำ¹⁰

- หากลักษณะอาการไม่เข้ากับกลุ่ม fatty acid oxidation defect ควรพิจารณาให้ intravenous intralipid 2-3 กรัม/กก./วัน^{7,8}

3. การกำจัดสารที่เป็นพิษ (eliminate toxic substrates)

- การให้ carnitine ขนาด 100-200 มก./กก./วัน^{11,12} เช่น กลุ่ม organic acidemia และกลุ่มความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย เป็นต้น

- การให้ sodium benzoate เพื่อลดระดับแอมโมเนียในภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับแอมโมเนียสูงในเลือด (มากกว่า 150 $\mu\text{mol/L}$ ในทารก และมากกว่า 100 $\mu\text{mol/L}$ ในเด็กโต) เช่น ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของ urea cycle และกลุ่ม organic acidemia ขนาดของยาที่ให้ ถ้าเป็นสารละลายที่ให้ทางหลอดเลือดดำ จะเริ่มที่

250 มก./กก. เป็น loading dose ก่อน โดยให้ย่ำงซ่ำ ๆ ใน 90 นาที และต่อด้วยขนาด 250 มก./กก./วัน โดยให้ทางหลอดเลือดดำอย่างซ่ำ ๆ ใน 24 ชั่วโมง สำหรับการให้ยาในรูปแบบกิน สามารถให้ sodium benzoate โดยเริ่มจาก 250 มก./กก. เป็น loading dose ก่อน แล้วตามด้วยขนาด 250 มก./กก./วัน

- การทำ hemodialysis หรือ continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) ในผู้ป่วยที่ปัสสาวะออกน้อย หรือช่วยกำจัดแอมโมเนียในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของ urea cycle ซึ่งบางรายมีระดับแอมโมเนียที่สูงมาก (มากกว่า 500 $\mu\text{mol/L}$)⁷

4. การกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่ยังเหลืออยู่ (cofactor supplement)

- การให้วิตามินหรือ cofactors ในการรักษาโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกบางชนิดดังแสดงใน ตารางที่ 4 แสดงตัวอย่างของวิตามินหรือ cofactors ที่สามารถนำมาใช้ในการรักษากลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกบางชนิดได้ ตารางที่ 4 วิตามินหรือ cofactor ที่ใช้รักษาโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8, 9, 12-14)

Cofactor	ขนาด	ความผิดปกติหรือโรค
Thiamine (vitamin B1)	50-200 มก./วัน	Maple syrup urine disease
Riboflavin (vitamin B2)	100-300 มก./วัน	Glutaric aciduria type II
Pyridoxine (vitamin B6)	50-500 มก./วัน	Homocystinuria
Biotin (vitamin B7)	10-40 มก./วัน	Propionic acidemia, multiple carboxylase deficiency
Cobalamin (vitamin B12)	1 มก./วัน	Methylmalonic aciduria
Carnitine	100-200 มก./กก./วัน	Organic acidemias, mitochondrial disorders
Coenzyme Q	5-30 มก./กก./วัน	Respiratory chain disorders

สำหรับการรักษาในขั้นต่อไปขึ้นอยู่กับโรคหรือความผิดปกติที่พบในผู้ป่วย การดูแลรักษาในระยะยาวจำเป็นต้องอาศัยทีมผู้เชี่ยวชาญจากสาขา ได้แก่ กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชพันธุศาสตร์ ด้านโภชนาการ ด้านระบบประสาท รวมทั้งด้านพัฒนาการและการเจริญเติบโต เป็นต้น รวมถึงต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยและครอบครัวในการรับการตรวจประเมิน และติดตามการดูแลรักษาอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอ

การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์

การให้คำปรึกษาแนะนำทางด้านพันธุศาสตร์ในโรคพันธุกรรมเมแทบอลิซึมมีความสำคัญและจำเป็น เนื่องจากโรคพันธุกรรมเมแทบอลิซึมส่วนใหญ่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive¹⁵ รวมถึงส่วนน้อยที่เป็น X-linked (เช่น X-linked ornithine transcarbamylase deficiency) ทำให้มีโอกาสที่บุตรคนถัดไปของบิดามารดาของผู้ป่วยจะเป็นโรคด้วย ดังนั้นแพทย์ที่ทำการดูแลรักษาจึงควรให้ความรู้ด้านพันธุศาสตร์แก่ครอบครัวนอกเหนือจากความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคนั้น ๆ โดยเฉพาะโอกาสการเกิดโรคซ้ำในครรภ์ถัดไป การวางแผนป้องกันการเกิดโรคซ้ำ การตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งเป็นสาเหตุของโรคในผู้ป่วยและในสมาชิกครอบครัวที่มีความเสี่ยง รวมถึงความเป็นไปได้ในการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์เพื่อคัดกรองตัวอ่อนก่อนนำไปฝังในครรภ์ถัดไป

เอกสารอ้างอิง

1. Vernon HJ. Inborn errors of metabolism: Advances in diagnosis and therapy. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 778-82.
2. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn errors of metabolism overview: Pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65: 179-208.
3. Waters D, Adeloje D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: A systematic analysis of the evidence. *J Glob Health* 2018; 8: 021102.
4. Saudubray J-M. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter JH, editors. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. 6th ed. Berlin Springer; 2016. p. 4-5.
5. Rice GM, Steiner RD. Inborn errors of metabolism (metabolic disorders). *Pediatr Rev* 2016; 37: 3-15.
6. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, Beazer J, Setlock T, Weihe TU, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2020; 131: 23-37.
7. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 32.
8. Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 130.
9. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2014; 112: 210-7.
10. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab* 2020; 129: 193-206.

11. Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, Sakamoto O, Tashiro K, Inokuchi T, et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, L-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. *Mol Genet Metab Rep* 2017; 11: 2-5.
12. El-Hattab AW, Zarante AM, Almannai M, Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol Genet Metab* 2017; 122: 1-9.
13. Zhu M, Zhu X, Qi X, Weijiang D, Yu Y, Wan H, et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. *J Hum Genet* 2014; 59: 256-61.
14. Morris AA, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40: 49-74.
15. Clarke A. Inborn errors of metabolism. In: Clarke A, Murray A, Sampson J, editors. *Harper's practical genetic counselling*. 8th ed. Boca Raton: CRC Press; 2020. p.379-86.