

ACIDEMIA METILMALÓNICA: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA CIENTÍFICA

ESPINOSA EUGENIA¹, MONTAÑA MÓNICA², MERA PAOLA², ECHEVERRI OLGA³, GUEVARA JOHANA³, BARRERA LUIS³

¹Neuróloga Pediatra. Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central, Bogotá

² Residente Neurología Pediátrica. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá

³ Instituto de Errores innatos del Metabolismo. Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: eugeniaespinosa@yahoo.com

Recibido: Octubre 15 de 2013 Aceptado: Enero 20 de 2014

Resumen

La acidemia metilmalónica es un desorden causado por anormalidad en la enzima metilmalonil CoA mutasa o su cofactor Adenosilcobalamina. Esta holoenzima se encuentra implicada en el catabolismo de varios aminoácidos entre los que se incluyen dos de cadena ramificada (isoleucina y valina). Puede presentarse como una forma severa de inicio neonatal hasta formas con síntomas lentamente progresivos como hipotonía y retardo en el desarrollo. El diagnóstico y tratamiento oportuno, pueden modificar el curso y desenlace de la enfermedad, mejorando la calidad de vida del paciente. Reportamos el caso de un lactante de 3 meses, con pancitopenia, hipotonía, retardo en desarrollo y convulsiones. Se diagnosticó acidemia metilmalónica mediante cromatografía de ácidos orgánicos en orina. El paciente fue tratado con Cianocobalamina, restricción dietaria y levetiracetam con respuesta clínica favorable. Actualmente permanece libre de crisis, los índices de desarrollo son normales y la pancitopenia resolvió. Este caso muestra como el diagnóstico y tratamiento temprano en un paciente con acidemia metilmalónica, aun cuando se origine por déficit de cofactor, puede favorecer el pronóstico neurológico y funcional.

Palabras clave: Acidemia metilmalónica, pancitopenia, Cianocobalamina

METHYLMALONIC ACIDEMIA: REPORT OF A CASE AND REVIEW OF SCIENTIFIC LITERATURE

Abstract

Methylmalonic Acidemia is a disorder caused by an abnormality of methylmalonyl-CoA mutase or a deficiency of adenosylcobalamin as cofactor. This holoenzyme is involved in the catabolism of branched chain amino acids. It can present clinically either as a severe neonatal-onset form, or some progressive symptoms as hypotonia and developmental delay. Early diagnosis and treatment can alter the course and outcome. We report the case of a 3- month- old boy, with pancytopenia, hypotonia, developmental delay and seizures. Methylmalonic Acidemia was diagnosed by urinary organic acid chromatography. Patient was treated with Cyanocobalamin, dietary restriction and levetiracetam with favorable response. He is currently seizure free, development indexes are normal and pancytopenia has resolved. This case shows how early diagnosis

and treatment in a patient with Methylmalonic Acidemia caused by cofactor deficiency may favor functional and neurologic outcomes.

Keywords: Methylmalonic acidemia, pancytopenia, Cyanocobalamin.

ACIDEMIA ORGÂNICA METILMALÔNICA: APRESENTAÇÃO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA CIENTIFICA

Resumo

A acidemia metilmalônica é uma desordem causada pela anormalidade na enzima l-metil malonil-coa mutase o no seu cofator adenosilcobalamina. Esta holoenzima está envolvida no catabolismo de vários aminoácidos, entre os quais encontrasse os de cadeia ramificada (isoleucina e valina). Sua apresentação clínica pode ser uma forma grave em neonatos com sintomas lentamente progressivos, como hipotonia e atraso no desenvolvimento. O diagnóstico e tratamento precoce podem alterar a história natural da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Relata-se o caso de uma criança de colo de três meses, com pancitopenia, hipotonia, atraso no desenvolvimento e convulsões. O diagnóstico de acidemia metilmalônica foi feito com cromatografia. O paciente foi tratado com Cianocobalamina, regime de dieta e levetiracetam, com resposta clínica favorável. Atualmente o paciente está sem crises, o desenvolvimento é normal para idade e a pancitopenia foi resolvida. Na acidemia metilmalônica, a despeito, da sua origem por déficit de cofator com diagnóstico e tratamento precoce, pode ter uma evolução neurológica e funcional.

Palavras-chave: Acidemia metilmalônica, pancitopenia, Cianocobalamina

Introducción

La acidemia metilmalônica, descrita a finales de 1960 por Oberholzer y colaboradores, quienes reportaron el seguimiento de dos pacientes con falla del medro y acidosis de difícil manejo, con niveles elevados de ácido metilmalónico. Es un desorden causado por anormalidad en la enzima metil malonil CoA mutasa o cofactor Adenosilcobalamina. Esta holoenzima se encuentra implicada en el catabolismo de aminoácidos entre los que se encuentran dos de cadena ramificada (isoleucina y valina). Puede presentarse una forma de inicio neonatal hasta formas lentamente progresivas. Se trata de una patología de reciente descripción, cuya etiología y abordaje terapéutico se está esclareciendo. El tratamiento se realiza con restricción de aminoácidos, y suplemento con cianocobalamina. La ingeniería genética se encuentra en estudio. El diagnóstico y tratamiento temprano, pueden modificar el curso de la enfermedad.

Caso clínico

Lactante masculino de 3 meses quien consulta por hiporexia. A su ingreso encontraron hipoactividad y palidez mar-

cada, por lo cual se realizó hemograma que mostró Leucocitos: 5.000mm³, Hemoglobina: 6g/dl, Hematocrito: 17,4% y Plaquetas: 123.000mm³. Se transfundieron glóbulos rojos y remiten a hospital de tercer nivel. Se documentó anemia (8,4g/dl), leucopenia y trombocitopenia. Producto de tercera gestación controlada de padres jóvenes no consanguíneos, parto por cesárea, peso: 3200g, talla: 47cm, perímetro cefálico: 36cm. No patología neonatal. Antecedentes patológicos, quirúrgicos y alérgicos negativos. Antecedentes familiares: madre hipotiroidea. Desarrollo psicomotor, desde el nacimiento hipotonia muscular generalizada, reacciona a la luz y sonido, sonrisa social, balbucea y no presenta sostén cefálico.

Al examen físico se encontró afebril, con Peso 5,100gramos (-2 DE), Talla 58 cm (-2 DE), Perímetro Cefálico: 40cm (p 15-50), Signos vitales estables, palidez mucocutánea. Presentaba seguimiento visual y auditivo adecuados, fascias hipotónicas, con sialorrea. No lograba sostén cefálico, hipotonía generalizada, normorreflexia. Sonrisa social. Resto del examen normal.

Durante hospitalización evoluciona con leucopenia: 3400/mm³, y trombocitopenia de 46.000mm³, recibió inmuno-

globulina humana IV 2g/kg sin mejoría. Se complementó estudio con Glicemia, creatinina, nitrógeno ureico, uroanálisis, electrolitos, TSH, bilirrubinas y transaminasas, con resultados normales. El frotis de sangre periférica evidenció glóbulos rojos con anisocitosis, macrocitosis e hipocromía, glóbulos blancos y plaquetas disminuidas, morfología normal. Estudios para VIH, Toxoplasma, Citomegalovirus, Hepatitis B y Parvovirus B19 negativos. Mielograma compatible con freno en maduración celular, la citometría de flujo descartó presencia de células malignas y el estudio citogenético para estados leucémicos, fue negativo. Valorado por genética y neuropediatría. Se solicitó Cariotipo el cual fue normal 46 XY, lactato, cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina y Resonancia Magnética Cerebral. Los gases arteriales fueron normales. Durante su estancia hospitalaria, presentó dos convulsiones focales autolimitadas y temblor fino distal; se inició tratamiento con Levetiracetam, descartándose hemorragia intracraneana aguda secundaria a trombocitopenia con tomografía de cráneo. El electroencefalograma fue anormal por actividad paroxística interictal multifocal con tendencia a generalizar.

El estudio de ácidos orgánicos en orina registró elevada excreción de Ácido Metilmalónico y presencia de Metilcitrato, perfil sugestivo de acidemia metilmalónica. La cromatografía de aminoácidos en plasma y orina mostró hallazgos inespecíficos de hiperalaninemia y glicinuria leves.

El nivel de Vitamina B12 se encontró disminuido. Se inició prueba terapéutica con Cianocobalamina 1 mg IM día por

10 días y se continuó vía oral con mejoría del hemograma. Se indicó valoración por nutrición, inicio de fórmula libre de leucina, isoleucina, valina, metionina y treonina, suplemento de carnitina, calcio, vitamina D, Zinc y sulfato ferroso.

En controles ambulatorios, con seguimiento hasta los 13 meses, ha mostrado mejoría en peso y talla (0 -1 DE), perímetro cefálico normal, se encuentra libre de convulsiones, recibiendo levetiracetam e índice de desarrollo mental 94 e índice de desarrollo motor 99 en rangos normales para 13 meses, según escala de Bayley II. La Resonancia Magnética Cerebral fue normal (Figura 1). Se tomó un control de excreción de ácidos orgánicos por cromatografía de gases, que evolucionó con desaparición de los metabolitos tóxicos (ácidos metilmalónico y metilcitrato), indicando respuesta adecuada al tratamiento instaurado.

Discusión

El caso reportado corresponde a una aciduria metil malónica, en un paciente con presentación inicial a los 3 meses de edad, con síntomas neurológicos, hematológicos y falla de medro, con nivel de vitamina B12 disminuido en un lactante de madre no vegetariana con respuesta clínica favorable a suplencia de B12. Actualmente sin convulsiones, con mejoría del desarrollo psicomotor y percentiles de peso- talla; además los hallazgos neurológicos y hematológicos iniciales, el temblor y la pancitopenia resolvieron. Se ha considerado que se trata de un caso de aciduria metil malónica respondedora a vitamina B12. Para confirmarlo

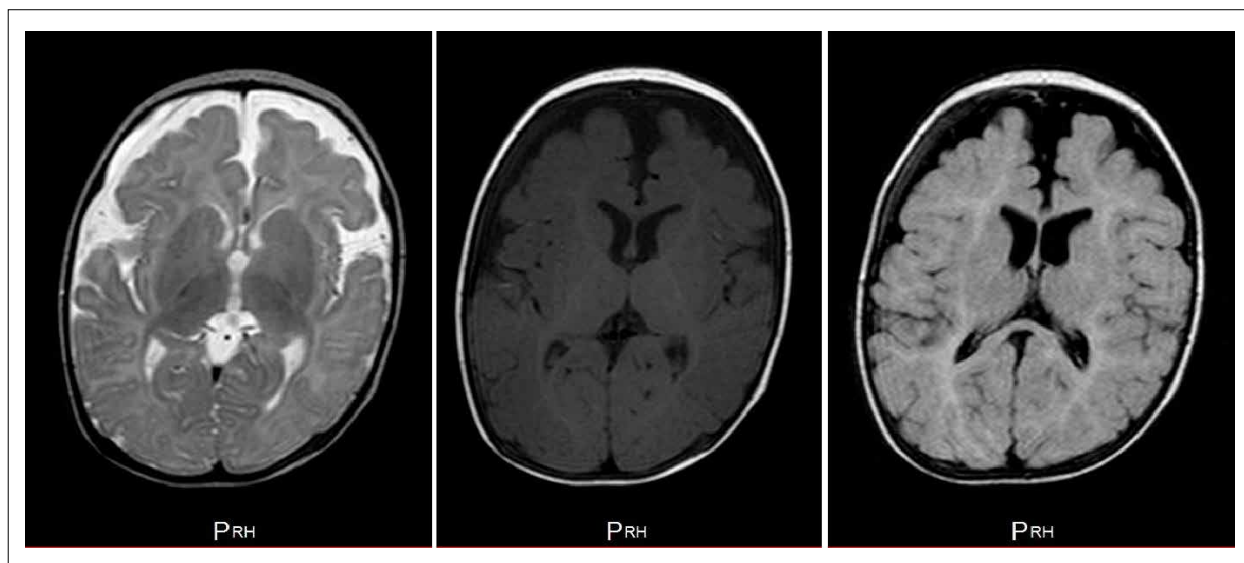


Figura 1. Resonancia magnética nuclear cerebral T2, T1 y FLAIR, sin hallazgos anormales.

se requeriría estudio enzimático en cultivo de fibroblastos o estudio genético molecular del *locus Mut*, para identificar la expresión Mut (-) con actividad disminuida y respuesta a vitamina B12 o las formas con déficit en la síntesis del co-factor AdoCbl: CblA (MIM 251100), CblB (MIM 251110), y CblH (MIM 606169).

La acidemia metilmalónica (AMM), fue descrita a finales de 1960 por Oberholzer y colaboradores, quienes reportaron el seguimiento de 2 pacientes con falla del medro y acidemia de difícil manejo, con niveles elevados de ácido metilmalónico (1).

Se trata de un desorden de herencia autosómica recesiva, con incidencia de 1/50.000 recién nacidos; un 60-70% por déficit completo o parcial en la enzima mitocondrial metil malonil Co A mutasa (MCM), en cuyo gen localizado en el cromosoma 6 p12-p21.2, se han detectado más de 50 mutaciones (2,3). Los subtipos por alteración en la enzima, se denominan mut(0) cuando no hay actividad enzimática en cultivos de fibroblastos y mut (-) si hay actividad residual en presencia de cobalamina (4,5). Existen variantes de la enfermedad llamadas (CblA, B, C, D, E, F) por déficit en la síntesis de la coenzima 5'-desoxi adenosilcobalamina (AdoCbl) o su transportador (6). En la AMM con homocistinuria se afecta la síntesis intracelular de AdoCbl y metilcobalamina (MeCbl).

La enzima metil malonil Co-A Mutasa, es responsable de la conversión de metilmalonil CoA a Succinil CoA, producto de la degradación de aminoácidos ramificados: isoleucina y valina. Si el funcionamiento está alterado, se genera acumulo de Metil malonil Co A y elevación de ácido metilmalónico; de manera secundaria puede elevarse en orina metilcitrato, propionilcarnitina, ácidos propiónico, hidroxipropionico e hidroxi isovalérico.

El ácido propiónico, precursor del ácido metilmalónico, se produce por catabolismo de aminoácidos como metionina, treonina, isoleucina, valina, y fermentación de bacterias anaeróbicas en intestino por oxidación de ácidos grasos de cadena impar en ayuno (6). Éste ácido causa deficiencia relativa de carnitina e inhibe la oxidación de ácidos grasos de cadena larga impar, desencadenando hipoglicemia, hiperlactatemia, hiperamonemia y cetogenesis (1,2).

Presentación clínica: Se describen tres presentaciones para la AMM: 1) neonatal con estrés metabólico severo, 2) Instauración tardía: aguda o intermitente, 3) crónica - progresiva (2).

La AMM neonatal tiene un curso clínico agudo y severo, tras un periodo libre de síntomas, los pacientes se

deterioran mostrando pobre succión, vomito, anorexia, distensión abdominal, somnolencia y coma por encefalopatía (2, 8).

En la forma neonatal predomina la acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonuria, hipocalcemia, hiperlactatemia, hiperamonemia, hipoglicemia o hiperglicemia, neutropenia, trombocitopenia y anemia (9). Se puede manifestar con deshidratación con cetosis, hipo, apneas, bradicardia, hipotermia, hepatomegalia, hipotonía axial e hipertonia apendicular y movimientos involuntarios. Las convulsiones neonatales son infrecuentes asociadas a patrón de estallido-supresión en el electroencefalograma (2).

El 25% de las AMM, se presentan con instauración tardía, asociadas a recaídas agudas con manifestaciones neurológicas, hepáticas, hematológicas o inmunológicas, las cuales ocurren durante estrés catabólico, infección, inmunización, trauma, cirugía o infracción en la dieta (2). Las crisis neurológicas recurrentes pueden cursar con letargia o coma, signos de focalización, cetoacidosis e hiperamonemia leve, deshidratación episódica, vómito y anorexia.

Los signos y síntomas hematológicos son neutropenia, trombocitopenia, anemia con o sin megaloblastosis, alteración de inmunidad celular y humoral e infecciones recurrentes. Se describe falla hepática y síndrome *Reye-like* (2, 6).

Las formas crónicas progresivas reportadas son: anorexia, vómito, falla de medro, cardiomiopatía, osteoporosis, pancreatitis, dermatitis, úlceras corneales, hipotonía, convulsiones, y desórdenes del movimiento (8, 10, 11). Una complicación neurológica es el síndrome extrapiramidal progresivo por edema y necrosis del globus pallidus, que se asocia a atrofia cortical, retardo en mielinización y neuropatía óptica (8, 12, 13).

La excreción elevada de metilmalonato genera hiperfiltración glomerular compensatoria, nefritis túbulo intersticial, acidosis tubular renal, hiperuricemia y falla renal crónica en mayores de 10 años (2).

Diagnóstico: Es esencial la sospecha clínica, la forma neonatal puede confundirse con sepsis, las formas crónicas con síntomas gastrointestinales y falla del medro pueden simular reflujo gastroesofágico, intolerancia a la proteína de la leche de vaca, estenosis pilórica, y enfermedad celíaca.

Para el diagnóstico se requiere procesar muestras de orina "fresca" congelada, para evitar la pérdida de ácidos orgánicos volátiles. El análisis de ácidos orgánicos en orina se realiza por cromatografía de gases acoplada a espectroscopia de

masas, que confirma la presencia de ácido metilmalónico, ácido propiónico y metabolitos como metilcitrato, propionilcarnitina, 3 hidroxipropiónico o 3 ácido hidroxivalérico. El perfil de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem, verifica la presencia de propionil carnitina (C3), la cual se eleva también en acidemia propiónica. La cromatografía de aminoácidos en plasma y orina, puede mostrar hallazgos inespecíficos como elevación de alanina, glicina, leucina e isoleucina. En los casos de AMM combinada con homocistinuria se produce hiperhomocisteinemia con hipometioninemia (14,15).

En fase de agudización, pueden estar presentes:

- Acidosis metabólica.
- Cetonemia/Cetonuria.
- Hiperamonemia leve
- Neutropenia, trombocitopenia, y anemia
- Glucosa normal o elevada.
- Lactato normal o elevado.
- Calcio normal o disminuido.
- Función hepática con ligero incremento de enzimas

Estudio Enzimático: La actividad de metilmalonil-CoA mutasa es indetectable en fibroblastos. Puede estudiarse la incorporación de [1-14 C] propionato en fibroblastos en presencia y ausencia de hidroxicobalamina en el cultivo, para conocer la respuesta *in vitro* a dicha vitamina.

Estudio genético: Se encuentran disponibles estudios moleculares para identificar mutaciones causantes y realizar consejería genética (16,17). Existe diagnóstico prenatal en gestantes con riesgo (18,14). Los genes más estudiados se ubican en (6q21) que codifica para metilmalonil-CoA mutasa, (4q31.1-2) del grupo cblA, (12q24) del grupo cblB y (1p34.1) en acidemia metilmalónica con homocistinuria (3,16).

Tratamiento: Debe iniciarse ante la sospecha clínica con restricción del aporte de aminoácidos implicados en el trastorno. En la forma neonatal aguda, el objetivo es la rehidratación y promoción de anabolismo con aporte energético a expensas de glucosa. El manejo de hiperamonemia se realiza con benzoato de sodio. Por el aclaramiento renal elevado de metilmalonato en neonatos, la terapia hídrica con inducción de diuresis es efectiva, por lo cual la diálisis se utiliza en pocos casos (2).

A los pacientes con AMM, se les debe realizar prueba terapéutica con Vitamina B12. La dosis es de 1000 ug/día por 10 días y se continua según la respuesta clínica: 1000 ug/ semanal (15,19).

La dieta debe ser monitorizada e individualizada según el estado nutricional y edad, con restricción de proteínas o aminoácidos fuente de isoleucina, valina, treonina, metionina (10,20). En niños mayores se utiliza restricción de proteínas y tratamiento intermitente con metronidazol para reducir el propionato. En las crisis metabólicas, el aporte energético se suministra mediante carbohidratos y lípidos.

La suplencia de carnitina de 100-400 mg/kg/día, restablece el CoA libre en la mitocondria, reduce toxicidad del propionato y promueve excreción urinaria de acil-carnitinas de cadena corta (10, 21, 22).

Debe realizarse seguimiento interdisciplinario con evaluación neurológica, nutricional, digestiva y renal. Se analizan ácidos orgánicos en orina, hemoglobina, albúmina, hierro, ferritina, calcio, filtración glomerular y excreción de urea (14).

El trasplante de hígado o riñón, se ha utilizado logrando disminución de crisis metabólicas, sin cambios del pronóstico, persistiendo el riesgo de falla renal y lesión de ganglios basales, lo que se atribuye a fuentes extrahepáticas de aminoácidos tóxicos. Se ha planteado daño mitocondrial y deterioro en la cadena respiratoria (2, 3, 7).

Se encuentra en investigación de ingeniería genética, el uso de oligonucleótidos anti sentido para restaurar los defectos moleculares causados por mutaciones puntuales en regiones intrónicas profundas, que se comportan como pseudoexones o exones crípticos (23).

El pronóstico depende de la causa, las formas leves por déficit en el cofactor o transportador corresponden al 15% de los pacientes; estos casos responden a vitamina B 12 y tienen mejor pronóstico. Los casos por mut(0) causan enfermedad severa. La supervivencia hasta la primera década, se estima al 70%. La morbilidad está dada por retardo en desarrollo, discapacidad cognitiva, epilepsia, distonía y corea (2,24). La Insuficiencia renal crónica, suele alcanzar estadio terminal en la segunda década de la vida, requiriendo terapia de reemplazo renal (25,26).

Bibliografía

1. Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA, Young WF. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. Arch Dis Child. 1967; (225):492-504.
2. Fernandes J, Saudubray J, Van den Berghe G, Walter J. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment . Springer. 2006. 4th ed. p. 247-257.
3. Chandler R, Venditti C. Genetic and genomic systems to study methylmalonic acidemia. Mol Genet Metab. 2005; 86(1-2): 34-43.

4. Dündar H, Ozgül R, Güzel-Ozantürk A, Dursun A, Sivri S, Aliefendio lu D, et al. A. Microarray based mutational analysis of patients with methylmalonic acidemia: Identification of 10 novel mutations. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(4): 419-23.
5. Thomä N, Leadley P. Homology modeling of human methylmalonyl-CoA mutase: a structural basis for point mutations causing methylmalonic aciduria. *Protein Sci.* 1996; 5(9):1922-27.
6. Barshop B. Disorders of valine-Isoleucine Metablism. In Blau N., Hoffmann G., Leonard J., Clarke J., Eds. *Physician ' s Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases.* Springer. 2006. pp. 81-91.
7. Leonard J., Clarke J., Eds. *Physician ' s Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases.* Springer. 2006. pp. 81-91.
8. Melo D, Kowaltowski A, Wajner M, Castilho R. Mitochondrial energy metabolism in neurodegeneration associated with methylmalonic acidemia. *J Bioenerg Biomembr.* 2011; 43(1): 39-46.
9. Nyhan W. Metabolic Emergencies. In Hoffmann G, Zschocke J, Nyhan W. *Inherited Metabolic Diseases.* Springer. 2010. pp. 351-369.
10. Imen M, Hanene B, Ichraf K, Aida R, Ilhem T, Naziha K, et al. Methylmalonic acidemia and hyperglycemia: an unusual association. *Brain Dev.* 2012; 34(2): 113-4.
11. Ruiz M, Sanchez, F, Dalmau J, Gomez L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (Segunda Ed.). Madrid. 2007. pp. 196-199.
12. Prada C, Al Jasmi F, Kirk E, Hopp M, Jones O, Leslie N, et al Burrow TA. Cardiac disease in methylmalonic acidemia. *J Pediatr.* 2011; 159(5): 862-4.
13. Williams Z, Hurley P, Altiparmak U, Feldon S, Arnold G. Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5): 929-33.
14. Lee N, Chien Y, Peng S, Huang A, Liu T, et al. Brain damage by mild metabolic derangements in methylmalonic acidemia. *Pediatr Neurol.* 2008; 39(5), 325-9.
15. Bennett M, Whitley R, Rinaldo P. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. Washington. The National Academy of Clinical Biochemistry Ed. 2009. pp. 31-37.
16. Burton B. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics.* 1998; 102(6): 69.
17. Manoli I, Venditti C. Methylmalonic Acidemia GeneReviews. In Pagon, R.A., Bird, T. D., & Dolan, C. R. Editors.) *GeneReview.* University of Washington. Seattle. (2005 - Updated 2010).
18. Mahfoud A, Domínguez C, Pérez A. Diagnóstico y tratamiento de la aciduria metilmalónica: a propósito de un caso. *Rev Invest Clin.* 2007;48(1): 99-105.
19. Morel C, Watkins D, Scott P, Rinaldo P, Rosenblatt D. Prenatal diagnosis for methylmalonic acidemia and inborn errors of vitamin B12 metabolism and transport. *Mol Gen Metab.* 2005;86(1):160-171.
20. Pérez V, Hertrampf E, Olivares M. Folato y vitamina B12 en pediatría: Mirada actual. *Rev Pediatr Electron.* 2005; 2(2): 44-52.
21. Gokcay G, Baykal T, Gokdemir Y, Demirkol M. Breast feeding in organic acidemias. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(2): 304-10.
22. Yannicelli S, Acosta P, Velazquez A, Bock H, Marriage B, et al. Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. *Mol Gen Metab.* 2003; 80(1): 181-188.
23. Morris A, Leonard J. Early recognition of metabolic decompensation. *Arch Dis Child.* 1997; 76(6): 555-6.
24. Rincón A, Aguado C, Desviat L, Sánchez-Alcudia R, Ugarte M, Pérez B. Propionic and methylmalonic acidemia: antisense therapeutics for intronic variations causing aberrantly spliced messenger RNA. *Am J Hum Genet.* 2007;81(6): 1262-70.
25. Campistol J, Boveda M, Couce M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica, metilmalónica e isovalérica. *An Esp Pediatr.* 1997; 89(1): 9-15.
26. Kanaumi T, Takashima S, Hirose S, Kodama T, Iwasaki H. Neuropathology of methylmalonic acidemia in a child. *Pediatr Neurol.* 2006;34(2): 156-9.
27. Ma X, Zhang Y, Yang Y, Liu X, Yang Z, et al. Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: electroclinical features and prognosis. *Brain Dev.* 2011; 33(9): 790-5.