

Een metabole acidose met een verhoogde anion-gap ten gevolge van een zeldzame complicatie van de behandeling van een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie

A metabolic acidosis with a high anion-gap as a result of a rare complication of the treatment of a *Staphylococcus aureus*-bacteraemia

J.F.H. Arnold¹, dr. N. Jonker², J.W. Bouwhuis³, dr. P.H.P. Groeneveld³

Samenvatting

Een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie is een ernstig ziektebeeld waarbij zowel aan de ziekte zelf als aan de behandeling serieuze complicaties zijn verbonden. Onderstaande casus beschrijft de ziektegeschiedenis van een vrouw die opgenomen werd vanwege een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie, waarvoor zij werd behandeld met flucloxacilline en paracetamol. Gedurende de opname ontwikkelde patiënte kortademigheidsklachten. De dyspnoe bleek te berusten op een respiratoir-gecompenseerde metabole acidose met een verhoogde anion-gap. De verhoogde anion-gap werd veroorzaakt door een verhoogde plasmaconcentratie van het vrije aminozuur 5-oxoprolin (pyroglutamaat). Deze stof wordt uitgescheiden in de urine; men spreekt van een 5-oxoprolinurie of een pyroglutamaat acidemie. Deze aandoening is een uiting van een stofwisselingsstoornis in de γ -glutamylcyclus waarbij 5-oxoprolin verminderd wordt omgezet en verhoogd wordt uitgescheiden in de urine. Dit kan veroorzaakt worden door verschillende enzymdeficiënties. In deze casus was de metabole acidose vermoedelijk het gevolg van een door flucloxacilline veroorzaakte enzymdeficiëntie van 5-oxoprolinase, waardoor in combinatie met paracetamol de pyroglutamaat acidemie is ontstaan.

(Tijdschr Infect 2013;8(6):202-208)

Summary

A *Staphylococcus Aureus* bacteraemia is a serious condition in which both the disease itself and the treatment can lead to serious complications. The presented case describes the history of a woman who was admitted with a *Staphylococcus Aureus* bacteraemia, for which she was treated with flucloxacillin and acetaminophen. During admission, the patient developed dyspnoea. The dyspnoea appeared to be based on a respiratory-compensated metabolic acidosis with an increased anion-gap. The high anion-gap was caused by an increased plasma concentration of the free amino-acid 5-oxoprolin (pyroglutamic acid). This substance is excreted in the urine; generally called a 5-oxoprolinuria or pyroglutamic acidemia. This condition is a manifestation of a metabolic disorder in the γ -glutamylcyclus in which 5-oxoprolin is reduced trans-

¹co-assistent afdeling Interne Geneeskunde, Isalaklinieken, Zwolle (thans werkzaam als ANIOS Spoedeisende Hulp (SEH), afdeling SEH, Diaconessenhuis, Meppel) ²klinisch chemicus in opleiding, Klinisch Chemisch Laboratorium, Isalaklinieken, Zwolle ³internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isalaklinieken, Zwolle.

Correspondentie graag richten aan: mw. J.F.H. Arnold, ANIOS SEH, Diaconessenhuis, Hoogeveenseweg 38, 7943 KA Meppel, tel: 06 13288172, e-mail: j.arnold@isala.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie, metabole acidose met verhoogde anion-gap, 5-oxoprolin, γ -glutamylcyclus.

Keywords: *Staphylococcus Aureus* bacteraemia, metabolic acidosis with high anion-gap, 5-oxoprolin, γ -glutamylcyclus.

Ontvangen 26 mei 2013, geaccepteerd 7 november 2013.

formed and increased excreted in the urine. This can be caused by several enzyme deficiencies. In the present case, the metabolic acidosis was presumably the result of a flucloxacillin-induced deficiency of the enzyme 5-oxoprolinase. This causes, in combination with acetaminophen, the pyroglutamic acidemia.

Inleiding

Staphylococcus aureus is een van de belangrijkste verwekkers van bacteriëmië. ^{1,2} Een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie (SA-bacteriëmie) is een ernstig ziektebeeld met een hoog sterftecijfer en een hoog risico op complicaties. ³ De mortaliteit van een SA-bacteriëmie wordt geschat op 30% en de kans op metastatische haarden ligt rond de 40%. ⁴⁻⁶ Volgens de richtlijn van de Infectious Disease Society of America (IDSA) wordt geadviseerd om iedere patiënt met een SA-bacteriëmie vier tot zes weken intraveneus te behandelen met antibiotica. Wanneer er bewezen kan worden dat het om een ongecompliceerde SA-bacteriëmie gaat, volstaat een duur van twee weken intraveneuze antibiotica. ^{7,8} Voor antibiotische therapie komt in eerste instantie flucloxacilline, een B-lactamase-ongevoelig penicillinderivaat, in aanmerking, of bij overgevoeligheid een eerste generatie cefalosporine. ^{8,9}

Niet alleen de SA-bacteriëmie zelf is een ernstig ziektebeeld dat gepaard kan gaan met verschillende complicaties, ook aan de behandeling van een SA-bacteriëmie zitten complicaties verbonden. Aan de hand van onderstaande patiëntencasus willen wij u attent maken op een zeldzame stofwisselingsstoornis als gevolg van een complicatie van de behandeling van een SA-bacteriëmie.

Ziektegeschiedenis

Een 88-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis diabetes mellitus type 2 en hypertensie werd door de huisarts verwezen naar de spoedeisende hulp vanwege aanhoudende koorts en vermoeidheidsklachten. Er waren geen andere klachten aanwezig en bij lichamelijk onderzoek werden geen evidente afwijkingen gevonden. Bij opname werd de volgende medicatie gebruikt: simvastatine (40mg/d), hydrochloorthiazide (25mg/d), acetylsalicylzuur (80mg/d), bifasische insuline aspart (14/18IE) en paracetamol (4g/d). In het laboratoriumonderzoek werden verhoogde ontstekingsparameters gezien. Het aantal leukocyten bedroeg $14,0 \times 10^9/L$ ($4-10 \times 10^9/L$) en het CRP 291mg/L ($<5mg/L$). Na enkele dagen groeide in alle zes de bloedkweken die op verschillende tijdstippen waren afgenomen een *Staphylococcus aureus*. Hierop werd gestart met de behandeling met flucloxacilline, 12 gram per dag via continue intraveneuze infusie. Er werd gedacht aan de mogelijkheid van een endocarditis, doch een transoesophageale echocardiografie (TEE) liet daar-

voor geen aanwijzingen zien. In de loop van de opname ontwikkelde patiënte in toenemende mate lage rugklachten waarop een MRI-scan van de wervelkolom werd verricht. Deze bevestigde de verdenking van een spondylodiscitis op niveau L2-L3. Als pijnstilling voor de rugklachten werd de paracetamol voortgezet.

In de derde week van de opname kreeg patiënte last van kortademigheid, zonder hoesten of pijn op de borst. De ademprequentie bedroeg 20/min. De dyspnoe bleef ondanks behandeling met salbutamol/ipratropium en furosemide (120mg/d) bestaan en nam in ernst toe. Er werd een bloedgasanalyse verricht; pH 7,36; pCO₂ 2,4 kPa; pO₂ 13,0 kPa; bicarbonaat 10,1 mmol/L (zie *Tabel 1*). Op dat moment werd duidelijk dat de dyspnoe werd veroorzaakt door een respiratoir-gecompenseerde metabole acidose.

Aanvullende laboratoriumuitslagen toonden een verhoogd serum chloride van 113 mmol/L, een normocytaire anemie van 5,7 mmol/L en milde nierfunctiestoornissen; de kreatinineklaring bedroeg 50 ml/min (n >60ml/min) met een kreatinine van 92 µmol/L. De anion-gap werd berekend met de formule $Na^+ - [Cl^- + HCO_3^-]$ en bedroeg 22 mmol/L (8-16 mmol/L), gecorrigeerd voor het lage albuminegehalte (28g/L). Er waren geen aanwijzingen voor een lactatacidose (lactaat 1,2 mmol/L). Tevens waren er geen tekenen van sepsis en of leverfalen.

Als mogelijke oorzaak van de metabole acidose werd gedacht aan een pyroglutamaacidemie ten gevolge van het gebruik van de combinatie flucloxacilline en paracetamol. De flucloxacilline werd vervangen door cefazoline (6g/d intraveneus) en de paracetamol werd gestaakt. De metabole acidose werd behandeld met intraveneuze toediening van natriumbicarbonaat (100ml 8,4% NaHCO₃), waarop het bloedgas twee dagen later volledig was genormaliseerd. Retrospectief werd duidelijk dat in de urine die ten tijde van de metabole acidose werd verzameld, een zeer sterk verhoogde uitscheiding van 5-oxoprolin (pyroglutamaat) was vastgesteld, waarmee de diagnose pyroglutamaacidemie, ook wel 5-oxoprolinurie genaamd, werd bevestigd. De behandeling werd afgemaakt met cefazoline intraveneus (6000mg/d) en daarna oraal voortgezet met clindamycine (1800mg/d). Patiënte herstelde geleidelijk en kon in redelijke conditie ontslagen worden naar het verzorgingstehuis. Tijdens

Tabel 1. Laboratoriumuitslagen gemeten op dag 20, gelijktijdig met de bloedgasanalyse en op dag 22 van de opname nadat de flucloxacilline en paracetamol waren gestaakt.

Laboratoriumbepaling	Dag 20	Dag 22	Normaalwaarde
Hb mmol/L	5,7		7,5-10,0
MCV f/L	88		80-100
C-reactieve proteïne (CRP)	43		<5mg/L
Leukocyten x10 ⁹ /L	11,7		4,0-10,0
eGFR_MDRD	50	>60	> 60
Kreatinine µmol/L	92	78	50-90
Ureum mmol/L	10,3	10,3	2,5-7,5
Kalium mmol/L	3,1	3,2	3,5-5,0
Natrium mmol/L	140	147	135-145
Chloor mmol/L	113		97-107
Bicarbonaat mmol/L	8,2		22-28
Lacaat mmol/L	1,2		0,5-2,2
Albumine g/L	28		35-55
Berekende anion-gap	22		
Bloedgasanalyse			
PH arterieel	7,36		7,35-7,45
PH veneus		7,42	7,35-7,45
PCO ₂ arterieel kPa	2,4		4,7-6,4
PCO ₂ veneus kPa		4,7	4,6-5,9
Actueel bic arterieel	10,1		22-18
Actueel bic veneus mmol/L		22,4	22-28
PO ₂ arterieel kPa	13,0		9,3-13,3
PO ₂ veneus kPa		3,7	
O ₂ verzadigd arterieel %	0,99		0,95-0,98
O ₂ verzadigd veneus %		0,53	
Base-excess	-13,8	-1,2	-3,0-3,0
Urineonderzoek			
Pyroglutaminezuur µmol/mmol kreatinine	Sterk verhoogd		semi-kwantitatief

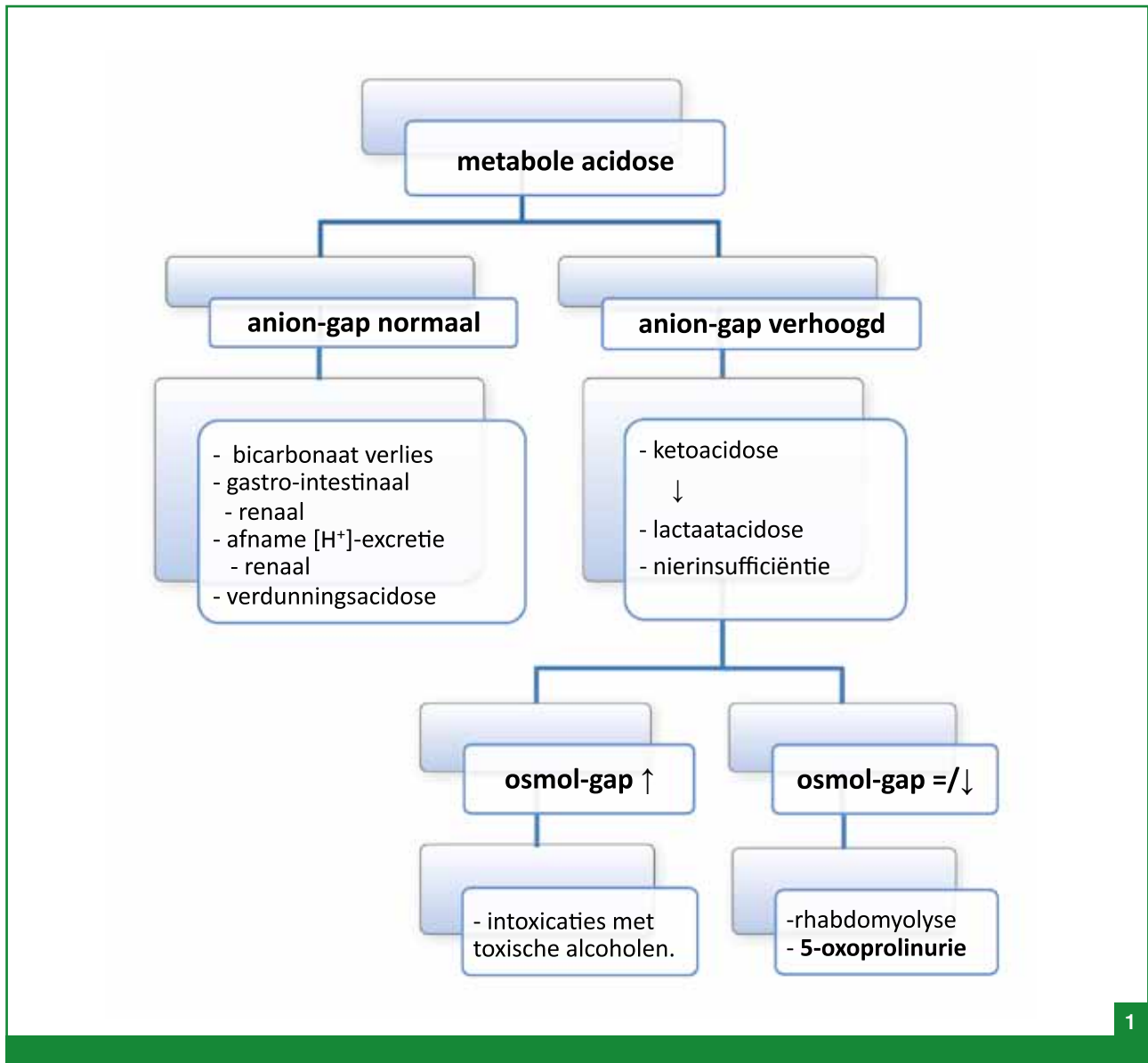
een poliklinische afspraak enkele weken later, bleek dat de ontstekingsparameters volledig waren genormaliseerd en er geen 5-oxoprolinurie meer in de urine aanwezig was.

Beschouwing

Een pyroglutamaacidemie is een steeds meer bekende, maar zeldzame oorzaak van een metabole acidose met een verhoogde anion-gap veroorzaakt door een overmatige productie van 5-oxoprolinurie.¹⁰ Deze acidemie kan veroorzaakt worden door het gebruik van paracetamol,

maar is tevens geassocieerd met flucloxacilline.¹¹⁻¹⁴ Bepalen van 5-oxoprolinurie wordt niet routinematig uitgevoerd waardoor er weinig bekend is over de incidentie van 5-oxoprolinurie, hoewel er steeds meer casussen worden beschreven.^{10,12,13,15,16}

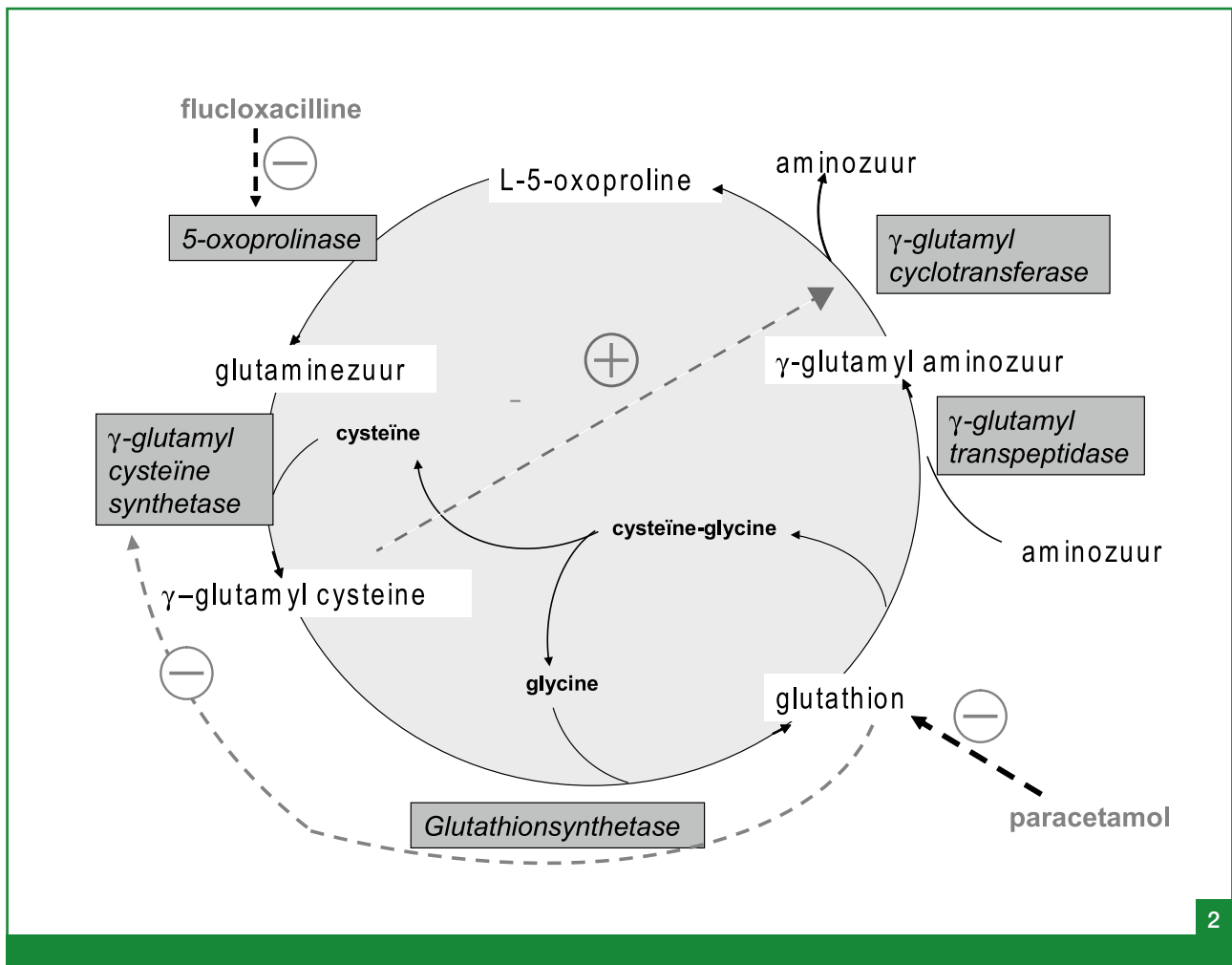
Het berekenen van de anion-gap is de eerste stap die genomen dient te worden om onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende oorzaken van een metabole acidose (zie *Figuur 1* op pagina 205). De anion-gap is het verschil tussen de plasmaconcentratie van de



Figuur 1. Differentiaaldiagnose van een metabole acidose onderverdeeld naar de hoogte van de anion-gap en de osmol-gap.

belangrijkste kationen (Na^+) en de belangrijkste anionen (Cl^- en HCO_3^-) en tevens het verschil tussen de ongemeten kationen en ongemeten anionen.¹⁷ Bij een hypoalbuminemie dient vanwege de negatieve lading van dit eiwit, de berekende anion-gap verhoogd te worden met 2,5 per 10 g/L daling van het albumine (met als normaalwaarde 40g/L). In deze casus was de anion-gap sterk verhoogd, namelijk 22 mmol/L, bij een serum albumine van 28 g/L. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat dit veroorzaakt werd door ongemeten anionen. Een daling in kationen geeft namelijk slechts een kleine stijging van de anion-gap. Aangezien onze patiënt bekend was met diabetes mellitus type 2, stond een diabetische ketoacidose in de differentiaaldiagnose. Alhoewel haar diabetes mellitus niet optimaal gereguleerd werd, leek een diabetische ketoacidose

ten gevolge van een ontregelde type 2 diabetes zeer onwaarschijnlijk. Bovendien is de a priori-kans op een diabetische ketoacidose bij een patiënt met diabetes mellitus type 2 klein.¹² Het lactaat was normaal, wat een lactaatacidose uitsluit. Het creatine kinase hadden we niet laten bepalen, waardoor rhabdomyolyse niet volledig kon worden uitgesloten, hiervoor waren echter geen aanwijzingen. Bij een acute nierinsufficiëntie kan een combinatie van een hyperchloremische acidose en een metabole acidose met een verhoogde anion-gap voorkomen. Het bicarbonaat blijft gewoonlijk echter boven de 15mmol/L (in deze casus 10,1 mmol/L) en de anion-gap stijgt meestal niet boven de 20mmol/L.¹⁰ Er was slechts sprake van een milde nierfunctiestoornis, waardoor een renale oorzaak van de metabole acidose als niet aannemelijk werd beschouwd. Ook een intoxi-



Figuur 2. γ -glutamylcyclus voor de biosynthese en afbraak van glutathion, (vrij naar Pitt en naar van den Bergh).^{13,19} Met een stippelijijn wordt de invloed van paracetamol op het negatieve feedbacksysteem van glutathion op γ -glutamylcysteïnesynthetase weergegeven. Dit resulteert in een overmatige productie van γ -glutamylcysteïne, dat bij verhoogde concentraties door middel van γ -glutamylcyclotransferase direct kan worden omgezet in 5-oxoproline. Tevens wordt de inhibitie van 5-oxoprolinase door flucloxacilline getoond.

catie met ethanol, methanol, ethyleenglycol, propyleenglycol of salicylaten was niet waarschijnlijk.

Wanneer bekend is dat er sprake is van een metabole acidose met een verhoogde anion-gap zal volgens de regels, naast het bepalen van ketonen in de urine en het serum lactaat, de osmolaliteit van het serum en de osmolaliteit van de urine en de daarmee te berekenen osmol-gap bepaald moeten worden. Een verhoogde osmol-gap is een aanwijzing voor een intoxicatie met toxische alcoholen zoals ethyleenglycol.¹² De osmol-gap is normaal of verlaagd bij rhabdomyolyse, dit is tevens het geval bij een verhoogde 5-oxoprolineconcentratie. Door het berekenen van de osmol-gap is er onderscheid te maken tussen deze verschillende diagnoses.

Bij onze patiënte was er sprake van een 'community-acquired' SA-bacteriëmie gecompliceerd door een spondylodiscitis. Na staken van de flucloxacilline werd de behandeling volgens protocol gecontinueerd met een

eerste generatie cefalosporine. Patiënte is in totaal zes weken intraveneus behandeld met goed resultaat. De bloedkweken waren nadien negatief.

Pathofysiologie

De γ -glutamylcyclus is een serie van enzymgekoppelde reacties betrokken bij de synthese en het transcellulaire transport van glutathion (zie *Figuur 2*).¹⁴ Glutathion is een tripeptide (glutaminezuur, cysteïne en glycine) dat in hoge concentraties in bijna alle lichaamscellen voorkomt en een belangrijke rol speelt bij de immunomodulatie, aminozuurtransport en detoxificatie.¹⁰ Glutathion wordt gegenereerd door middel van de enzymen γ -glutamylcysteïnesynthetase en glutathionsynthetase. Een negatief feedback systeem van glutathion op γ -glutamylcysteïnesynthetase reguleert de activiteit van dit enzym.¹⁸ Wanneer er depletie optreedt van glutathion neemt het remmende effect op γ -glutamylcysteïnesynthetase af, wat

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bereken bij een metabole acidose altijd de anion-gap en de osmol-gap.
2. Denk bij een metabole acidose met een verhoogde anion-gap altijd aan flucloxacilline en/of paracetamol als mogelijke oorzaak van een pyroglutamaat acidemie.

resulteert in een verhoogde enzymactiviteit en daardoor een overmatige productie van γ -glutamylcysteïne. Bij verhoogde concentraties zorgt een alternatieve route ervoor dat γ -glutamylcysteïne door middel van γ -glutamylcyclotransferase direct wordt omgezet in 5-oxoprolin, waardoor een verhoogde plasmaconcentratie van dit vrije aminozuur zal ontstaan.¹⁴ Onder normale omstandigheden wordt 5-oxoprolin weer omgezet in glutaminezuur, dat verder kan worden omgezet in glutathion.¹³ In geval van een glutathion-depletie is de aanmaak van 5-oxoprolin echter groter dan de afbraak, waardoor de plasmaconcentratie 5-oxoprolin zal stijgen.

Behalve bij een glutathion-depletie kan een 5-oxoprolinurie ook optreden door een deficiëntie van het enzym 5-oxoprolinase, dat verantwoordelijk is voor de omzetting van 5-oxoprolin naar glutaminezuur. Naast aangeboren defecten in dit enzym kan ook een verworven enzymdeficiëntie verantwoordelijk zijn voor een verminderde omzetting en dus verhoging van de plasmaconcentratie 5-oxoprolin. In de literatuur wordt gesuggereerd dat het antibioticum flucloxacilline de γ -glutamylcyclo op het niveau van het enzym 5-oxoprolinase remt waardoor 5-oxoprolin verminderd wordt omgezet in glutaminezuur.¹⁴ Ten gevolge van de stapeling van het organische zuur 5-oxoprolin ontstaat een metabole acidose met een verhoogde anion-gap; een zogenaamde pyroglutamaat acidemie. Gelijktijdig gebruik van paracetamol kan de verhoogde plasmaconcentratie van 5-oxoprolin verder doen laten toenemen. Het metabooliet van paracetamol, *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine (NAPQI) reageert namelijk irreversibel met glutathion, waardoor er depletie van de glutathionvoorraad in de lever kan ontstaan.¹⁹ Hierdoor neemt zoals eerder beschreven indirect de productie van 5-oxoprolin toe, dat vervolgens door een met flucloxacilline gepaard gaande 5-oxoprolinase deficiëntie niet volledig kan worden omgezet. Naast de mogelijkheid dat flucloxacilline rechtstreeks het enzym 5-oxoprolinase remt, is het tevens mogelijk dat een metabooliet van flucloxacilline door een sterke oxidatieve werking, op een vergelijkbare manier als bij paracetamol,

een glutathion-depletie veroorzaakt. Flucloxacilline kan zodoende op twee manieren verantwoordelijk zijn voor een pyroglutamaat acidemie. Paracetamolgebruik kan in sommige gevallen ook op zichzelf verantwoordelijk zijn voor een metabole acidose secundair aan een verhoogde 5-oxoprolinconcentratie.¹² Conditie waarbij de beschikbaarheid van glycine is gelimiteerd zoals bij ondervoeding, kunnen ook een depletie van glutathion en daardoor een verhoogde concentratie 5-oxoprolin tot gevolg hebben.²⁰ Andere medicamenten die geassocieerd zijn met een pyroglutamaat acidemie zijn vigabatrine en netilmicine.^{21,16}

In deze casus werd de sterk verhoogde 5-oxoprolin uitscheiding in de urine als afspiegeling van de verhoogde plasmaconcentratie zeer waarschijnlijk veroorzaakt door flucloxacilline, waarbij het gebruik van paracetamol een synergistisch effect heeft gehad. Een aangeboren enzymdeficiëntie was vanwege de leeftijd van onze patiënte en het snelle ontstaan van de klachten niet waarschijnlijk en werd uitgesloten door de afwezigheid van 5-oxoprolin in de urine na herstel.

Conclusie

Een SA-bacteriëmie is een ernstig ziektebeeld waarbij vele complicaties kunnen optreden en waaraan een hoog sterftecijfer is verbonden. Een metabole acidose ten gevolge van een verhoogde plasmaconcentratie 5-oxoprolin, een pyroglutamaat acidemie, veroorzaakt door flucloxacilline, is een zeldzame complicatie van de behandeling van een SA-bacteriëmie. Deze zeldzame stofwisselingsstoornis kan ernstig verlopen. Tijdige herkenning en behandeling van deze aandoening zijn dan ook noodzakelijk.

Referenties

- 1 Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588-95.
- 2 Landman GW, Bouwhuis JW, Bloembergen P, et al. Evaluatie van de diagnostiek en behandeling van een Bacteriëmie door *Staphylococcus aureus*. *Ned*

- Tijdschr Geneesk 2011;155:A3376.
- 3 Van der Wouden EJ, Groeneveld PH. Verwoestende bacteriëmie met *Staphylococcus aureus* van buiten het ziekenhuis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146:97-100.
- 4 Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: 400 episodes in St Thomas's Hospital. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:300-3.
- 5 Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *BMJ* 2006;333:281.
- 6 Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteraemia due to *staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. *Clin Infect Dis* 1993;16:567-73.
- 7 Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
- 8 Richtlijn Antibacterial therapy in adults patients with Sepsis. Amsterdam: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) 2010.
- 9 Sheagren JN. *Staphylococcus aureus*. The persistent pathogen. (Second of two parts). *N Engl J Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:300-3.
- 10 Kortmann W, Agtmael MA, Diessen J, et al. 5-Oxoproline as a cause of high anion-gap metabolic acidosis: an uncommon cause with common risk factors. *Neth J Med* 2008;66(8):354-7.
- 11 Pitt JJ, Brown GK, Clift V, et al. Atypical pyroglutamic aciduria: possible role of paracetamol. *J Inher Metab Dis* 1990;13:755-6.
- 12 Holman M, Ter Maaten JC. Ernstige metabole acidose door 5-oxoproline bij paracetamolgebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1838.
- 13 Van den Bergh FA, Klooster PM, Ten Bos R, et al. 5-Oxoprolinurie: een verworven stofwisselingsstoornis door behandeling met flucloxacilline en paracetamol. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33:39-42.
- 14 Croal BL, Glen AC, Kelly CJ, et al. Transient 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) with systemic acidosis in an adult patient receiving antibiotic therapy. *Clin Chem* 1998;44:336-40.
- 15 Rolleman EJ, Hoorn EJ, Didden P, et al. Guilty as charged: unmeasured urinary anions in a case of pyroglutamic acidosis. *Neth J Med* 2008;66(8):351-3.
- 16 Veldhuijzen N, Kamphuis S, Van den Bergh F, et al. Why are you so sour? Cause, diagnosis and complication of 5-oxoprolinemia. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(8):398-400.
- 17 Moe OW, Fuster D. Clinical acid-base pathophysiology: disorders of plasma anion-gap. *Best Practice & Research: Clin Endocrinology and Metabolism* 2003;17:559-74.
- 18 Creer MH, Lau BW, Jones JD, et al., Pyroglutamic acidemia in an adult patient. *Clin chem*. 1989;35:684-6.
- 19 Pitt JJ, Hauser S. Transient 5-oxoprolinuria and high anion-gap metabolic acidosis: clinical and biochemical findings in eleven subjects. *Clin Chem* 1998;44:1497-1503.
- 20 Persaud C, Forrester T, Jackson AA. Urinary excretion of 5-L-oxoproline (pyroglutamic acid) is increasing during recovery from severe childhood malnutrition and responds to supplemental glycine. *J Nutr* 1996;126:2823-30.
- 21 Bonham JR, Rattenbury JM, Meeks A, et al., Pyroglutamic aciduria from vigabatrin. *Lancet* 1989;i:1452-3.