

6개월된 영아에서 발견된 메틸말로닐 산혈증 1례

조선대학교 의과대학 소아과학교실

조 성 종 · 노 영 일 · 문 경 래

A Case of Methylmalonic Acidemia in a 6-month-old Infant

Sung Jong Cho, M.D., Young Il Rho, M.D. and Kyung Rye Moon, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chosun University,
Gwangju, Korea

Methylmalonic acidemia is a rare congenital autosomal recessive metabolic disease. It is caused by blocking in the pathways of isoleucine, valine, threonine, methionine, cholesterol and odd-chain fatty acids to succinyl CoA, resulting in the increase of L-methylmalonyl CoA and methylmalonic acid. In most cases, there are symptoms such as recurrent vomitings, lethargy and laboratory abnormalities including metabolic acidosis and hyperammonemia from the neonatal period. We had a 6-month-old infant with methylmalonyl acidemia who presented with recurrent vomiting episodes since 3 months of age, failure to thrive and developmental delay. The laboratory findings showed hyperammoninemia and ketotic metabolic acidosis. Plasma amino acid analysis showed nonspecific finding. Urine organic acid analysis by gas chromatography and mass spectrometry detected large amount of methylmalonic acid excreted in the urine. We restrained the supply of protein in the amount of 1~1.5 g/kg of body weight a day using leucine, isoleucine and valine-restrained milk and administered vitamin B₁₂, in the amount of 1mg per day. During the follow-up in the outpatient clinic, He could control his head and showed increased muscle strength. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 4: 249~255)

Key Word: Methylmalonic acidemia

서 론

접수 : 2001년 8월 24일, 승인 : 2001년 9월 5일
책임저자 : 문경래, 501-717, 광주광역시 동구 서석동 588
조선대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 062-220-3040, Fax: 062-227-2904
E-mail: krmoon@mail.chosun.ac.kr

메틸말로닐 산혈증(methylmalonic acidemia)은 상염색체 열성으로 유전되는 드문 선천성 대사장애 질환으로 valine, leucine, isoleucine과 지방산의 대사 과정 중 L-methylmalonyl CoA에서 succinyl CoA

로 대사되는 과정에 장애가 있어 메틸말로닐산이 혈중에 과다하게 축적되고 요중으로도 과잉 배설되는 것이 특징이다. 1976년 Oberholzer 등¹⁾이 처음 보고한 이래 외국에서는 많은 연구가 행해졌으나 국내에서는 문헌 고찰 결과, 1987년 문 등²⁾과 2000년 이³⁾에 의해 모두 3례 만이 보고된 드문 질환이다. 대부분의 환자는 신생아기부터 반복되는 구토와 탈수, 대사성 산증이 나타나며 치료를 받지 않으면 대개 영아기에 사망한다²⁾. 저자들은 모유 수유를 하는 동안 별다른 증상 없이 지내다가 생후 3개월부터 일반 분유로 수유를 변경하면서 구토가 시작되어 점점 심해지고, 성장 장애가 있었던 6개월 남아에서 발생한 메틸말로닐 산혈증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 조○○, 6개월, 남아

주 소: 반복되는 구토와 탈수

과거력 및 가족력: 재태기간은 38주이고, 건강한 34세의 아버지와 30세의 어머니 사이에서 태어난 두 번째 아이로 반복된 제왕절개로 태어났다. 출생시 체중은 2.8 kg이었고 특이할 만한 사항은 없었다. 첫째 아이는 현재까지 건강하게 지내고 있고 부모 양가계에서 유전질환을 의심할 만한 병력을 가진 친족은 없었다. 환아는 출생 이후 모유 수유를 하였고 당시에는 별다른 증상이 없었으나 생후 3개월 경부터 모유에서 분유로 수유를 변경하면서 하루 1~2회의 구토가 시작되었다. 생후 5개월 경에는 잦은 구토, 기면 상태, 성장 장애, 대사성 산증으로 입원하여 수액요법을 받아 증세 호전되어 퇴원한 병력이 있었다.

현병력: 입원 3일 전부터 하루 3~4회로 구토 횟수가 증가하고 입원 1일 전부터는 10회 이상으로 점점 심해지고 의식이 기면상태가 되어 외래를 통해 입원하였다.

이학적 소견: 입원 당시, 체중 6.5 kg (3 백분위수 이하), 신장 67 cm (10~25 백분위수), 두위 43 cm (25~50 백분위수)으로 성장 장애 소견을 보였

다. 활력 징후는 체온 36.2°C, 호흡수 38회/분, 맥박수 140회/분이었다. 환아는 의식이 명료치 못한 상태였고 구강과 입술은 말라 있었다. 호흡음은 깨끗하였고 라음은 청취되지 않았으며 심박동은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부팽만은 없었고 장음은 정상적으로 들렸으며 간비종대는 없었다. 사지에는 이상 소견이 없었고 피부는 건조하였으며 긴장도는 감소되어 있었다. 신경학적 검사에서 심부건반사는 정상이었으나 근력이 감소되었고 견인 반응에서 목을 가누지 못했다(Fig. 1). 텐버 발달 검사에서 개인성과 사회성, 미세운동은 정상이었지만 목을 제대로 가누지 못하고 뒤집지도 못하였으며 언어발달은 소리나는 곳으로 고개를 돌리지 못하는 발달 지연 소견을 보였다.

검사 소견: 입원 당시 말초 혈액검사에서 혈색소 10.9 g/dL, 헤마토크리트 31.9%, 백혈구 8,200/mm³ (중성구 45%, 림프구 40%, 단핵구 6%), 혈소판 219,000/mm³이었다. 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.25, PaCO₂ 12.2 mmHg, PaO₂ 120 mmHg, HCO₃⁻ 5.2 mmol/L, Base Excess -20.9 mmol/L으로 대사성 산증이 심하였다. 혈액 생화학 검사는 혈청 총단백 6.7 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, AST/ALT 27/28 IU/L, Alkaline phosphatase 108 IU/L, Na/K/Cl 136/4.2/107 mEq/L, 포도당 103 mg/dL, 암모니아 256μg/dL (정상 18~74μg/dL)이었다. 소변 검사는 비중 1.030, pH 5.0, 케톤체 3+이었다(Table 1). 갑상선 기능검

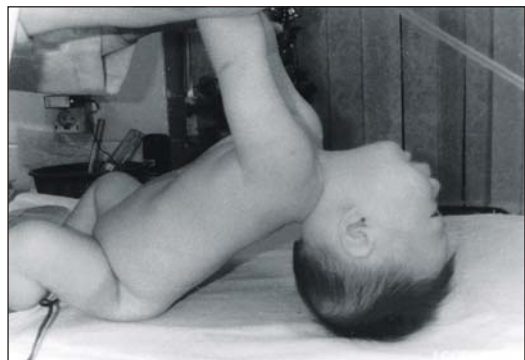


Fig. 1. Gross appearance. He can not control his head with traction reaction.

Table 1. The Laboratory Data in the Infant

Lab	At admission	At discharge	2 month after discharge	4 month after discharge
CBC				
Hb (g%)	10.8	8.7	8.2	7.5
Hct (%)	31.9	25.7	23.1	26.6
WBC (/mm ³)	8,200	3,400	6,450	7,950
Plt (/mm ³)	195000	166000	442000	342,000
U/A				
SG	1.030	1.015	1.010	
pH	5.0	5.0	5.0	
Ketone	2+	(-)	(-)	
ABGA				
pH	7.25	7.47	7.45	
PaCO	12.1	30.3	29.8	
HCO ₃	5.2	21.8	20.5	
Base excess	-22.9	-5.1	-3.1	
Blood chemistry				
Na/K/Cl (mEq/L)	145/4.2/104	142/3.9/110		
Glucose (mg/dL)	124	110		
BUN/Cr (mg/dL)	42/0.7	13/0.5		
Ammonia (μg/dL)	246	118	110	
Lactic acid (mg/dL)		35.8	27.7	
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)		340		

Table 2. Amino Acid Analysis in the Serum and Organic Acid Analysis in the Urine

Serum amino acids (μmol/L)			Urine organic acids (mmol/mol cre)		
Amino acids	Result	Reference range	Organic acids	Result	Reference range
Alanine	164	143 ~ 439	Methylmalonic acid	1482.22	0.00 ~ 32.93
Asparagine	78	21 ~ 95	Adipic acid	30.08	0.00 ~ 21.69
Glycine	330	81 ~ 436	2-methyl-3-hydroxybutyric acid	12.358	0.00 ~ 2.19
Isoleucine	23	26 ~ 86	Methylcitric acid	15.40	-
Leucine	42	47 ~ 155	3-Methylglutaconic acid	12.7	0.00 ~ 2.95
Methionine	29	9 ~ 42	3-Hydroxysebacic acid	6.22	-
Valine	87	64 ~ 294	2-Methylglutaconic acid	15.51	-

사는 free T₄ 1.33μg/dL, T₃RIA 94.0, TSH 4.3μg/dL로 정상범위였다. 혈장 아미노산 분석에서 특이한 소견을 보이지 않았다. 혈청 젖산은 35.1 mg/dL (정상 4.5 ~ 19.8 mg/dL), 혈청 pyruvate는 0.9 mg/dL (정상 0.3 ~ 0.7mg/dL), 소변의 유기산 분석 결과

methylmalonic acid 1482.22 mmol/mol cre (정상 0 ~ 32.93 mmol/mol cre)로 현저히 증가된 소견을 보였다(Table 2). 일반 X-선 검사, 복부 초음파 검사, 뇌 자기공명 촬영에서는 모두 정상 소견을 보였다.

치료 및 경과: 수액요법과 알칼리 공급으로 대사

성 산증을 교정하였다. 잦은 구토와 반복된 기면상태의 병력이 있으면서 고암모니아혈증과 대사성 산증의 검사 소견이 있어 대사성 질환이라는 추정 진단을 내렸다. 고암모니아혈증의 치료를 위하여 먼저 일반분유와 무단백질 특수분유를 이용하여 하루 단백질 섭취량을 1.5 g/kg으로 제한하였다. 검사 결과에서 메틸말로닐 산혈증에 해당하는 소견을 보여 류신, 발린, 아이소류신이 제한된 특수분유, 비타민 B₁₂ (1 mg/day)와 철분제제를 투여하면서 현재 외래에서 추적 관찰 중이다. 환아는 목을 가눌 수 있게 되었고, 근력도 상당한 회복을 보였다. 혈액 검사 결과, 혈청 lactic acid와 암모니아는 감소하였다.

고 찰

메틸말로닐 산혈증은 1967년 Oberholzer 등¹⁾이 처음 보고한 선천성 대사장애 질환으로 대부분 상염색체 열성으로 유전된다. 영아기부터 구토, 기면, 성장 및 발육지연 등이 나타나며 특징적 검사 소견으로 케토산혈증, 고글리신혈증, 고젖산혈증, 비타민 B₁₂의 결핍이 없는 methylmalonic acidemia와 methylmalonyl aciduria 등이 있다. 많은 환아에서 백혈구 및 혈소판의 감소, 저혈당 등이 동반되기도 한다²⁾. 본 환아는 체중이 3백분위수 이하의 심한 성장 장애를 보였고, 연령이 6개월임에도 불구하고 목을 제대로 가누지 못하고 소리나는 곳으로 돌리지 못하는 발달지연이 있었다. 검사소견에서도 대사성 산증, 고암모니아혈증, 케토산노증, 고젖산혈증, methylmalonyl aciduria가 나타났다.

메틸말로닐 산혈증은 isoleucine, threonine, methionine, thymine, valine 등의 지분쇄 아미노산, odd-chain fatty acid와 cholesterol 등의 중간 대사과정물인 L-methylmalonyl CoA가 succinyl CoA로 대사되는 과정에 장애로 발생하는 질환이다. Succinyl CoA로 대사되지 못한 methylmalonyl CoA가 methylmalonic acid로 되어 혈중에 과다하게 축적되고 소변내로도 많은 양이 배설된다. Methylmalonyl CoA에서 succinyl CoA로 대사되는 과정에는 여러

효소들이 작용하는데, 각각의 단계에 대한 효소의 장애에 따라 9개의 아형으로 분류한다^{4,5)}. 이를 다시 크게 두 가지로 나눌 수 있는데 L-methylmalonyl CoA에서 succinyl CoA으로 대사되는 과정에 작용하는 효소인 methyl-malonyl CoA mutase apoenzyme의 결핍이 있는 경우와 세포내에서 비타민 B₁₂ (cobalamin)의 대사 과정에 장애가 있는 경우로 나눌 수 있다. 먼저, Methylmalonyl CoA mutase apoenzyme의 결핍이 있는 경우는 다시 두 가지로 나누는데, 이는 methylmalonyl CoA mutase apoenzyme이 완전히 없는 경우(mut⁰)와 이 효소의 작용이 비정상이고 일부 결핍된 경우(met⁻)로 나눌 수 있다. 환아들의 약 절반 정도가 mutase apoenzyme의 결핍(mut⁰ 또는 met⁻)과 관련이 있고 이는 비타민 B₁₂의 투여에 대해 반응을 보이지 않는다. 최근 Fuchshuber 등⁶⁾은 mut⁰의 표현형인 경우, 섬유모세포를 증식시켜 methylmalonyl CoA mutase의 cDNA의 서열을 분석했을 때 7가지의 돌연변이형이 있음을 보고하였다. 다시 세포내에서의 비타민 B₁₂ (cobalamin)가 대사되는 과정에 작용하는 효소의 장애에 따라 7가지의 아형으로 나눌 수 있다. 섭취된 비타민 B₁₂ (cobalamin)는 위벽 세포에서 만들어진 intrinsic factor와 장내에서 결합되어 회장에 있는 수용체를 통해 흡수된 후 transcobalamin II와 결합되어 문맥으로 들어간다. 이렇게 세포 내로 이동된 cobalamin은 여러 단계를 거쳐 adenosylcobalamin이 되거나 methylcobalamin이 되어 조효소로 작용한다. Adenosylcobalamin의 형성 장애로는 미토콘드리아 내에서 cobalamin reductase가 결핍된 경우인 cobalamin A (cbl A) 아형과 미토콘드리아 내에서 cobalamin adnosyltransferase가 결핍된 경우인 cobalamin B (cbl B) 아형이 있다. 이러한 cbl A와 B 아형은 비타민 B₁₂를 투여하면 증세의 호전이 있는데 이는 cobalamin에서 adenosylcobalamin으로 대사되는 과정에 비타민 B₁₂가 조효소로 작용하기 때문이다. 그 외에도 cobalamin C, D, F 아형(cbl C, D, F)은 세포질 내에서 cobalamin 대사에 장애가 있는 것으로, adenosylcobalamin과 methylcobalamin의 합성 장애로 인해 검사소견상 methylmalonyl

acidemia 이외에 homocystinuria가 함께 있는데 이러한 경우는 mutase 결핍 아정보다는 동반증상이 경하며 악성 빈혈 환아에서 보이는 중추신경계 증상이 나타나지만, 혈청 내 cobalamin은 정상범위이다²⁾. Cobalamin E, G 아형(cbl E, G)은 methylcobalamin 합성 장애로 인해 메틸말로닐 산노증은 동반되지 않고 homocystinuria가 발생한다.

메틸말로닐 산혈증의 흔한 증상으로는 기면, 성장, 발육지연, 반복되는 구토, 탈수, 호흡곤란, 근력 감소, 간비대, 심부전반사의 감소 등이 있다. 드물게는 체장염과 신세뇨관장애로 인한 진행적인 신기능 부전에 대한 발생의 보고⁷⁾가 있고, 유기산들이 뇌의 담창구(globus pallidus)와 내막(internal capsule)에 축적되어 급성 추체외로 증상을 보이는 경우도 있다. 특히 cobalamin C 아형에서는 acrodermatitis enteropathica와 비슷한 미란성 피부염이 동반되기도 한다⁸⁾. 대부분 환아는 출생 시에는 정상이지만, 단백질 공급이 시작되면서 증상이 나타난다. 그러나 mut⁰ 아형은 증상과 임상 경과가 중하여 생후 1주 내에 증상이 나타나고, 신체 및 정신 발육지연의 정도가 심하다. Yamaguchi 등⁹⁾은 뇌전반에 걸쳐 다양한 크기와 형태의 세포핵 파괴가 있고 특히 기저핵, 해마, 시상, 시상하부, 뇌기저부위에서 심하였고 드물지만 대뇌의 과립층과 선조피질(striate cortex)의 제 4층에도 세포의 파괴가 조밀하게 나타나 있었다고 하였다. 다른 아형은 증상이 대개 생후 1개월 이후에 시작된다.

메틸말로닐 산혈증에서 흔한 검사 소견으로는 혈중 및 소변에서 methyl-malonic acid의 증가, 대사성 산증 및 암모니아의 증가, 저혈당, 고젖산혈증 등이 있다. 대사성 산증의 기전에 대해서 Oberholzer 등¹⁾은 coenzyme A (CoA)가 methylmalonyl CoA의 형태로 세포내에 있으므로 다른 대사과정에서 널리 사용되는 CoA가 상대적으로 부족하게 되어 이차적으로 탄수화물의 대사에 영향을 미쳐 산혈증을 일으키고, methylmalonyl CoA는 pyruvate carboxylase의 방해자로서 당생성을 억제하고 저혈당증과 지방의 분해를 촉진시켜 케톤 산혈증이 일어난다고 하였다. 절반 이상의 환아에서는 혈액 검

사 소견에서 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 올 수는 있으나 혈청 cobalamin 수치는 정상이다. 그 기전으로 Inque 등¹⁰⁾은 methylmalonic acid가 농도가 증가함에 따라 골수의 근간 세포의 성장을 저지한다고 보고하였다. 또한 L-methylmalonyl CoA에서 그 전단계인 propionyl-CoA로 carbox-ylation이 가역적인 반응으로 발생할 수 있어 프로피온 산혈증에서 증가될 수 있는 유기산인 3-hydroxypropionic acid, propionylglycine, triglycine, methylcitric acid 들은 모두 증가될 수 있다³⁾.

진단은 우선 대사성 산증의 다른 원인 질병을 감별한 후, 임상증상 및 검사 소견에 의해 메틸말로닐 산혈증이 의심될 때 소변검사를 통해 소변 내의 methylmalonic acid와 시약인 p-nitroaniline과의 반응에 의해 녹색의 diazo 물질이 형성되는 것을 봄으로써 메틸말로닐 산혈증을 확진한다¹¹⁾. 소변을 이용한 정량 검사로는 종이나 가스 크로마토그래피를 이용한다. 종이 크로마토그래피를 이용하여 dicarboxylic acid 성분을 추출하고 이를 pentyl-malonic acid가 내장된 가스 크로마토그래피를 통해 쉽게 메틸말로닐산의 양을 측정한다^{4,12)}. 메틸말로닐 산혈증의 아형은 환아의 피부나 섬유아세포를 배양하고 방사능원소로 표지를 한 후, 효소를 측정하여 분류한다. 가족력에서 메틸말로닐 산혈증이 의심되는 경우에는 산전에 양수를 채취하여 메틸말로닐산의 양을 측정하여 진단함으로써 출생 직후부터 치료해야 한다¹³⁾.

영유아기에는 당뇨병, fructose 1-6-diphosphatase 결핍증, 제1 당뇨병, 아이소발린 산혈증, 케톤성 고글리신혈증, 젖산혈증, 단풍노병증, 프로피오닐 산혈증인 경우 메틸말로닐 산혈증과의 감별이 필요하다⁴⁾.

치료로는 수액요법과 함께 알칼리를 공급하여 대사성 산증을 교정한다. 그리고, 단백질 섭취를 제한함과 동시에 충분한 칼로리를 공급한다¹⁴⁾. 류신, 발린, 아이소류신 등 원인이 되는 아미노산을 제한한 특수 분유를 먹이는 경우에는 다른 단백질 섭취량을 하루에 체중당 0.6 g으로 제한하고 그렇지 않는 경우에는 하루에 단백질을 체중당 1.0 내

지 1.2 g으로 제한함으로써 호전을 보일 수 있다. 비타민 B₁₂의 대사에 장애가 있는 경우에는 비타민 B₁₂를 하루에 1 mg씩 대개는 약 2주간 투여한다. Roe 등¹⁵⁾은 경구로 L-carnitine을 하루에 체중당 100 mg을 주어 효과가 있다고 보고하였다. Bartholomew 등¹⁶⁾은 특히 Cobalamine C 아형인 경우에 hydroxycobalamine을 투여함으로써 효과적이라고 하였다.

예후는 각 아형에 따라 많은 차이를 보이며, 이는 비타민 B₁₂에 대한 반응 정도와 밀접한 관계가 있다. Cobalamin A 아형은 비타민 B₁₂에 대해 90%에서 반응을 보이고 Matsui 등¹⁷⁾에 의하면 70%에서 비교적 좋은 상태로 생존해 있다고 하였다. mut⁰ 아형은 8%의 환자에서만 반응을 보이고 대개의 경우는 진단 후 2개월 이내에 사망하며 생존하더라도 심한 신체 및 정신 발육 지연을 보였다. Cobalamin B (cbl B)아형과 mut⁻ 아형의 예후는 cobalamin A 아형과 mut⁰ 아형의 중간 정도로 신체 및 정신 발육 지연이 비교적 심하지 않았고 30~40%의 환자가 사망한다고 하였다. 나머지 아형들은 보고된 예가 드물어 정확한 예후는 알 수가 없었다. Cobalamin C (cbl C) 아형은 소두증, 선천성 심장병, 안면기형 등을 포함한 선천성 기형의 빈도가 높았고 Cobalamin D와 E 아형은 비타민 B₁₂ 치료에 반응이 좋았던 환자들도 있었다. Cobalamin F 아형은 성장부진, 발달장애, 안면소기형, 피부발진 등을 보이기도 하였으나 hydroxycobalamine의 투여로 임상적, 생화학적 호전을 보이기도 하였고 급사한 경우도 있었다¹⁸⁾. 본 증례에서는 환자의 증상이 3개월 경부터 나타나고 외래에서 추적 관찰 중에 비타민 B₁₂를 투여함으로 발달이나 성장의 호전을 보여 추후 예후는 양호할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 출생 3개월 경 모유에서 분유로 수유를 바꾸면서 시작된 반복되는 구토, 탈수, 성장장애, 대사성 산증, 고암모니아혈증을 보이는 6개월 된 남아에서 메틸말로닐 산혈증으로 진단하고 단

백질 제한 식이와 비타민 B₁₂ 투여로 호전을 보이고 있는 환자 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA, Young WF. Methylmalonic Acidemia; an inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. Arch Dis Child 1967;42:492-504.
- 2) 문형로, 정혜림, 엄미령. 메틸말로닐 산혈증 1례. 소아과학회지 1987;30:791-4.
- 3) 이홍진. 메틸말로닐산혈증. 제 1회 대한유전성대사질환학회 창립 학술대회. 2000;4-9
- 4) Morrow GIII. Methylmalonic acidemia. In: Nyham WL edior. Heritable disorders of amino acid metabolism: patterns of clinical expression and genetic variation. New York: Jorm Wilkey, 1974:61-80.
- 5) Richard E, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:361-2
- 6) Fuchshuber A, Mucha B, Baumgartner ER, Vollmer M, Hildeb F. Mut⁰ methylmalonic acidemia: eleven novel mutations the methylmalonyl CoA mutase including a deletion-insertion mutation. Hum Mutat 2000;16:179-80.
- 7) Molteni KH, Oberley TD, Wolff JA, Friedman AL. Progressive renal insufficiency in methylmalonic acidemia. Pediatr Nephrol 1991;5:323-6.
- 8) Howard R, Frieden IJ, Crawford D, McCalmont T, Levy ML, Rosenblatt DS, et al. Methylmalonic acidemia, cobalamin C type, presenting with cutaneous manifestations. Arch Dermatol 1997;133:1563-6
- 9) Yamaguchi K, Hirabayashi K, Honma K. Methylmalonic acidemia: brain lesions in a case of vitamin B₁₂ non-responsive (mut⁰) type. Clin Neuropathol 1995; 14:216-22.
- 10) Inoque S, Krieger I, Sarhaik A, Ravindranath Y, Fracassa M, Otteri-breit M. Inhibitor of bone marrow stem cell growth in vitro by methylmalonic acid: a mechanism for pancytopenia in a patient with methylmalonic acidemia. Ped Research 1981;15:95-8.
- 11) Campe CH, Silver HK. Methylmalonic aciduria screening test. In: Campe ed. Current Pediatric Diagnosis and Treatment. California, Lange Medical Publication

- 1970;844.
- 12) Nakamura E, Rosenberg LE, Tanaka K. Microdetermination of methylmalonic acid and other short chain dicarboxylic acids by gas chromatography: use in the prenatal diagnosis of methylmalonic acidemia and in the studies of isovaleric acidemia. *Clin Chim Acta* 1976;15;68(2):127-40.
- 13) Ampala MG, Maheony MJ, Nakamura E, Tamaka K. Prenatal therapy of a patient with Vit B12 responsive methylmalonic acidemia. *N Eng J Med* 1975;293:314-17.
- 14) Satoh T, Narisawa K, Igarashi Y, Saitoh T, Hayasaka K, Ichinohazama Y, et al. Dietary therapy in two patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1981;135:305-12.
- 15) Roe CR, Hoppel CL, Stacey TE, Chalmers RA, Tracey BM, Millington MS. Metabolic responsive to carnitine in methylmalonic aciduria. *Arch Dis Child* 1983;58:916-20.
- 16) Bartholomew DW, Batshaw ML, Allen RH, Roe CR, Valle DL, Francomano CA. Therapeutic approaches to cobalamin-C methylmalonic acidemia and homocystinuria. *J Pediatr* 1988;112:32-9.
- 17) Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic aciduria. *NEJM* 1983;308:857-61.
- 18) Shih VE, Axel SM, Tewksbury JC, Watkins K, Cooper BA, Rosenblatt DS. Defective lysosomal release of vitamin B12(cbl F): a hereditary cobalamin metabolic disorder associated with sudden death. *Am J Med Genet* 1989;33:555-63.