

Middellange keten Acyl-CoA-Dehydrogenasedeficiëntie (MCADD)

Auteurs:

M.J. (Marieke) Fokkert-Wilts, diëtist UMCG

F. (Foekje) de Boer, diëtist UMCG

T.G.J. (Terry) Derks, kinderarts UMCG

Met dank aan E. (Esther) van Dam, diëtist UMCG, I.L. (Iris) Rodenburg, diëtist UMCG, M. (Marloes) Breederveld, diëtist Erasmus MC, S. (Susanne) Dirne-van Alst, diëtist Erasmus MC, S. (Sylvia) Wallet, diëtist Erasmus MC en A.M. (Adorée) van der Wiel, diëtist Erasmus MC, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

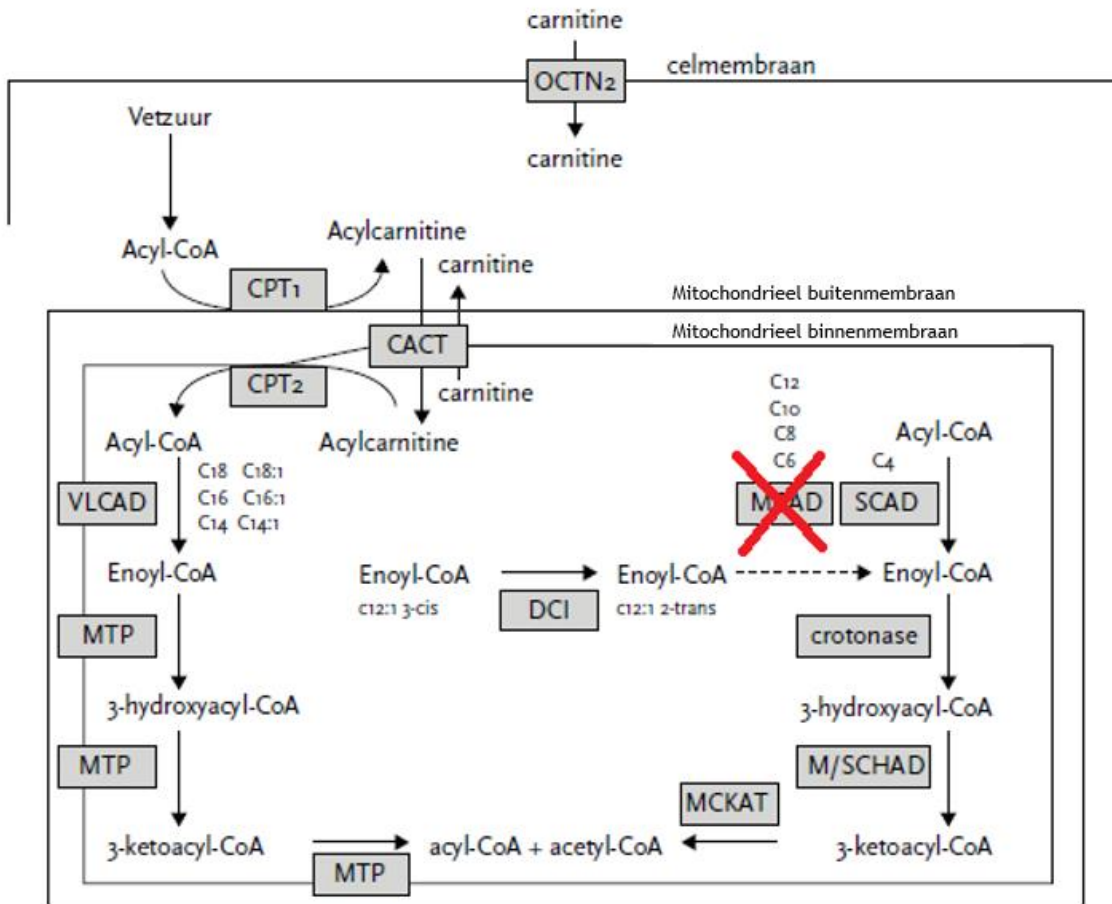
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk over MCADD in de eerste editie van Dieet bij metabole ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: M.E. (Monique) Dijsselhof, MSc, diëtist Amsterdam UMC, E.J.T.M. (Elles) van der Louw, diëtist Erasmus MC, M. (Greet) van Rijn, diëtist UMCG, M.R. (Merel) van Veen, MSc, diëtist UMC Utrecht, en F.A. (Frits) Wijburg, kinderarts Amsterdam UMC.

Datum: november 2022.

Disclaimer: de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

Middellange keten Acyl-CoA-Dehydrogenasedeficiëntie (MCADD)



Figuur 1. Schematische weergave van de Vetzuuroxidatie (1).

Samenvatting

Ziekte	MCADD (Middellange keten Acyl-CoA-Dehydrogenasedeficiëntie)
Enzym	Middellange keten acyl-CoA-dehydrogenase
Werking	Oxidatie van vetzuren met een ketenlengte van ongeveer C6-C10
Prevalentie	1:8300 in Nederland (2)
Neonatale screening	Ja, sinds 2007
Kliniek	Metabole ontregeling, wat kan leiden tot hersenbeschadiging en overlijden.
Complicaties	Volledig normale levensverwachting zonder symptomen indien de diagnose presymptomatisch (screening) is vastgesteld en behandeling wordt gevolgd.
Dieet	Normale samenstelling, geen restricties, gericht op voorkomen van metabole ontregeling: <ul style="list-style-type: none">• vermijden van vasten• tijdens ziekte of (duur)inspanning: frequente inname van koolhydraten
Medicatie	-

Ziektebeeld

Middellange keten acyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie (MCADD) is de meest voorkomende erfelijke stofwisselingsziekte van de mitochondriële vetzuuroxidatie. De overerving is autosomaal recessief op basis van genetische varianten in het acyl-CoA-dehydrogenase *medium chain (ACADM)*-gen dat codeert voor het mitochondriële MCAD-eiwit [Derks, 2006, Schatz, 2010]. Middellange keten acyl-CoA-dehydrogenase (MCAD) is verantwoordelijk voor de eerste stap in de mitochondriële β -oxidatie van acyl-CoA-esters, die gevormd zijn uit middellange vetzuurketens (C6 – C12). Een deficiëntie resulteert in een verstoring in deze omzetting. Hierdoor kan, voornamelijk bij verhoogde metabole stress of bij vasten, een metabole ontregeling ontstaan met (een combinatie van) stapeling van toxische metabolieten, metabole acidose, hypoglykemie, relatieve hypoketose en hyperammonie.

Sinds 2007 worden in Nederland alle pasgeborenen gescreend op MCADD door middel van de hielprik. De meeste patiënten hebben op het moment van de hielprik (nog) geen symptomen, maar vroege presentatie of plotselinge dood ten gevolge van MCADD in de eerste levensdagen kan voorkomen (3). Vóór de invoering van de hielprikscreening werden de meeste patiënten in de eerste 5 levensjaren gediagnosticeerd gedurende een acute presentatie van de ziekte. Tussen de 20 en 25%

van de patiënten overleed voordat de diagnose gesteld kon worden (4-6). Opvallend was dat niet alle patiënten die werden verwacht op basis van de dragerschapsfrequentie van 1/55 (95% BI 1/46-1/68) in Nederland voor *ACADM*-varianten (7), werden gediagnosticeerd.

Door invoering van de hielprikscreening voor MCADD, met als gevolg het vroegtijdig kunnen stellen van de diagnose, en voorlichting aan ouders, is de prognose uitstekend. Door middel van een voor de individuele patiënt geschreven noodbrief met adviezen aan ouders en zorgverleners, en goede intercollegiale afspraken tussen de tweede en derde lijn, kan metabole ontregeling worden voorkomen (8).

De klinische problemen bij patiënten met MCADD ontstaan vrijwel uitsluitend na een periode van langer vasten dan 'gebruikelijk' (minder eten of niets eten), en vrijwel altijd in combinatie met een (milde) infectie, zoals een virale gastro-enteritis of bovenste luchtweginfectie. De eerste symptomen zijn slaperigheid en sufheid, wat over kan gaan in convulsies en coma met uiteindelijk overlijden tot gevolg. Tijdens de eerste fase van ontregeling kan de patiënt al suf of slaperig zijn terwijl de plasmaglucoconcentratie nog normaal kan zijn. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door de effecten van hormonale tegenregulatie of een verhoogde concentratie van vrij C8 in plasma.

Biochemisch wordt de overmaat van middenketenvetzuren langs alternatieve metabole routes omgezet in dicarbonsuren, glycineconjugaten en acylcarnitines van corresponderende ketenlengte. Deze stoffen zijn detecteerbaar in plasma en urine. Tijdens een metabole ontregeling zijn de hypoglykemie en hypoketose relatief late manifestaties (9). Patiënten met MCADD kunnen grote hoeveelheden carnitine verliezen via de urine en daardoor een lage concentratie van vrij en totaal carnitine in hun plasma hebben.

Naast de hypoketotische hypoglykemie kan er bij ontregeling sprake zijn van ernstige leverfunctiestoornissen met verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) in het plasma en hyperammoniëmie. Uiteindelijk kan hersenoedeem ontstaan met ernstige neurologische schade.

De diagnose MCADD kan worden bevestigd door DNA-analyse van het *ACADM*-gen en/of analyse van de activiteit van het MCAD-enzym (in leukocyten, lymfocyten of gekweekte fibroblasten). De meest voorkomende (ongeveer 90%) pathogene *ACADM*-variant die in Nederland gevonden wordt, is een transitie van adenine naar guanine op positie 985 (c.985A>G) (10, 11).

Klassieke en milde MCADD

Op basis van de literatuur kan een onderscheid worden gemaakt tussen 'klassieke' en 'milde' MCADD (11, 12). Klassieke MCADD wordt gedefinieerd als een acyl-CoA-dehydrogenase *medium chain* (*ACADM*)-genotype dat geassocieerd is met klinische presentatie en/of een MCAD-

enzymrestactiviteit (ten opzichte van gezonde controlewaarden) <10%. Milde MCADD wordt gedefinieerd als de overige *ACADM*-genotypen en een MCAD-enzymactiviteit $\geq 10\%$. In Nederland had ongeveer 25% van de pasgeborenen met MCADD in de periode 2007-2015 de 'milde vorm' (10). De adviezen met betrekking tot voedingsfrequenties worden in principe alleen gegeven aan kinderen met klassieke MCADD. Kinderen met milde MCADD krijgen deze adviezen alleen als daar aanleiding toe is op basis van klinische bevindingen, zoals bijvoorbeeld anamnese, groei, beloop. Alle MCADD-patiënten krijgen een noodprotocol.

Complicaties

Bij MCADD-patiënten die nooit een ernstige ontregeling met hypoglykemie hebben doorgemaakt, zijn er geen aanwijzingen voor chronische of intermitterende klachten direct gerelateerd aan MCADD.

Behandeling

Dieet

Het belangrijkste doel van de behandeling bij MCADD is het voorkomen van katabolisme en daardoor verbranding van endogeen vet. De 'veilige' periode van vasten is hierdoor beperkt en varieert met de leeftijd. Tot de leeftijd van 2 jaar wordt gerekend met een maximale voedingspauze (zie tabel 1).

Oudere kinderen en volwassenen zullen minder gevolgen ondervinden van MCADD omdat hun energiebehoefte in verhouding tot hun lichaamsgewicht (en leeftijd) afneemt. Ze komen hierdoor bij langere voedingspauzes minder snel in de problemen.

Onder normale omstandigheden zijn er geen voedingsrestricties en gelden de adviezen conform de regulier aanbevolen hoeveelheden van de Gezondheidsraad. Tijdens een intercurrente ziekte zijn extra maatregelen nodig om de patiënt met MCADD te voorzien van zoveel energie in de vorm van extra koolhydraten dat er geen, of slechts minimale aanspraak op de vetzuuroxidatie wordt gedaan. Dit kan door frequent, indien mogelijk oraal, aanbieden van bijvoorbeeld koolhydraatrijke vruchtensappen of limonades, eventueel met extra maltodextrine. Indien de normale orale intake niet lijkt te lukken, is aanbieding via een sonde of glucose-infuus noodzakelijk. Ook rondom een operatieve ingreep moeten speciale maatregelen worden getroffen (waaronder het opstellen van een nuchterbeleid en postoperatief plan) om vasten en daarmee een mogelijke ontregeling te voorkomen.

Farmacotherapie

(Levo)carnitine

Carnitine wordt gesynthetiseerd in de nieren en de lever uit de aminozuren lysine en methionine en komt ook voor in dierlijke producten. Carnitine speelt een belangrijke rol in het transport van vetzuren naar het cytoplasma van de mitochondriën. De natuurlijke vorm is de enantiomeer L-carnitine (of levocarnitine).

Sommige patiënten met MCADD hebben lage concentraties vrij en totaal carnitine in plasma, in de micromolair-range. Dit komt waarschijnlijk doordat de middellange keten acyl-CoA's worden gebonden aan vrij carnitine en zo worden uitgescheiden in de urine. Carnitine bindt tijdens een ontregeling ook de potentieel toxische vetzuurafbraakproducten en bevordert daarmee de uitscheiding hiervan in de urine.

Een onderhoudsbehandeling carnitine kan worden overwogen:

- bij pre-verbale kinderen met te lage concentraties in het bloed
- als proefbehandeling voor kinderen met lage concentraties in het bloed, gemeten in verband met klachten zoals chronische vermoeidheid, spier(pijn)klachten en verminderde inspanningstolerantie.

Behandeldoelen

- Voorkómen, en zo snel mogelijk opheffen, van katabolisme
- Voorkómen van hypoglykemie
- Optimale groei volgens eigen curve (kinderen); BMI 20 tot maximaal 27 kg/m² (volwassenen).

Algemene dieetkenmerken

Verdeling van de voeding over 24 uur

Het belangrijkste doel van de behandeling is het voorkomen van katabolisme en daardoor verbranding van endogeen vet (β -oxidatie). De 'veilige' periode van vasten (niet eten) is daardoor beperkt en varieert met de leeftijd. Bij kinderen tot 2 jaar is het aan te raden een late avondvoeding te geven. Vanaf 2 jaar is een langere vastentijd mogelijk, omdat het lichaam dan een grotere glycogeenvoorraad beschikbaar heeft en de energiebehoefte relatief lager is.

Voor volwassenen gelden er naast de adviezen in het individueel aangepaste noodprotocol geen specifieke voedingsadviezen.

MCADD-patiënten zullen onder normale omstandigheden (vrijwel) nooit een maagsonde nodig hebben, omdat de maximale vastenperiode lang genoeg is om met gewone orale voeding te overbruggen.

Op basis van een beperkt, retrospectief onderzoek worden de volgende globale richtlijnen aangehouden betreffende de maximale voedingspauze onder normale omstandigheden (Tabel 1).

Tabel 1. Maximale voedingspauze onder normale omstandigheden voor 'klassieke MCADD'.

Leeftijd	Maximale voedingspauze ¹
0-2 maanden	4 uur*
2-6 maanden	6 uur
6-12 maanden	8 uur
12-24 maanden	10 uur
>2 jaar	geen standaard late avondvoeding (tenzij op indicatie)
*Alternatief wordt voor jonge zuigelingen wel eens de praktische vuistregel gehanteerd dat de maximale tijd in uren tussen voedingen gelijk staat aan het lichaamsgewicht in kilogram.	

N.B: Op basis van indirecte bewijsvoering is er in het expertisecentrum voor gekozen om deze richtlijnen in principe alleen toe te passen voor kinderen met 'klassieke MCADD' (12). Er zijn momenteel geen goede studies op basis waarvan de richtlijnen versoepeld zouden kunnen worden. Daarom wordt in het UMCG een wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd, in samenwerking met onder andere VKS, om de veilige maximale voedingspauze bij jonge kinderen met MCADD te onderzoeken ([ClinicalTrials.gov - Fasting Tolerance in MCADD-infants](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02000000)).

Energie, vet en koolhydraten

Vanwege de beperkte vastentolerantie en daardoor de frequente inname van (koolhydraatbevattende) voeding, bestaat het risico op een te hoge energie-inname. Regelmatige controle van lichaamsgewicht is daardoor nodig. Bij te grote gewichtstoename kan de voeding worden aangepast door vet, en daarmee de energie-inname, te beperken. Hoewel de β -oxidatie onvolledig verloopt, is een vetbeperking als behandeling van de ziekte niet nodig. Bij een normaal lichaamsgewicht kan 30-35 energieprocent vet worden toegestaan.

Het wordt afgeraden om een ketogeen dieet te volgen of om MCT- of kokosolie te gebruiken, omdat er daarmee te veel middellangeketenvetzuren als substraat voor het deficiënte MCAD-enzym worden aangeboden. Onder normale omstandigheden is in principe geen standaard toevoeging nodig van maltodextrine en/of complexe koolhydraten (ongekookte maïzena), tenzij de

vastentolerantie beperkt blijft voor een acceptabele voedingspauze voor de leeftijd en/of er sprake is van groeiproblemen.

Vitamines, mineralen en sporelementen

Alle conform de Voedingsnormen 2001 van de Gezondheidsraad.

Specifieke aandachtspunten

Ziekte

Patiënten met MCADD hebben tijdens ziekte met koorts of bij braken een verhoogd risico op ontregeling (hypoglykemie). Deze ontstaat enerzijds door een verminderde inname van voeding (koolhydraten) en anderzijds door een verhoogd energieverbruik tijdens ziekte (koorts) en door de verminderde synthese van ketonlichamen die normaliter als alternatieve brandstof (in plaats van glucose) kunnen dienen.

Ook operaties (vasten en metabole 'stress' door weefselschade) kunnen een ontregeling uitlokken.

Frequente suppletie van koolhydraten is tijdens ziekte essentieel om ontregeling tegen te gaan.

Normale maaltijden en tussendoortjes kunnen vervangen worden door glucose of glucosepolymerenbevattende dranken.

Tabel 2. Glucosebehoefte en koolhydraatbevattende oplossing bij ziekte (13)

Lichaamsgewicht (kg)	Glucose-behoefte (mg/kg/min)	Koolhydraten per uur (g)	Koolhydraatbevattende oplossing, elke 3 uur
5-7*	7,5-8	2,5-3,5	7,5-10 gram kH
8-10	7,5	4-5	12-15 gram kH
11-20	6-7	5-7,5	15-20 gram kH
21-30	5-6	8-9	25-30 gram kH

*Bij zuigelingen jonger dan 3 maanden die ziek zijn, is het gebruikelijk te verwijzen naar de kinderarts.

Matig ziek zijn zonder spugen of diarree, zonder koorts:

Maximale vastenperiode van 3 uur; per 3 uur het advies om een koolhydraatbevattende voeding te geven (zie tabel).

Ziekte met verhoogde verliezen en verminderde of geen intake:

Bij verhoogde verliezen (>1x braken +/- diarree) treedt het noodprotocol in werking. Patiënten met MCADD hebben een individueel noodprotocol bij ziekte gericht op het garanderen van voldoende

glucose-inname. Als basis hiervoor kunnen de protocollen op www.emergencyprotocol.net, in het artikel van Rossi et al. 2021 (8) en www.investof.nl worden gebruikt. Het noodprotocol is gebaseerd op leeftijd, gewicht en ziektebeeld.

Het noodprotocol bestaat uit twee fasen; fase 1 is zowel thuis als in het ziekenhuis praktisch uitvoerbaar. Fase 2 is voorbehouden aan (para-)medici in of onderweg naar het ziekenhuis.

De eerste 12-24 uur zal uitsluitend een 'noodoplossing' op basis van ORS met maltodextrine worden gegeven in een hoeveelheid en frequentie zoals beschreven in het individuele noodprotocol.

Binnen 24-48 uur zal er op basis van de klinische toestand worden overgegaan op fase 2 van het noodprotocol of zal de orale intake weer kunnen worden opgebouwd, zo nodig met toevoeging van maltodextrine. Geadviseerd wordt de hoeveelheid voedingssuiker niet te overschrijden vanwege het risico op diarree. Voor de smaak en voor zoutaanvulling is bouillon toegestaan; dit bevat echter geen koolhydraten. Zolang de eetlust gering is, blijft een avondvoeding met voedingssuiker nodig, ook bij kinderen ouder dan 2 jaar.

Bij (blijvend) braken en/of klinische achteruitgang zal fase 2 van het noodprotocol in werking treden. Opname in een ziekenhuis is noodzakelijk en er zal beoordeeld moeten worden of de noodoplossing via een sonde kan worden toegediend of dat er gestart moet worden met een infuusbehandeling.

Ziekte met koorts:

Tijdens ziekte met koorts is de behoefte aan glucose hoger dan normaal. Bij elke graad Celsius temperatuursverhoging neemt de energiebehoefte toe. Op basis van aannahme/*expert opinion* rekenen behandelaren met 10% toename van de energiebehoefte per graad temperatuursverhoging. In de praktijk betekent dit meestal een ophoging van 10% van de koolhydraatinname.

Koorts bij MCADD-patiënten jonger dan 3 maanden is per definitie een reden voor opname in een ziekenhuis.

Uitslapen

Wanneer uitslapen betekent later naar bed gaan en later opstaan, wordt de nachtpauze niet verlengd. Wanneer er echter voor het slapengaan niet, of weinig wordt gegeten, wordt de nachtpauze (zonder voeding) wel langer. Aangeraden wordt dan voor het slapen een koolhydraatrijke maaltijd/snack te gebruiken. Dit is zeker van belang bij het gebruik van alcoholhoudende dranken, vanwege het onvoorspelbare effect van alcohol op de bloedsuikerconcentratie.

Sport

Bij matig intensieve sporten en met name bij duursporten is het belangrijk om voor, tijdens, en na het sporten een koolhydraatrijke snack of drank te gebruiken. Hoeveel is niet precies aan te geven en is afhankelijk van de duur en intensiteit van de sportactiviteit, het tijdstip van de dag (korter of langer na de voorafgaande maaltijd) en van eventuele (spier)klachten die al dan niet optreden. Wat en hoeveel er aan extra energie nodig is, kan het beste worden gebaseerd op ervaring. Hypertone sportdranken kunnen goed worden gebruikt, maar ook andere koolhydraatrijke dranken zijn geschikt. Gemiddeld uitgangspunt is 10-15 g koolhydraten per half uur intensieve sportbeoefening.

Alcohol

Hoewel de Nederlandse overheid het gebruik van alcoholhoudende dranken verbiedt beneden de leeftijd van 18 jaar, is het van belang om ouders te stimuleren het gesprek hierover met hun kind al op de puberleeftijd te beginnen. Informatie moet worden gegeven over:

- Het onvoorspelbare effect van alcohol bij kinderen en jongvolwassenen.
- Het onvoorspelbare effect van alcohol op de bloedglucoseregulatie.
- Het belang van een koolhydraatrijke snack of maaltijd tijdens het nuttigen van alcoholhoudende dranken vanwege bovenstaand effect.
- Het belang van iemand in de buurt die de medische situatie en risico's kent én nuchter blijft.

Gebit

Vanwege de avondvoeding is aandacht voor cariëspreventie nodig. Het is aan te raden vanaf de leeftijd van 1 jaar tweemaal per dag te poetsen en na de avond/nachtvoeding een slokje water te laten drinken. Wanneer vanaf de leeftijd van 2 jaar nog steeds een avondvoeding nodig is, is overleg met de tandarts nodig om na te gaan welke maatregelen voor cariëspreventie gewenst zijn.

Zwangerschap en bevalling

Het is belangrijk om patiënten met MCADD goed te informeren over de consequenties van de ziekte op een zwangerschap en bevalling. Risico's zijn hyperemesis tijdens de zwangerschap en een verminderde intake bij een hoge glucosebehoefte tijdens de bevalling. Denk bij hyperemesis gravidarum of een keizersnede aan het gebruik van het noodprotocol en/of inzet van sondevoeding. Sluitend onderzoek naar de maximale vastenperiode of optimaal beleid tijdens zwangerschap of bevalling ontbreekt. Maar op basis van *expert opinion* is het advies aan zwangere patiënten met MCADD om tijdens de zwangerschap en de partus frequent koolhydraat bevattende voeding te nemen.

Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- [VKS Zorgpad voor MCADD voor patiënten](#)
- [VKS Zorgpad voor MCADD voor behandelaren](#)
- [ClinicalTrials.gov - Fasting Tolerance in MCADD-infants](#)
- www.emergencyprotocol.net
- OMIM: [201450](#)

Referenties

1. Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):469-77.
2. Jager EA, Kuijpers MM, Bosch AM, Mulder MF, Gozalbo ER, Visser G, et al. A nationwide retrospective observational study of population newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in the Netherlands. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(5):890-7.
3. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med.* 2006;8(4):205-12.
4. Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(5):665-70.
5. Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):513-20.
6. Zschocke JH, G.F. *Vademecum Metabolicum Manual of metabolic Paediatrics.* Stuttgart: Milupa; Schattauer, Friedrichsdorf; 2004.
7. deVries HG, NiezenKoning K, Kliphuis JW, Smit GPA, Scheffer H, tenKate LP. Prevalence of carriers of the most common medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency mutation (G985A) in the Netherlands. *Hum Genet.* 1996;98(1):1-2.
8. Rossi A, Hoogeveen IJ, Lubout CMA, de Boer F, Fokkert-Wilts MJ, Rodenburg IL, et al. A generic emergency protocol for patients with inborn errors of metabolism causing fasting intolerance: A retrospective, single-center study and the generation of www.emergencyprotocol.net. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(5):1124-35.
9. Derks TG, van Spronsen FJ, Rake JP, van der Hilst CS, Span MM, Smit GP. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. *Eur J Pediatr.* 2007;166(1):5-11.
10. Derks TG. MCAD deficiency; clinical and laboratory studies. *Tijdschrift Voor Kindergeneeskunde.* 2007;75(3):128-9.
11. Touw CM, Smit GP, de Vries M, de Klerk JB, Bosch AM, Visser G, et al. Risk stratification by residual enzyme activity after newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: data from a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:30.
12. Touw CM, Smit GP, Niezen-Koning KE, Bosgraaf-de Boer C, Gerding A, Reijngoud DJ, et al. In vitro and in vivo consequences of variant medium-chain acyl-CoA dehydrogenase genotypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:43.

13. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambaska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr.* 2020;11(2):439-46.