

以周围神经病为主要表现的成人cbc1型 甲基丙戊二酸血症一例

张濛文, 孙妍萍*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月15日; 发布日期: 2024年5月22日

摘要

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 其中cbc1型MMA最为常见, 是因MMACHC基因突变造成编码cbc1蛋白缺陷所致。MMA最常见于少儿期, 成人发病罕见。鉴于该病临床表现异质性较高且特异性差, 在实际临床工作中易出现误诊和漏诊。现报告1例以周围神经病变起病的成人cbc1型MMA并做文献复习, 为临床上诊断和治疗该疾病提供参考。

关键词

甲基丙戊二酸血症, 周围神经病, 高同型半胱氨酸血症, MMACHC

A Case of Adult cbc1 Type Methylmalonic Acidemia with Peripheral Neuropathy as the Main Manifestation

Mengwen Zhang, Yanping Sun*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 21st, 2024; accepted: May 15th, 2024; published: May 22nd, 2024

Abstract

Methylmalonic acidemia (MMA) is a rare autosomal recessive genetic disease, among which cbc1 type MMA is common, caused by the deficiency of cbc1 protein encoded by MMACHC gene mutation. MMA is the most common in children and rarely occurs in adults. Given the high heterogeneity and poor specificity of the clinical manifestations of this disease, it is easy to be misdiagnosed

*通讯作者。

and misdiagnosed in practical clinical work. A case of adult cblC MMA with peripheral neuropathy onset is reported and the literature is reviewed to provide reference for clinical diagnosis and treatment of this disease.

Keywords

Methylmalonic Acidemia, Peripheral Neuropathy, Hyperhomocysteinemia, MMACHC

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲基丙二酸血症(Methylmalonic acidemia, MMA), 又称甲基丙二酸尿症, 是一类多因素自体隐性遗传的先天性有机酸血症[1]。该疾病常累及多个系统, 尤其是对中枢神经系统[2]的影响较为严重。虽然该病的发病率较低, 但死亡率却极高[3]。西方人群中 MMA 的发病率约为 1:48,000~1:61,000 [1], 在中国大陆地区, MMA 的发病率约为 1:4000~1:26,000 [4]。MMA 患者的死亡率较高且长期预后较差。在上世纪 80 至 90 年代的首次报告中, mut MMA 的死亡率为 60%~88%, 到了二十世纪初, 这一数字有所改善, 约为 40% [4]。在一项关于 88 例 cblC 缺陷的研究中, 发现其死亡率为 11.4%, 早期的规范化治疗可明显改善生化异常、非神经系统异常体征和死亡率[5]。MMA 的起病年龄可从新生儿期到成人期不等, 根据 MMA 患者的发病年龄, 可以分为早发型 MMA (≤ 1 岁)和晚发型 MMA (> 1 岁), 其中早发型 MMA 多见, 成人后发病较为罕见[1]。现报告 1 例以周围神经病变为始发症状的晚发型 MMA 患者的临床特征、辅助检查结果及诊疗经过。

2. 病历资料

2.1. 现病史

患者, 男性, 山东临沂人, 38 岁。5 月前无明显诱因出现四肢麻木, 伴双腿头痛疼痛, 偶有头晕, 偶跌倒, 脚底踩棉花感, 无头痛、胸闷、胸痛, 无意识障碍、肢体活动障碍等不适, 遂就诊于当地医院, 影像学颅脑 MR + MRA 提示双侧半卵圆脑白质区异常信号, 考虑脑白质变性, 右侧上颌窦炎, 头颅 MRA 未见异常; 心电图提示多发神经源性损害(右下肢为著), 给予营养神经、改善循环等对症支持治疗, 好转不明显。后就诊于我院门诊, 以“周围神经病”收入我科。患者自发病以来, 神志清, 精神可, 食欲睡眠可, 大小便正常, 体重较前无明显增减。

既往史: 既往高血压病史 1 年余, 最高 180/100 mmHg, 间断口服硝苯地平控制血压, 期间未规律监测; 既往自发性气胸病史, 曾置管引流; 否认糖尿病、冠心病和外伤史。

个人史及家族史均无特殊。

该病例报道已获得患者的知情同意, 特此声明。

2.2. 体格检查

体温: 36.5°C, 脉搏: 79 次/分, 呼吸: 18 次/分, 血压: 186/126 mmHg; 神清语利, 双眼各向活动充分, 未见眼震及复视, 双侧瞳孔等大等圆, 光反应灵敏, 面纹对称, 伸舌居中; 四肢肌张力正常, 右下肢肌力 5 级, 余肢体肌力 5 级, 双侧指鼻试验及跟膝胫试验动作稳准, Romberg 征(+). 感觉系统检查无明显异常。四肢腱反射(+), 双侧巴氏征(+).

2.3. 辅助检查

实验室检查:血常规:白细胞计数 $11.61 \times 10^9/L$ (参考区间 $4 \sim 10 \times 10^9/L$), 中性粒细胞计数 $10.08 \times 10^9/L$ (参考区间 $2 \sim 7 \times 10^9/L$); 尿液分析:黏液丝 695.6/ul; 血同型半胱氨酸测定:同型半胱氨酸 98.30 $\mu\text{mol/L}$ (参考区间 $0 \sim 15 \mu\text{mol/L}$); 肾功能:补体 C1q 143 mg/L (参考区间 $160 \sim 230 \text{mg/L}$); 血脂分析:总胆固醇 6.55 mmol/L (参考区间 $3.0 \sim 5.7 \text{mmol/L}$), 载脂蛋白 B (ApoB) 1.34 g/L (参考区间 $0.43 \sim 1.28 \text{g/L}$), 低密度脂蛋白 4.28 mmol/L (参考区间 $2.07 \sim 3.37 \text{mmol/L}$), 脂蛋白 a (LP-a) 388 mg/L (参考区间 $10 \sim 140 \text{mmol/L}$); 血磷测定:磷 0.67 mmol/L (参考区间 $0.97 \sim 1.61 \text{mmol/L}$); 肝功能:总蛋白 58.0 g/L (参考区间 $64 \sim 83 \text{g/L}$), 谷丙转氨酶(ALT) 61 U/L (参考区间 $5 \sim 40 \text{U/L}$); 余传染性标志物 4 项检测、电解质检测、血凝常规、补体测定、血镁测定、血钙测定、血糖测定(空腹)未见明显异常。

影像学检查:颅脑 MR + MRA 双侧半卵圆脑白质区异常信号, 考虑脑白质变性, 右侧上颌窦炎; 头颅 MRA 未见异常。见图 1。**电生理学检查:**运动神经传导速度(MCV)测定:双侧胫神经 MCV 减慢, CMAP 波幅降低, F 波潜伏期延长, 出现率正常; 双侧腓总神经 MCV 减慢, 右侧腓总神经 CMAP 波幅正常低限, F 波潜伏期延长, 出现率正常。感觉神经传导速度(SCV)测定:左侧腓浅神经、左侧足底内侧皮神经 SCV 正常, SNAP 波幅降低; 右侧足底内侧皮神经 SCV 测不到。见表 1。**超声检查:**心脏超声和腹部超声检查均无异常。

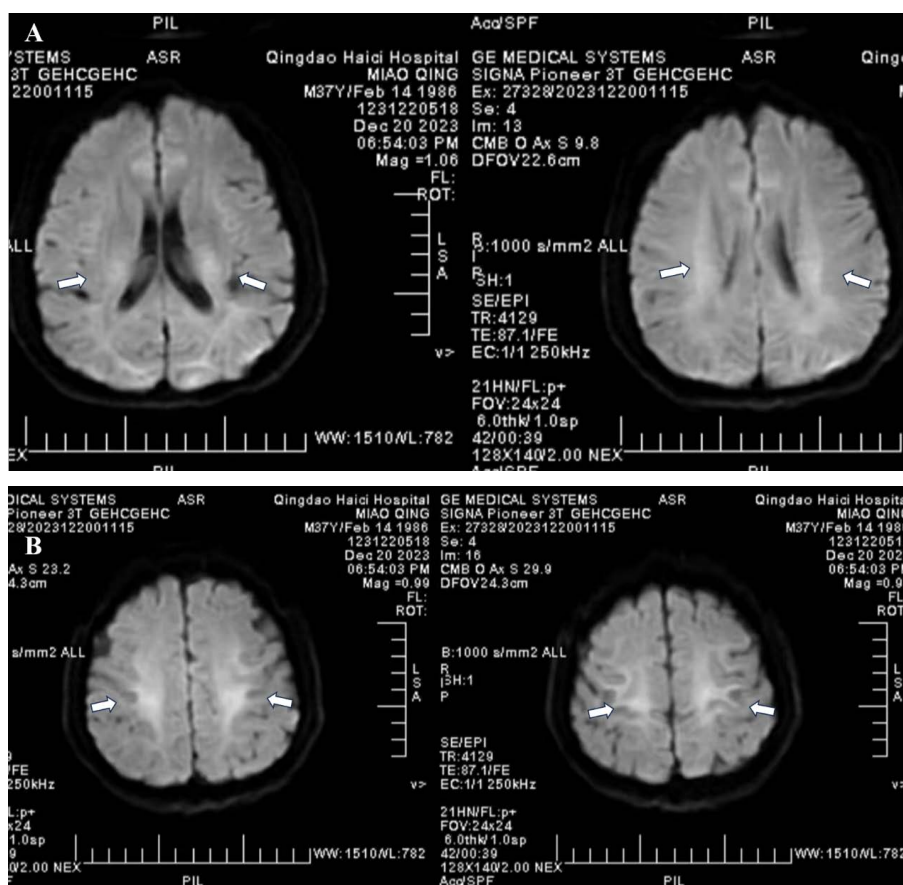


Figure 1. In the bilateral semioval center, there were patches of white matter with slightly long T2 signal on T1, high signal on FLAIR, and no high signal on DWI. There was no obvious abnormal signal in the rest of the brain parenchyma

图 1. 双侧半卵圆中心见脑白质见条片 T1 略长 T2 信号影, FLAIR 为高信号, DWI 未见高信号, 余脑实质内未见明显异常信号影

Table 1. Electromyography and F-wave results of the patient: Multiple peripheral nerve damage (motor and sensory involvement of both lower limbs) Note: NP Not Performed; Lat Latency**表 1.** 患者的肌电图及 F 波结果, 多发周围神经损害(双下肢运动感觉均受累); 注: NP 表示未查, Lat 表示潜伏期

(a) 运动传导速度					
MNCS					
Nerve	潜伏期 ms	波幅 mV	传播速度 m/s	时限 sm	距离 mm
腋神经运动右					
Erb-Deltoid	3.08	13.2		22.4	
正中神经运动右					
Wrist-APB	3.73	8.3		21.6	
Elbow-Wrist	8.73	8.1	50.0	20.0	
肌皮神经运动右					
Erb-Biceps	4.54	6.8		29.0	
腓总神经运动左					
Ankle-EDB	5.06	3.2		9.7	
BI, knee-Ankle	14.8	2.6	36.4↓	20.9	
腓总神经运动右					
Ankle-EDB	4.81	*2.3		9.0	
BI, knee-Ankle	14.9	*1.68	35.7↓	20.4	
桡神经运动右					
Forearm-EDC	3.69	7.5		15.0	
Ab.elbow-Forearm	5.00	8.0	76.3	15.5	
胫神经运动左					
Ankle-Abdhal	4.62	*3.9		12.7	
Knee-Ankle	15.1	*3.1	38.2↓	--	
胫神经运动右					
Ankle-Abdhal	3.80	*2.9		13.6	
Knee-Ankle	14.8	*2.5	37.3↓	21.9	
尺神经运动右					
Wrist-ADM	3.02	6.8		17.4	
Bl.elbow-Wrist	7.44	6.1	52.0	19.7	
Ab.elbow-Bl.elbow	9.73	5.6	59.0	22.4	

续表

(b) 感觉传导速度						
SNCS						
Nerve	潜伏期	波幅	传播速度	距离	时限	
	ms	uV	m/s	mm	ms	
足底内侧神经感觉左						
plema-ankle	2.78	*4.4	45.0	125		
足底内侧神经感觉右						
plema-ankle	-	-	NP	21.6		
正中神经感觉右						
Wrist-Dig I	2.18	19.9	55.0	120		
Wrist-Dig III	2.56	17.4	58.6	150		
腓浅神经感觉左						
Calf-Med.Dor.Cutan.	3.39	*3.6	42.8	145		
腓浅神经感觉右						
Calf-Med.Dor.Cutan.	3.19	8.6	45.5	145		
桡神经感觉右						
EPL tenson-Wrist	1.92	24.1	57.3	110		
隐神经感觉左						
腹股沟 - 膝内侧	3.04	5.4	41.1	125		
腓肠神经感觉左						
Mid.lower leg-Lat.Malleolous	2.89	7.7	46.7	135		
腓肠神经感觉右						
Mid.lower leg-Lat.Malleolous	3.06	7.9	42.5	130		
尺神经感觉右						
Dig V-Wrist	2.29	17.9	59.0	135		
(c) F 波						
F-wave						
F-wave	M-Lat	F-lat (mean)	F%	F-Lat (min)	F-Lat (max)	F
	ms	ms	%	ms	ms	#
正中神经 F-波右						
Wrist-APB	3.4	29.4	100	28.8	30.8	6.0
腓总神经 F-波左						
Ankle-EDB	4.1	60.5	83.3	*59.7	62.0	5.0

续表

腓总神经 F-波左						
Ankle-EDB	4.8	63.4	100	*61.6	65.1	6.0
胫神经 F-波左						
Ankle-Abd hal	4.1	59.5	100	*56.5	61.9	6.0
胫神经 F-波右						
Ankle-Abd hal	4.1	59.4	100	*58.3	60.6	6.0
尺神经 F-波右						
Wrist-ADM	3.3	27.3	100	26.7	28.2	6.0

2.4. 全外显子测序结果

基因检测: 发现 MMACHC 基因存在两处杂合变异: c.482G > A (p.Arg161Gln), c.482G > A; MTHFR 基因存在一处纯合变异: c.665C > T (p.Ala222Val)。见图 2。

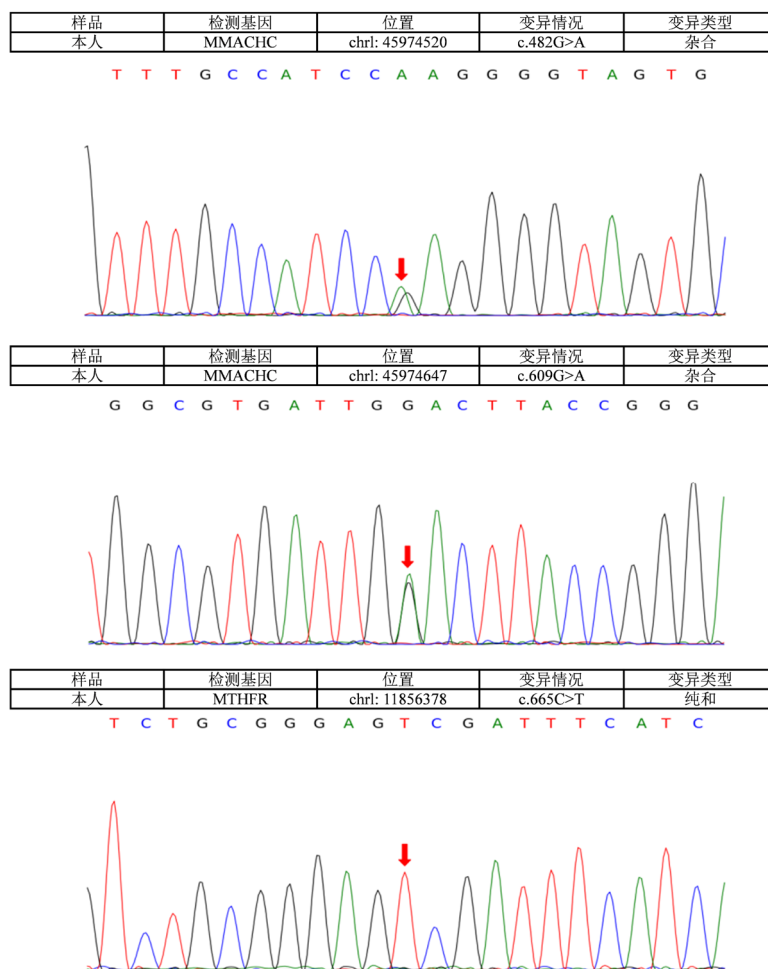


Figure 2. The patient's genetic sequence
图 2. 患者的基因序列

2.5. 治疗与转归

入院后给予患者补充叶酸、维生素, 营养神经, 调脂, 控制血压等对症支持治疗。出院时患者一般状况可, 体温: 36.6°C, 脉搏: 66 次/分, 呼吸: 17 次/分, 血压: 135/83 mmHg, 神清语利, 双眼各向活动充分, 未见眼震及复视, 双侧瞳孔等大等圆, 光反应灵敏, 面纹对称, 伸舌居中; 四肢肌张力正常, 右下肢肌力 5-级, 余肢体肌力 5 级, 双侧指鼻试验及跟膝胫试验动作稳准, Romberg 征(+). 感觉系统检查无明显异常。四肢腱反射(+), 双侧巴氏征(+). 出院带药: 阿托伐他汀钙片, 剂量: 20 MG, 频率: 每晚, 用法: 口服; 甲钴胺片, 剂量: 0.5 MG, 频率: 每日 1 次, 用法: 口服; 复合维生素 B 片, 剂量: 1 片, 频率: 每日 3 次, 用法: 口服; 叶酸片, 剂量: 5 MG, 频率: 每日 3 次, 用法: 口服。建议当地医院继续应用甲钴胺注射液 0.5 mg 每日两次。

3. 诊断

结合患者病史及电生理学肌电图测定、实验室检查和基因检测结果, 可诊断为 cb1C 型甲基丙二酸血症。

4. 讨论

本例患者以无明显诱因出现四肢麻木、双腿疼痛起病, 伴有双腿活动障碍, 查体可见四肢肌张力正常, 右下肢肌力 5-级, 余肢体肌力 5 级, 双侧指鼻试验及跟膝胫试验动作稳准, Romberg 征(+). 感觉系统检查无明显异常。四肢腱反射(+), 双侧巴氏征(+). 电生理肌电图检查提示多发神经源性损害, 以右下肢为著。初步考虑为周围神经病变。头颅 MRI 显示双侧半卵圆脑白质区异常信号, 考虑脑白质变性, 头颅 MRA 未见异常。血同型半胱氨酸测定异常增高。以上异常结果均无法用周围神经病变来解释, 鉴于早前文献报道 MMA 患者可出现上述周围神经损害表现, 在完善血尿代谢筛查与基因检测后确诊为晚发型 cb1C 型甲基丙二酸血症。本次报道的病例 MRI 结果与 Wang 等人报道的晚发型 cb1C 型 MMA 患者的 MRI 改变相符, 表现为双侧深部白质区异常高信号[6]。该异常可能是甲基化功能不良和异常脂肪酸代谢产物毒性作用所致, 从而引起髓鞘病变和白质减少。不同的是, 该病例中的患者发病年龄更晚、临床表现更缺乏特异性, 导致外院治疗数月无效遂转入我院。因此, 晚发型 MMA 患者的早期诊断和干预治疗对改善患者的长期预后和生活质量尤为重要。

线粒体在细胞能量产生和内稳态中发挥着关键作用, 因此破坏线粒体功能的病变对个体的多个系统会产生严重后果。在遗传学中, 该类疾病常被归类为原发性或继发性线粒体疾病。MMA 是一种典型的继发性线粒体病, 可由一系列缺陷引起, 其中大多数会累及甲基丙二酰-CoA 酶(MMUT)发生突变, 合并发病率约为 1:50,000 [7]。MMUT 突变会引发有机酸积累, 导致三羧酸循环(TCA-cycle)和呼吸链代谢、尿素循环和线粒体转运中的关键酶受到继发性抑制, 从而损害线粒体的呼吸和氨代谢[8]。MMUT 基因突变约占所有孤立性 MMA 病例的 50%, 迄今已描述了近 300 种 MMUT 遗传突变, 其中大多数为错义突变, 并与表现为 MMA 的更严重表型相关[7]。然而大多数突变都是隐性的, 只有少数突变出现在多个患者身上, 包括 c.655A>T (p.Asn219Tyr), c.1106G>A (p.Arg369His), c.2080C>T (p.Arg694Trp)和 c.2150G>T (p.Gly717Val) [9]。钴胺素型是由于钴胺素(变构酶的辅酶)的合成、激活或转运先天缺陷, 阻碍了有效辅酶脱氧腺苷钴胺的合成, 从而损害 MCM 的功能, 最终导致 MMA。钴胺素分型可分为 cb1A、cb1B、cb1C、cb1d、cb1F 和 cb1H 6 种亚型。mut、cb1A、cb1B 和 cb1H 型仅表现为 MMA, 因此称为孤立型 MMA; cb1C、cb1D 和 cb1F 缺陷常合并同型半胱氨酸尿症, 因而又被称为甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症(MMA-HC)。MMA-HC 是中国 MMA 的主要类型, 60%~80%的中国 MMA 患者可合并同型半胱氨酸尿症[10], 其中 cb1C 型最为常见[11]。

MMA 的临床表现通常是非特异性的, 患者在任何年龄都可能出现急性或慢性症状[12]。典型的早发性 MMA 在短期内可出现代谢失代偿, 伴有呕吐、喂养问题、代谢性酸中毒和高氨血症, 并伴有神经功能恶化, 包括肌张力低下、易怒和嗜睡, 最严重的情况可能导致昏迷和死亡。目前的治疗包括重症监护、饮食调节(限制蛋白质、补充游离氨基酸、管饲)和药物治疗(钴胺素、肉碱和抗生素), 从而改善症状, 提高早发型 MMA 患者的存活率[13] [14]。然而, 患者仍然易发生危及生命的代谢失代偿, 且现有治疗方案并不会改善患者的长期并发症, 其中最为常见的远期并发症包括神经系统症状(认知障碍、智力和运动发育障碍、视力受损和癫痫发作)和肾脏损伤(chronic kidney disease, CKD) [15] [16]。在一项法国的队列研究中(n = 30), 47%的 MMA 患者会发展为 CKD [17]; 另一项小型的欧洲多中心研究中, CKD 的患病率为 43% (n = 83) [13]; 源自美国的一项队列研究中发现, CKD 的患病率为 50% (n = 50) [18]。

实际临床工作中对于发病年龄偏大合并有同型半胱氨酸(Hcy)异常增高的患者, 应及时考虑此病的可能, 早期行血尿代谢筛查及基因检测对诊断具有重要价值, 经药物治疗预后较好。通过 MRI 等技术进行的脑功能成像, 可以全面评估 MMA 患者的脑发育和脑损伤程度, 从而做出定性诊断。早期的定性诊断可为临床诊断 MMA 提供客观依据, 有助于判断预后, 从而进一步提高患者生活质量[1]。

参考文献

- [1] Chen, T., Gao, Y., Zhang, S., Wang, Y., Sui, C. and Yang, L. (2023) Methylmalonic Acidemia: Neurodevelopment and Neuroimaging. *Frontiers in Neuroscience*, **17**, Article 1110942. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1110942>
- [2] Han, L.S., Huang, Z., Han, F., Ye, J., Qiu, W.J., Zhang, H.W., Wang, Y., Gong, Z.W. and Gu, X.F. (2015) Clinical Features and MUT Gene Mutation Spectrum in Chinese Patients with Isolated Methylmalonic Acidemia: Identification of Ten Novel Allelic Variants. *World Journal of Pediatrics*, **11**, 358-365. <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0043-1>
- [3] Thompson, G.N., Christodoulou, J. and Danks, D.M. (1989) Metabolic Stroke in Methylmalonic Acidemia. *The Journal of Pediatrics*, **115**, 499-500. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80867-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80867-4)
- [4] Zhou, X., Cui, Y. and Han, J. (2018) Methylmalonic Acidemia: Current Status and Research Priorities. *Intractable & Rare Diseases Research*, **7**, 73-78. <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01026>
- [5] Fischer, S., Huemer, M., Baumgartner, M., Deodato, F., Ballhausen, D., Boneh, A., Burlina, A.B., Cerone, R., Garcia, P., Gökçay, G., Grünewald, S., Häberle, J., Jaeken, J., Ketteridge, D., Lindner, M., Mandel, H., Martinelli, D., Martins, E.G., Schwab, K.O., Gruenert, S.C., Schwahn, B.C., Sztriha, L., Tomaske, M., Trefz, F., Vilarinho, L., Rosenblatt, D.S., Fowler, B. and Dionisi-Vici, C. (2014) Clinical Presentation and Outcome in a Series of 88 Patients with the cblC Defect. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **37**, 831-840. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9687-6>
- [6] Wang, X., Sun, W., Yang, Y., Jia, J. and Li, C. (2012) A Clinical and Gene Analysis of Late-Onset Combined Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria, cblC Type, in China. *Journal of the Neurological Sciences*, **318**, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.04.012>
- [7] Forny, P., Schnellmann, A.S., Buerer, C., Lutz, S., Fowler, B., Froese, D.S. and Baumgartner, M.R. (2016) Molecular Genetic Characterization of 151 Mut-Type Methylmalonic Aciduria Patients and Identification of 41 Novel Mutations in MUT. *Human Mutation*, **37**, 745-754. <https://doi.org/10.1002/humu.23013>
- [8] de Keyzer, Y., Valayannopoulos, V., Benoist, J.F., Batteux, F., Lacaille, F., Hubert, L., Chrétien, D., Chade-feaux-Vekemans, B., Niaudet, P., Touati, G., Munnich, A. and de Lonlay, P. (2009) Multiple OXPHOS Deficiency in the Liver, Kidney, Heart, and Skeletal Muscle of Patients with Methylmalonic Aciduria and Propionic Aciduria. *Pediatric Research*, **66**, 91-95. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181a7c270>
- [9] Worgan, L.C., Niles, K., Tirone, J.C., Hofmann, A., Verner, A., Sammak, A., Kucic, T., Lepage, P. and Rosenblatt, D.S. (2006) Spectrum of Mutations in Mut Methylmalonic Acidemia and Identification of a Common Hispanic Mutation and Haplotype. *Human Mutation*, **27**, 31-43. <https://doi.org/10.1002/humu.20258>
- [10] Zhang, Y., Song, J.Q., Liu, P., Yan, R., Dong, J.H., Yang, Y.L., Wang, L.F., Jiang, Y.W., Zhang, Y.H., Qin, J. and Wu, X.R. (2007) Clinical Studies on Fifty-Seven Chinese Patients with Combined Methylmalonic Aciduria and Homocystinemia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, **45**, 513-517.
- [11] Carrillo-Carrasco, N., Chandler, R.J. and Venditti, C.P. (2012) Combined Methylmalonic Acidemia and Homocystinuria, cblC Type. I. Clinical Presentations, Diagnosis and Management. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **35**, 91-102. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9364-y>
- [12] Forny, P., Hörster, F., Ballhausen, D., Chakrapani, A., Chapman, K.A., Dionisi-Vici, C., Dixon, M., Grünert, S.C.,

- Grunewald, S., Haliloglu, G., Hochuli, M., Honzik, T., Karall, D., Martinelli, D., Molema, F., Sass, J.O., Scholl-Bürgi, S., Tal, G., Williams, M., Huemer, M. and Baumgartner, M.R. (2021) Guidelines for the Diagnosis and Management of Methylmalonic Acidemia and Propionic Acidemia: First Revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **44**, 566-592. <https://doi.org/10.1002/jimd.12370>
- [13] Hörster, F., Baumgartner, M.R., Viardot, C., Suormala, T., Burgard, P., Fowler, B., Hoffmann, G.F., Garbade, S.F., Kölker, S. and Baumgartner, E.R. (2007) Long-Term Outcome in Methylmalonic Acidurias Is Influenced by the Underlying Defect (mut^0 , mut^- , $cblA$, $cblB$). *Pediatric Research*, **62**, 225-230. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180a0325f>
- [14] Zwickler, T., Lindner, M., Aydin, H.I., Baumgartner, M.R., Bodamer, O.A., Burlina, A.B., Das, A.M., DeKlerk, J.B., Gökcay, G., Grünewald, S., Guffon, N., Maier, E.M., Morava, E., Geb, S., Schwahn, B., Walter, J.H., Wendel, U., Wjburg, F.A., Müller, E., Kölker, S., Hörster, F. (2008) Diagnostic Work-Up and Management of Patients with Isolated Methylmalonic Acidurias in European Metabolic Centres. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **31**, 361-367. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0804-2>
- [15] Ktena, Y.P., Paul, S.M., Hauser, N.S., Sloan, J.L., Gropman, A., Manoli, I. and Venditti, C.P. (2015) Delineating the Spectrum of Impairments, Disabilities, and Rehabilitation Needs in Methylmalonic Acidemia (MMA). *American Journal of Medical Genetics Part A*, **167**, 2075-2084. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37127>
- [16] Nizon, M., Ottolenghi, C., Valayannopoulos, V., Arnoux, J.B., Barbier, V., Habarou, F., Desguerre, I., Boddaert, N., Bonnefont, J.P., Acquaviva, C., Benoist, J.F., Rabier, D., Touati, G. and de Lonlay, P. (2013) Long-Term Neurological Outcome of a Cohort of 80 Patients with Classical Organic Acidurias. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **8**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-148>
- [17] Cosson, M.A., Benoist, J.F., Touati, G., Déchaux, M., Royer, N., Grandin, L., Jais, J.P., Boddaert, N., Barbier, V., Desguerre, I., Campeau, P.M., Rabier, D., Valayannopoulos, V., Niaudet, P. and de Lonlay, P. (2009) Long-Term Outcome in Methylmalonic Aciduria: A Series of 30 French Patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, **97**, 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.03.006>
- [18] Kruszka, P.S., Manoli, I., Sloan, J.L., Kopp, J.B. and Venditti, C.P. (2013) Renal Growth in Isolated Methylmalonic Acidemia. *Genetics in Medicine*, **15**, 990-996. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.42>