

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ  
МЕТИЛМАЛОНОВОЇ ТА ПРОПІОНОВОЇ АЦИДЕМІЙ  
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2023**

### **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Горовенко Наталія Григорівна	завідувач кафедри лабораторної та медичної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Президент Всеукраїнської асоціації спеціалістів з медичної та лабораторної генетики, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Зборовська Ольга Олександрівна	доцент кафедри педіатрії №2 національного медичного університету імені М.І Пирогова;
Біляєв Андрій Вікторович	завідувач кафедри хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бухановська Тетяна Миколаївна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Волоха Алла Петрівна	завідувач кафедри дитячої імунології та інфекційних захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступник директора з перинатальної медицини державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Кулеша Тетяна Григорівна	голова ради Громадської спілки «Орфанні захворювання України» (за згодою);
Ладонько Оксана Валеріївна	асистент кафедри дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Назар Оксана Василівна	завідувач кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувач лабораторією медичної генетики Спеціалізованого медико-генетичного центру Національної кафедри сімейної медицини Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;

Острополець Наталія Андріївна	головний спеціаліст відділу розвитку медичних послуг Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;
Пацьора Марина Ігорівна	лікар-педіатр, дієтолог Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;
Самоненко Наталія В'ячеславівна	завідувачка Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти:**

Охотнікова Олена Миколаївна	завідувачка кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
-----------------------------	---

Марушко Юрій  
Володимирович

завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти  
Національного медичного університету імені  
О.О. Богомольця, д.мед.н., професор.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

## ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови ..	2
Список скорочень.....	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	7
<i>Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision</i> .....	8
1. Вступ.....	8
2. Методологія та цілі .....	9
3. Рекомендації.....	12
3.1. Параметри результатів .....	12
3.2. Діагностичні проблеми .....	13
3.3. Лікування ММА та ПА .....	20
3.4. Віддалені ускладнення ММА та ПА .....	28
3.5. Якість життя, пов'язана зі здоров'ям .....	38
3.6. Моніторинг .....	39
4. Заключні зауваження .....	40
Список літератури.....	41

**Список скорочень**

ВАКП- вільні амінокислоти-попередники  
ДЕРА - двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія  
ММА - ізольована метилмалонова ацидемія  
МРТ - магнітно-резонансна томографія  
ПА - пропіонова ацидемія  
ЯЖПЗ - якість життя, пов'язана зі здоров'ям  
ММУТ - метилмалоніл-КоА-мутази  
МСЕЕ - метилмалоніл-КоА-епімераза

## **ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ**

Дана Клінічна настанова (КН) є адаптацією для системи охорони здоров'я України Клінічної настанови *Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. 2021*, що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з метилмалоновою та пропіоновою ацидеміями, що ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Ізольована метилмалонова ацидемія (ММА) та пропіонова ацидемія (ПА) - це рідкісні спадкові метаболічні захворювання із групи органічних ацидемій. Метилмалонова ацидемія і пропіонова ацидемія складають групу вроджених порушень метаболізму, що впливають на катаболічний шлях ряду сполук, включаючи амінокислоти ізолейцин, валін, метіонін, треонін, жирні кислоти з непарним ланцюгом і холестерин. Ізольована метилмалонова ацидемія спричинена недостатньою активністю метилмалоніл-КоА-мутази (МСМ), мітохондріального ферменту, залежного від вітаміну В12, тоді як ПА спричинена недостатньою активністю ферменту пропіоніл-КоА-карбоксілази, мітохондріального біотин-залежного ферменту.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я. КН «Діагностика та лікування метилмалонової та пропіонової ацидемій» має на меті надання допомоги лікарю та пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях.

Дана КН містить інформацію стосовно обґрунтування лікувальних, профілактичних та організаційних заходів, що спрямовані на запобігання поліпрагмазії та допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## ***Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision***

### **Анотація**

Ізольована метилмалонова ацидемія (ММА) та пропіонова ацидемія (ПА) — це рідкісні спадкові метаболічні захворювання. Шість років тому вперше був опублікований детальний аналіз наявних даних щодо діагностики та лікування цих захворювань. Стаття привернула значну увагу, підкреслюючи важливість залучення експертної групи до оцінки і складання рекомендацій щодо надання допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями. З того часу постійно зростає кількість даних щодо результатів трансплантації у пацієнтів з ММА та ПА і використання сумішей амінокислот, які не містять попередників, що дозволяє оновлювати настанови. Метою цієї статті є включення нещодавно опублікованої інформації і надання переглянутої редакції настанов. Аналіз проводився багатопрофільною групою фахівців у галузі охорони здоров'я, які дотримувалися оновленої методології розробки настанов (GRADE). Отже, було повторно виконано оцінку, аналіз та класифікацію усього масиву даних, отриманих до осені 2019 року. У результаті 21 оновлену рекомендацію було зведено в більш стислій статті з приділенням максимальної уваги наявним доказам, щоб дозволити приймати обґрунтовані рішення щодо лікування пацієнтів з ММА та ПА.

### **КЛЮЧОВІ СЛОВА**

діагностика та лікування, настанови, спадкові метаболічні захворювання, метилмалонова ацидемія, пропіонова ацидемія.

### **1 | ВСТУП**

Перші настанови щодо ізольованої метилмалонової ацидемії (ММА) та пропіонової ацидемії (ПА) були опубліковані у вересні 2014 року, і, згідно з даними Web of Science (липень 2020 р.), на веб-сайті журналу їх відвідали понад 53 000 разів і цитували 182 рази.<sup>1</sup> Увага, яку привернули настанови, свідчить про зацікавленість і використання медичними працівниками цього аналізу доказів і сформульованих рекомендацій, наданих групою експертів. Структурована оцінка наявних доказів має велике значення для галузі рідкісних захворювань, оскільки цей процес стосується конкретних аспектів, пов'язаних з рідкісною природою цих типів розладів. Оскільки популяції пацієнтів невеликі, високоякісних випробувань на великих вибірках, які б надали переконливі та надійні дані, небагато, що часто зумовлює низьку якість наявних доказів. Як наслідок, докази, отримані з серії випадків або менших досліджень, потребують ретельного аналізу.

Прогрес у цій галузі та успіх перших настанов щодо ММА/ПА спонукали нас оновити рекомендації через 6 років. У настановах, представлених у цьому документі, використовують іншу, більш сучасну систему для оцінки доказів, ніж у першій редакції, підхід «Розробка, оцінка та експертиза ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій» (GRADE)<sup>2</sup>, який більше підходить для галузі рідкісних захворювань, оскільки дозволяє частково вирішити описані вище



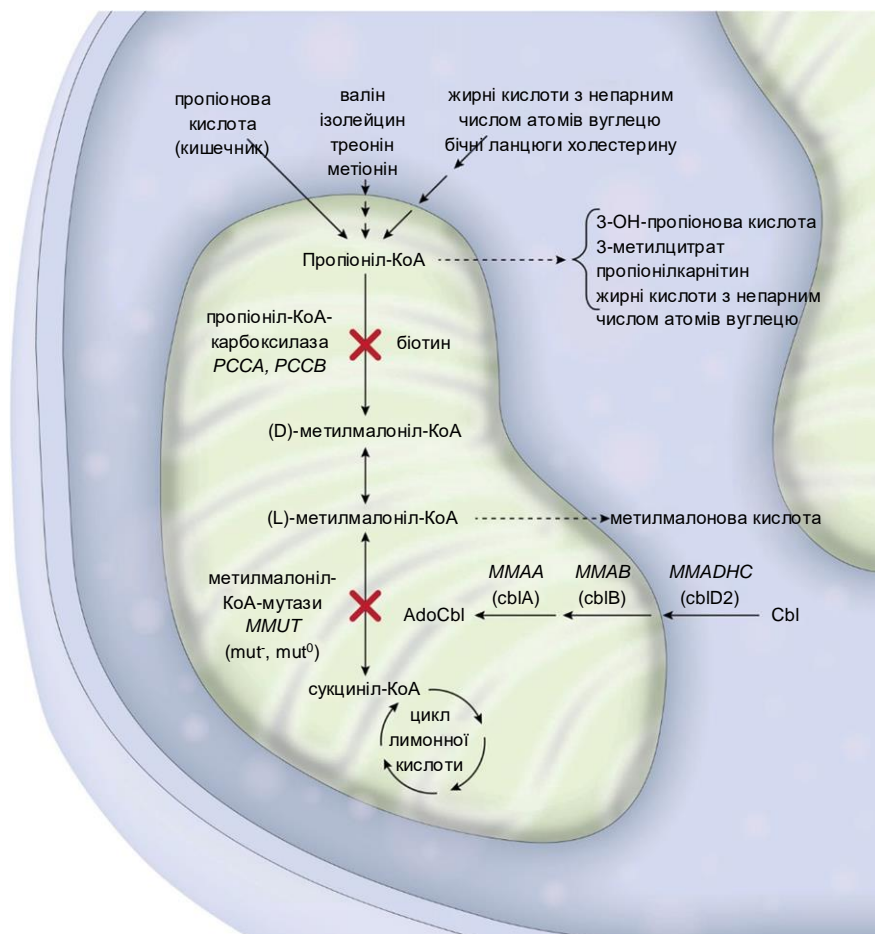
проблеми. У зв'язку зі зміною методів було заново оцінено весь масив даних щодо ММА та ПА, згаданих у базі даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). З моменту публікації початкових настанов було досягнуто нових успіхів і опубліковано більше даних щодо ММА та ПА. Наприклад, було проведено більшу кількість процедур трансплантації органів з подальшою публікацією результатів. У кількох нових дослідженнях вивчали вплив використання вільних амінокислот-попередників (ВАКП) як компонента схеми дієтотерапії пацієнтів з ММА та ПА. Оновлені настанови, представлені тут, мають на меті включити ці нові дані, водночас намагаючись упорядкувати та узагальнити розділи, для яких докази суттєво не змінилися. Читачеві надаються повні рекомендації з діагностики та лікування ММА та ПА, але для отримання додаткової інформації щодо певних аспектів слід звернутися до початкових настанов.

Цей перший перегляд настанов щодо ММА та ПА охоплює ті самі підтипи ізольованої ММА та ПА, що й раніше. ММА спричинена дефіцитом ферменту метилмалоніл-КоА-мутази (ММУТ), прямим дефектом ферменту або недостатнім синтезом його кофактора аденозилкобаламіну. Попередники цього шляху походять з конкретних амінокислот (валіну, ізолейцину, треоніну, метіоніну), пропіонату, що виробляється кишковими бактеріями, і жирних кислот з непарним числом атомів вуглецю, а також бічного ланцюга холестерину (рис. 1). У розвиток ізольованої ММА залучаються такі дефекти генів: дефіцити *ММУТ* (№251000 у каталозі ОМІМ), *ММАА* (№251100 у каталозі ОМІМ), *ММАВ* (№251110 у каталозі ОМІМ) та усікаючі мутації N-кінця у гені *ММАДНС* (№277410 у каталозі ОМІМ).<sup>3</sup> ПА (№606054 у каталозі ОМІМ) спричинена мутаціями в гені *РССА* (№232000 у каталозі ОМІМ) або *РССВ* (№232050 у каталозі ОМІМ), що призводить до дефіциту функції ферменту пропіоніл-КоА-карбоксілази.<sup>4</sup>

## 2 | МЕТОДОЛОГІЯ ТА ЦІЛІ

Представлений перегляд настанов щодо ММА та ПА був виконаний групою з 21 фахівця, які працюють у сфері метаболічної медицини. Р. Ф. (секретар), М. Р. В., Ф. Н. (голови) та М. Нуетер (методологія та модерація) сформуvalи основну групу учасників для координації аспектів організації та змісту. До групи також увійшли фахівці з питань метаболізму у дітей (D.V., A.C., K.A.C., C.D.-V., S.C.G., S.G., T.H., D.K., S.S.-B., G.T., M.W.), фахівець із питань метаболізму у дорослих (М. Ночулі), дитячий метаболічний дієтолог (М.Д.), дитячі неврологи (G.H., D.M.), лікар-асистент і аспірант з питань спадкових метаболічних захворювань (F.M.) і клінічний біохімік (J.O.S.). Група експертів галузі нефрології, кардіології, неврології та дієтотерапії, а також двох залучила зовнішніх рецензентів для перегляду рекомендацій у дітей (D.V., A.C., K.A.C., C.D.-V., S.C.G., S.G., T.H., D.K., S.S.-B., G.T., M.W.), фахівець із питань метаболізму у дорослих (М. Ночулі), дитячий метаболічний дієтолог (М.Д.), дитячі неврологи (G.H., D.M.), лікар-асистент і аспірант з питань спадкових метаболічних захворювань (F.M.) і клінічний біохімік (J.O.S.). Група експертів галузі нефрології, кардіології, неврології та дієтотерапії, а також залучила двох

представників пацієнтів для перегляду рекомендацій для пацієнтів. Група збиралася особисто у вересні 2019 року та листопаді 2019 року.

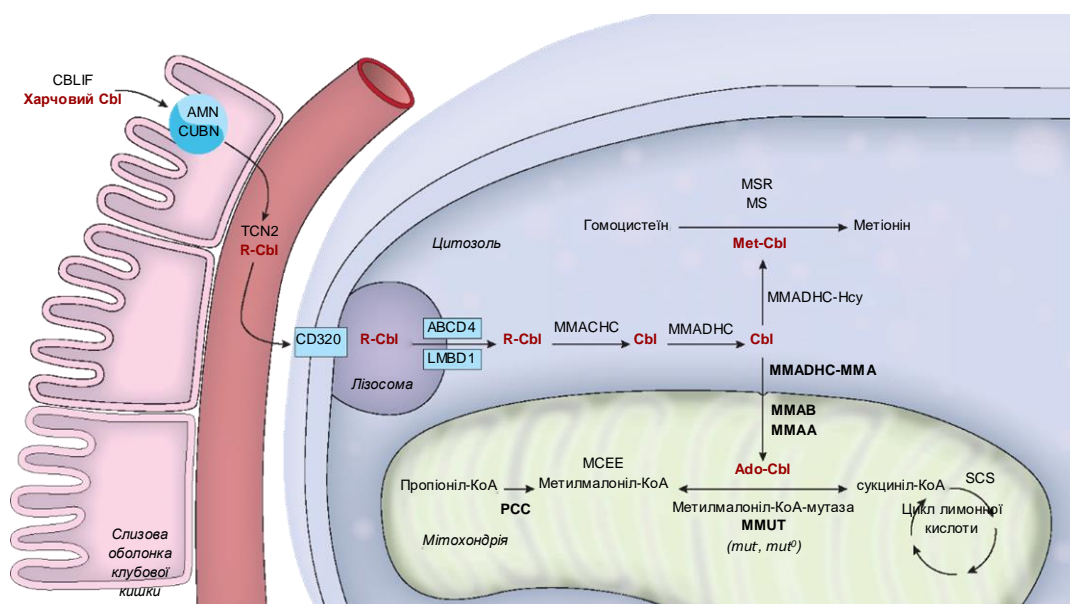


**РИСУНОК 1** Пропіоніл-КоА метаболізується в мітохондріях за допомогою специфічних ферментів. Дефекти в генах *MMUT*, *MMAA*, *MMAV* або *MMADHC* (більш специфічний варіант 2) зумовлюють розвиток ізольованої MMA, тоді як дефекти в генах *PCCA* або *PCCB*, — розвиток ПА. Пропіоніл-КоА походить з різних джерел і метаболізується до альтернативних продуктів у разі накопичення при вищеписаних дефектах. Крім того, метилмалоніл-КоА, що накопичується при ізольованій MMA, гідролізується до метилмалонітової кислоти, основного біомаркера цього захворювання. Назви генів виділено курсивом, комплементуючі групи наведено в дужках. MMA — метилмалонітова ацидемія, ПА — пропіонітова ацидемія

## 2.1. | Пошук літератури і оцінка рівня доказовості

У початкових настановах метод збору даних ґрунтувався на SIGN.<sup>5</sup> У переглянутих настановах використовувалася методологія GRADE.

Щоб зібрати первинну доказову базу, 29 вересня 2019 року було виконано пошук у базі даних PubMed за таким пошуковим терміном: («пропіонітова ацидемія» АБО «пропіонітова ацидурія» АБО «метилмалонітова ацидемія» АБО «метилмалонітова ацидурія» АБО «пропіонітові ацидемії» АБО «пропіонітові ацидурії» АБО «метилмалонітові ацидемії» АБО «метилмалонітові ацидурії») ТА («01.01.1900» [Дата – Публікація]: «05.09.2019» [Дата – Публікація]) ТА (англійська[Мова]) НЕ (тварини[mh] НЕ люди[mh]). В результаті цього пошуку було отримано 1 488 записів. Статті були вручну відсортовані за 194 клінічними звітами про пацієнтів з MMA та/або ПА (було виключено будь-які лабораторні дослідження і повідомлення про випадки з менш ніж трьома пацієнтами), які були розподілені на категорії (P.F., M.V.) (рис. 1). Повідомлення про випадки розглядалися групами щодо конкретних питань. Вісім статей, опублікованих після кінцевої дати, і сім статей, цитованих у початкових клінічних звітах, експертна група вважала особливо важливими (загалом 209 статей). Статті відносили до «високої», «помірної» та «низької» категорій якості доказів для певного результату за згодою щонайменше двох членів групи.



**РИСУНОК 2** Схема, що зображує позаклітинний і внутрішньоклітинний транспорт і процесинг молекули кобаламіну (Cbl) і залучених білків. Дефекти метилмалоніл-КоА-мутази (MMUT), білка метилмалонової ацидурії типу А (MMAA), білка метилмалонової ацидурії типу В (MMAB), білкового варіанту 2 метилмалонової ацидурії та гомоцистинурії типу D (MMADHC-MMA) і пропіоніл-КоА-карбоксилази (PCC) та супутні захворювання обговорюються у цих настановах, тому ці білки зображені жирним шрифтом. Інші білки зображені з використанням офіційної номенклатури білків: амніонлес (AMN) і кубулін (CUBN) утворюють рецептор кубам для поглинання кобаламіну, зв'язаною з внутрішнім фактором зв'язування кобаламіну (CBLIF); гаптокорин (TCN1; не показано), транскобаламін (TCN2) і транскобаламіновий рецептор (CD320) полегшують транспорт кобаламіну та його поглинання в клітині; лізосомальний транспортер кобаламіну (ABCD4) супроводжуючий білок лізосомального транспорту кобаламіну (LMBD1) експортують кобаламін з лізосоми; білок метилмалонової ацидурії та гомоцистинурії типу С (MMACHC) розщеплює R-групу кобаламіну (верхньоаксіальний ліганд); білок метилмалонової ацидурії та гомоцистинурії типу D (MMADHC) спрямовує кобаламін на подальшу обробку в цитозолі або мітохондріях; метіонінсинтаза (MS), яка підтримується в активній формі метіонінсинтазредуктазою (MSR), використовує кобаламін у його метильованій формі; метилмалонілКоА-епімераза (MCEE) перетворює (R)-метилмалоніл-КоА в (S)-метилмалоніл-КоА; сукциніл-КоА-синтетаза (SCS), яку також називають сукцинат-КоА-лігазою, утворює сукцинат із сукциніл-КоА в циклі лимонної кислоти

## 2.2. | Процес розробки

Під час першої особистої зустрічі учасники були поінформовані та отримали вказівки щодо застосування методології GRADE. Члени групи погодилися, що настанови мають стосуватися всіх типів ізольованої MMA та ПА у пацієнтів будь-якого віку. Експерти і представники пацієнтів вибирали та оцінювали параметри результату як критичні, важливі чи неважливі за допомогою онлайн-інструменту. Літературні джерела поділяли на ті, що стосуються критичних і важливих результатів, після чого відбувалися обговорення та аналіз у робочих групах (з використанням електронної пошти або онлайн/телефонних зустрічей), що дозволило сформулювати перші варіанти рекомендацій. Під час другої очної зустрічі було проведено модероване обговорення доказів, метою якого було досягнення консенсусу, з подальшим складанням рекомендацій. На основі результатів цієї зустрічі було створено профіль доказів і сформульовано рекомендації. Оскільки під час пандемії COVID-19 особисті зустрічі були неможливі, члени групи оцінювали якість доказів для кожного результату за допомогою онлайн-інструменту. Остаточна оцінка якості доказів базувалася щонайменше на 50% голосів за категорією

«висока», «помірна» або «низька». Якщо дві категорії отримували однакову кількість голосів, доказам призначали нижчу категорію якості (рис. 2).

Силу кожної рекомендації остаточно визначали на основі якості доказів, а також балансу користі та шкоди, цінностей, уподобань і наявних ресурсів. Якщо розподіл голосів був точно рівним, рекомендації призначали нижчу категорію (слабка) (рис. 2).

Настійні рекомендації позначено словами «ми рекомендуємо»; слабкі рекомендації — «ми пропонуємо». Деякі рекомендації вважалися надзвичайно клінічно обґрунтованими або такими, що мали б серйозні наслідки в разі недотримання; інші були чітко підтверджені біохімічними фактами та надійними медичними знаннями. У цих випадках формулювання рекомендації посилювалося («ми наполегливо рекомендуємо»). Інформацію про затверджені оцінки для кожної рекомендації наведено на рис. 3.

### **2.3. | Мета настанов**

Метою цих настанов є надання медичним фахівцям, які працюють з пацієнтами з ММА та ПА, доказового довідника для надання пацієнтам оптимальної допомоги. Якщо через низьку якість доказів не було надано чітких рекомендацій, представлене зіставлення сукупності доказів може слугувати довідковим джерелом під час розгляду конкретних аспектів лікування пацієнтів з ММА та ПА. Однак настанови не замінюють комплексне клінічне обговорення і оцінку ситуації кожного окремого пацієнта. Метою цих настанов є надання вказівок, за наявності переконливих даних, з одночасним виявленням прогалин у доказах.

## **3 | РЕКОМЕНДАЦІЇ**

### **3.1. | Параметри результатів**

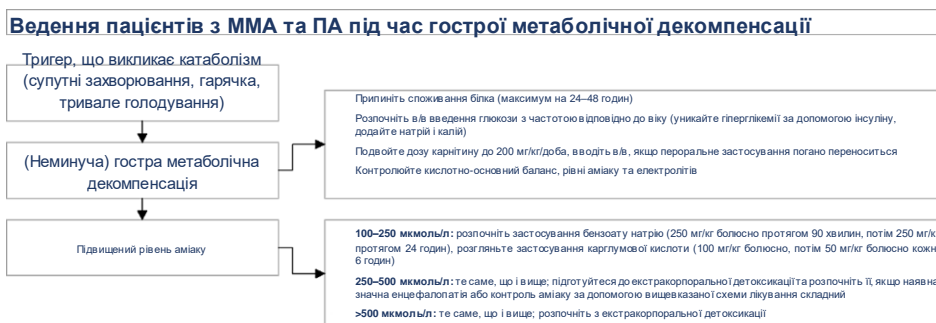
Параметр результату відображає конкретну нозологічну одиницю, яка може вплинути на пацієнта з ММА або ПА. Це може бути клінічна ознака (наприклад, дисфункція нирок або кардіоміопатія) або комплексне поєднання кількох факторів (таких як якість життя, пов'язана зі здоров'ям (ЯЖПЗ), або метаболічна стабільність). Основна група експертів спочатку запропонувала одинадцять параметрів результатів. Після раунду відкритих відгуків від групи експертів і представників пацієнтів було додано ще чотири результати. Важливість різних результатів оцінювалася за шкалою від 1 (найнижча важливість) до 9 (найважливіша для прийняття рішень) (таблиця 1). Вживаність була найбільш високо оціненим параметром результату, за якою йшли ЯЖПЗ і метаболічна стабільність. Найнижче оціненими результатами були гематологічні патології та здоров'я кісток. Слід зазначити, що жоден з результатів не був недооцінений групою експертів у порівнянні з оцінками представників пацієнтів (рис. 4).

Наступні рекомендації структуровані відповідно до природного шляху пацієнта від появи перших симптомів та діагностичних процедур до лікування, довгострокових ускладнень і моніторингу. Визначені вище результати спрямовують цей шлях, і кожна з рекомендацій безпосередньо стосується результату.

**ТАБЛИЦЯ 1.** Параметри результату та оцінка їх важливості

Параметр результату	Медіанна оцінка важливості результату
Вживаність	9
Якість життя, пов'язана зі здоров'ям	9
Метаболічна стабільність	8
Розвиток когнітивних функцій	8
Епілепсія	8
Метаболічний інсульт	7
Зір та слух	7
Рання діагностика	7
Кардіоміопатія	7
Порушення функції нирок	7
Панкреатит	6
Нормальний ріст	6
Нейтропенія	6
Анемія	5.5
Здоров'я кісток	5

*Примітка:* кожен параметр результату був оцінений експертами та представниками пацієнтів за шкалою від 0 (найменша важливість) до 9 (найважливіший для прийняття рішень). Другий стовпчик представляє медіанне значення всіх оцінок.



**РИСУНОК 3** Запропонована блок-схема ведення пацієнтів з ММА та ПА під час гострої метаболічної декомпенсації на основі експертної думки. Усі препарати вводять внутрішньовенно (в/в). ММА — метилмалонова ацидемія, ПА — пропіонова ацидемія

## 3.2. | Діагностичні проблеми

### 3.2.1 | Клінічна картина

Пацієнту можна поставити діагноз ММА або ПА лише тоді, коли лікар розпізнає клінічну картину, яка свідчить про ММА або ПА, що може бути складним процесом, оскільки багато клінічних ознак є неспецифічними. ММА та ПА можуть проявлятися гострими, хронічними або періодичними симптомами, які часто можуть посилюватися або навіть виникати вперше після «тригерного» явища. Симптоми включають блювання, втрату маси тіла, гіпоглікемію, неврологічне погіршення з гіпотонією, дратівливість і млявість, що зрештою призводить до коми у разі гострого раннього неонатального прояву. Ця клінічна картина може супроводжуватися біохімічними ознаками метаболічного ацидозу, кетозу, гіперлактатемії та гіперамоніємії. Тригери гострого епізоду включають,

поміж іншого, післяпологовий неонатальний стрес та інші форми катаболічних станів, індукованих інфекцією або тривалим голодуванням. Пацієнти з пізнім початком захворювання мають ширший діапазон ознак, таких як відсутність збільшення маси тіла, низка неврологічних симптомів (енцефалопатія, затримка розвитку), серцеві та ниркові прояви. Ми надаємо дещо оновлену таблицю основних та рідкісних ознак і симптомів, що виникають під час гострого або хронічного прояву ММА або ПА (таблиця 2).

**Коментар робочої групи:** Тригером для первинної та повторних декомпенсацій може стати тривалий голод /більше 3-4 годин/, що часто трапляється в ранньому неонатальному періоді при становленні грудного вигодовування; гарячка, інфекційні захворювання різної етіології, застосування медикаментів, зокрема глюкокортикоїдів, тривале чи інтенсивне фізичне навантаження, оперативні втручання, крововтрата, надмірне споживання білкових продуктів.

**ТАБЛИЦЯ 2.** Потенційні ознаки та симптоми на момент первинного обстеження, які спостерігаються у пацієнтів з ММА та ПА

Гостра клінічна картина	Хронічна клінічна картина
<i>Нервова система</i>	
Гостра енцефалопатія	Гіпотонія
Напади	Затримка розвитку
Рухові розлади (частіше при ПА)	Напади
Інсультоподібні епізоди (частіше при ММА)	Рухові розлади/дистонія
<i>Шлунково-кишковий тракт</i>	
Блювання	Повторне блювання з кетоацидозом
Труднощі з годуванням	Відсутність збільшення маси тіла
	Панкреатит
<i>Кровотворна система</i>	
Нейтропенія, панцитопенія	Нейтропенія, панцитопенія
<i>Серце (частіше при ПА)</i>	
Гостра серцева недостатність (переважно на основі кардіоміопатії)	Кардіоміопатія
Аритмії	Подовження інтервалу QTc на ЕКГ
<i>Нирки</i>	
	Хронічна ниркова недостатність (майже виключно при ММА)

Скорочення: ЕКГ — електрокардіографія, ММА — метилмалонова ацидемія, ПА — пропіонова ацидемія, QTc — скоригований інтервал QT.

**Рекомендація №1.** Ми наполегливо рекомендуємо припускати наявність ММА та ПА при диференціальній діагностиці гострого або переміжного неврологічного погіршення, а також при диференціальній діагностиці неонатального сепсису.

**Результат:** виживаність.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** дуже настійна (обґрунтована медичними знаннями).

**Коментар робочої групи:** В Україні з 17 жовтня 2022 року запроваджено масовий неонатальний скринінг, у тому числі по виявленню ММА та ПА, перший етап якого здійснюється в 4-х регіональних центрах неонатального скринінгу (Київському, Криворізькому, Львівському та Харківському), а підтвердження діагнозу – в експертному центрі неонатального скринінгу НДСЛ «Охматдит» МОЗ України (шляхом вимірювання жирних кислот в сечі і крові) та Центрі орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит» МОЗ України (клінічне обстеження мультидисциплінарною командою).

Зважаючи на ймовірність маніфестації ММА та ПА у перші дні життя, необхідно проводити диференційну діагностику при наявності мінімальних клінічних ознак цих захворювань, в першу чергу блювоти, не чекаючи результатів НС.

### 3.2.2 | Лабораторна діагностика

Якщо на підставі клінічної оцінки та основних лабораторних параметрів або патологічного результату скринінгу новонароджених підозрюється органічна ацидемія, діагноз ММА або ПА встановлюється шляхом вимірювання органічних кислот у сечі (таблиця 3). Підвищення рівня метилмалонової кислоти разом із 3-гідроксипропіонатом і присутність 2-метилцитрату підтверджує діагноз ММА, тоді як схожа картина без патологічного рівня метилмалонової кислоти спостерігається при ПА. Часто при ПА виявляють тіглілгліцин та пропіонілгліцин. Діагностичне обстеження може бути доповнене вимірюванням ацилкарнітинів у сухих плямах крові або плазмі. Під час цього тесту можна виявити різке підвищення С3 ацилкарнітину (пропіонілкарнітину) як при ММА, так і при ПА. Крім того, вимірювання амінокислот у плазмі вказує на підвищений рівень гліцину при ММА та ПА.

**Рекомендація №2.** Ми наполегливо рекомендуємо вимірювати органічні кислоти в сечі, щоб встановити надійний діагноз ММА або ПА.

**Результат:** рання діагностика.

**Якість доказів:** висока.

**Сила рекомендації:** дуже настійна (обґрунтована біохімічними знаннями).

**Коментар робочої групи:** в Україні діагностика ММА та ПА здійснюється шляхом вимірювання органічних кислот у сечі та молекулярно-генетичного аналізу генів, залучених у метаболізм метилмалонової та пропіонової кислот.

**ТАБЛИЦЯ 3.** Біохімічна картина ПА і стани з підвищеним рівнем метилмалонової кислоти

	Органічні кислоти в сечі			Ацилкарнітини в сухій крові або плазмі	Плазма		
	Метилмалонова кислота	3-гідроксипропіонат	2-метилцитрат	Пропіонілкарнітин	Гомоцистеїн	Вітамін В12	Холотранскобаламін
<b>Захворювання, які обговорюються у цих настановах</b>							
ММА <sup>a</sup>	↑-↑↑↑	↑	↑	↑↑	н	н	н
ПА	н	↑	↑(↑)	↑↑(↑)	н	н	н
<b>Інші дефекти і дефіцити, що спричиняють підвищення рівня метилмалонової кислоти</b>							
Дефіцит МСЕЕ	↑	(↑)	(↑)	(↑)	н	н	н
Дефіцит АСФСЗ <sup>b</sup>	↑	н	н	н	н	н	н
Дефекти синтезу аденозил- і метилкобаламіну <sup>b</sup>	↑-↑↑↑	↑	↑	↑-↑↑	↑-↑↑↑	н	н
Дефіцит транскобаламіну	↑	н- ↑	н- ↑	н- ↑	↑	н- ↓	↓
Дефіцит рецепторів транскобаламіну	↑	ДВ	ДВ	ДВ	н- ↑	ДВ	ДВ
Дефіцит внутрішнього фактора та синдром Імерслунд – Неймана–Гресбека	↑-↑↑	н- ↑	н- ↑	н- ↑	↑-↑↑	↓↓	↓
Харчовий дефіцит вітаміну В12	↑-↑↑	н- ↑	н- ↑	н- ↑	↑-↑↑	↓-↓↓	↓-↓↓

*Примітка:* патогномонічні біохімічні дані щодо ММА та ПА в сечі та крові порівняно з іншими супутніми захворюваннями, що спричиняють підвищення рівня метилмалонової кислоти. Ізольовані дефекти шляху метилкобаламіну не відображаються.

Скорочення: АСФСЗ — член сім'ї 3 ацил-КоА-синтетаз, ВФ — внутрішній фактор, МСЕЕ — метилмалоніл-КоА-епімераза, ММА — метилмалонова ацидемія, н — норма, ДВ — дані відсутні, ПА — пропіонова ацидемія.

<sup>a</sup>Підтипи *mut*, *cblA*, *cblB*, *cblD*-ММА.

<sup>b</sup>Окрім метилмалонової кислоти, у сечі можна виявити підвищений рівень малонової кислоти; біохімічні параметри за матеріалами джерела 6.

<sup>b</sup>Підтипи *cblC*, *cblD*-ММА/НС, *cblF*, *cblJ*.

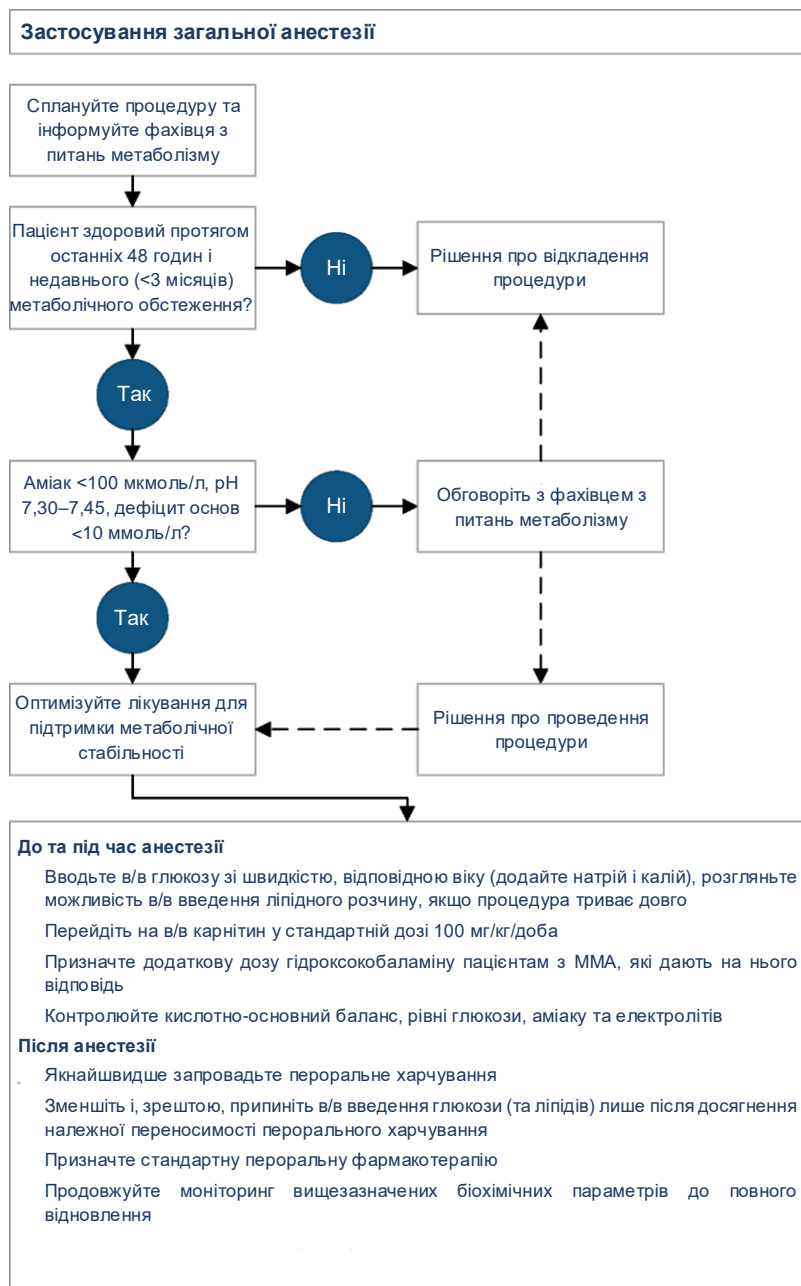


### 3.2.3 | Диференціальна діагностика

Як показано на рисунку (рис. 1), фермент метилмалоніл-КоА-мутаза може бути дисфункціональним через декілька різних генетичних дефектів, які призводять до підвищення рівня метилмалонової кислоти в сечі та крові. Диференціальна діагностика підвищення метилмалонової кислоти передбачає низку захворювань. Зокрема, рівень метилмалонової кислоти може підвищитися через дефект *MMUT* або одного з генів, розташованих дистально у внутрішньоклітинному шляху кобаламіну, що зумовлює підтипи ММА, обговорювані в цих настановах, або через дефекти, розташовані більш проксимально у внутрішньоклітинному шляху кобаламіну, а також через харчовий дефіцит кобаламіну. Щоб відрізнити захворювання, які обговорюються в цих настановах, від більш проксимальних захворювань і порушення постачання кобаламіну, слід виміряти рівні гомоцистеїну та вітаміну В12 у крові, котрі, як очікується, будуть нормальними при ізольованій ММА (за винятком випадків випадкового супутнього харчового дефіциту вітаміну В12 при ізольованій ММА). Величина підвищення метилмалонової кислоти може додатково допомогти класифікувати різні дефекти шляху<sup>3</sup> (таблиця 3). Крім того, інші рідкісні генетичні дефекти призводять до ізольованого, хоча й менш вираженого підвищення рівня метилмалонової кислоти з нормальним гомоцистеїном, але це не є темою цих настанов. Ці гени включають *MCEE*, що кодує метилмалоніл-КоА-епімеразу, та *SUCLG1*, *SUCLA2*, які кодують сукцинат-КоА-лігазу тощо (рис. 2). Дефіцит *MCEE* у дуже рідкісних випадках може супроводжуватися гострою метаболічною декомпенсацією, але його клінічні прояви менш серйозні порівняно з ізольованою ММА.<sup>7</sup>

**Коментар робочої групи:** Для диференційної діагностики захворювань, що супроводжуються гіперекскрецією метилмалонової та пропіонової кислот, в Україні використовують як визначення рівня гомоцистеїну та вітаміну в крові, так і молекулярно-генетичний аналіз генів, залучених у відповідні метаболічні шляхи.

Оскільки для ферменту пропіоніл-КоА-карбоксилази потрібен біотин як кофактор, для встановлення остаточного діагнозу ПА необхідно виключити харчовий дефіцит біотину або дефект ферментів біотинідази (ген *BTD*, №609019 у каталозі ОМІМ) або голокарбоксилази-синтетази (ген *HLCS*, №609018 у каталозі ОМІМ). У всіх цих випадках профілі органічних кислот у сечі включатимуть не лише підвищені рівні метаболітів, патогномонічних для ПА (3-гідроксипропіонату і 2-метилцитрату), але й інші метаболіти, що пов'язані з дефіцитами інших біотинзалежних карбоксилаз, таких як метилкротонілгліцин.



**РИСУНОК 4** Запропонована блок-схема ведення пацієнтів з MMA та ПА, які отримали загальну анестезію, на основі експертної думки. MMA — метилмалонова ацидемія, ПА — пропіонова ацидемія

Як MMA, так і ПА успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. Щоб підтвердити біохімічний діагноз, скерувати лікування і забезпечити генетичне консультування для сімей, необхідно визначити основний генетичний дефект. Ізольована MMA може бути спричинена дефектами чотирьох різних генів, включно із *MMUT* (підтипами *mut*), *MMAA* (*cbIA*), *MMAB* (*cbIB*), *MMADHC* (*cbID-MMA*).<sup>3</sup> Специфічні мутації в *MMADHC* також можуть призвести до комбінованого фенотипу MMA та гомоцистинурії або ізольованої гомоцистинурії.<sup>8</sup> У рідкісних випадках непереконливих генетичних результатів дослідження комплементції, аналіз включення пропіонату або вимірювання активності ферментів у фібробластах можуть допомогти в діагностичному процесі.<sup>3,9,10</sup> Багато з відомих мутацій *MMUT* були функціонально перевірені за допомогою вищезгаданих аналізів, що дозволило історичну класифікацію як підтипу *mut*<sup>0</sup> (відсутність відповіді на додавання гідроксокобаламіну в аналізі

включення пропіонату) або підтипу *mut<sup>-</sup>* (підвищене включення пропіонату після додавання гідроксокобаламіну до середовища для культивування клітин).<sup>11,12</sup>

У випадку ПА немає жодних доказів того, що ідентифікація основного генного дефекту (у гені *PCCA* або *PCCB*) може керувати лікуванням або прогнозом, оскільки кореляція генотип–фенотип невідома.<sup>13</sup> Однак молекулярно-генетичне підтвердження захворювання є корисним для генетичного консультування та потенційної пренатальної діагностики.

**Рекомендація №3.** Ми пропонуємо молекулярно-генетичне тестування для будь-якого пацієнта з біохімічним діагнозом ММА та ПА з метою підтвердження діагнозу, розподілу на підгрупи (*mut<sup>0</sup>*, *mut<sup>-</sup>*, *cblA*, *cblB*, *cblD-ММА*), генетичного консультування та уможливлення пренатальної діагностики.

**Результат:** рання діагностика.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** слабка.

*Коментар робочої групи:* В Україні проводиться молекулярно-генетичне тестування генів, залучених у відповідні метаболічні шляхи.

### 3.2.4 | Пренатальне тестування

Пренатальна діагностика проводиться переважно шляхом молекулярного аналізу ДНК плода. Біохімічні аналізи при ММА або ПА можна використовувати як альтернативний або додатковий метод у випадках, коли генетичні результати непереконливі або метод недоступний. Пренатальна діагностика ММА може бути виконана шляхом вимірювання ММА у сухій амніотичній рідині,<sup>14</sup> а ПА — шляхом визначення 2-метилцитрату тим самим методом.<sup>15</sup> Поєднання двох окремих методів (біохімічного та генетичного) підвищує достовірність результатів.<sup>16</sup> Ці настанови лише рекомендують спосіб пренатальної діагностики і не розглядають індивідуальні, культурні та етичні цінності та міркування.

**Рекомендація №4.** Ми пропонуємо використовувати генетичне тестування для пренатальної діагностики ММА та ПА.

**Результат:** рання діагностика.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** слабка.

*Коментар робочої групи:* В Україні пренатальна діагностика проводиться шляхом молекулярного аналізу ДНК плода.

### 3.2.5 | Скринінг новонароджених

Пропіонілкарнітин (С3) є біомаркером захворювання, але може відобразити змінні підвищення в контексті скринінгу новонароджених на ММА та ПА. З методологічної точки зору чутливість і специфічність для діагностики ММА та

ПА в сухих плямах крові, отриманих протягом перших днів життя, можна оптимізувати шляхом вимірювання відношення C3/C2, 2-метилцитрату,<sup>17-19</sup> 3-гідроксипропіонату,<sup>20</sup> C3/C0 та C16:1OH/C2<sup>21</sup> і C17,<sup>22</sup> у рамках початкового скринінгу або під час тестування другого рівня.

В останніх дослідженнях було виявлено, що скринінг новонароджених підвищує ймовірність ранньої діагностики пацієнтів з ММА та ПА,<sup>23,24</sup> особливо у випадках захворювання з пізнім початком.<sup>25</sup> Хоча скринінг новонароджених може зменшити неонатальну смертність,<sup>26</sup> він не може запобігти неонатальній метаболічній декомпенсації, можливо, через затримку отримання результату скринінгу новонароджених. Крім того, скринінг новонароджених може не покращити важливі параметри результату, включно з метаболічною стабільністю і розвитком когнітивних функцій.<sup>23,27-30</sup> У країнах, де ММА та ПА не є частиною скринінгу новонароджених, але метод ґрунтується на отриманні повного профілю ацилкарнітинів, негайне «розкриття» профілю у дітей з підозрілими клінічними ознаками і симптомами допомагає уникнути значної затримки встановлення діагнозу.

У 2015 році скринінг новонароджених на ММА та ПА проводився у меншості країн Європейського Союзу (7/27).<sup>31</sup> Оскільки метод скринінгу, включно з підтверджувальним тестуванням, є змінною, а структуровані програми подальшого спостереження, зосереджені на релевантних для пацієнта результатах, часто відсутні, існує потреба в систематичній оцінці програм скринінгу новонароджених на ММА та ПА, щоб сформулювати загальну рекомендацію за чи проти скринінгу новонароджених на ММА та ПА у майбутньому.

***Коментар робочої групи:** В Україні НС здійснюється відповідно до Порядку проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого Наказом МОЗ України №2142 від 01.10.2021 року.*

### **3.3. | Лікування ММА та ПА**

#### **3.3.1 | Початкове лікування**

Рання діагностика і своєчасне лікування грають важливу роль для покращення виживаності та зниження захворюваності пацієнтів з ММА та ПА. З часом виживаність цих пацієнтів покращилася.<sup>23,26,32-35</sup> Найімовірніше, покращення виживаності зумовлене вдосконаленням стратегій лікування та моніторингу пацієнтів. Однак за наявними даними не можна зробити висновок про вплив окремих змінних лікування на виживаність. У пацієнтів з ММА виживаність також залежить від віку початку захворювання та підтипу захворювання; пацієнти з ММА з раннім початком, зокрема пацієнти з *mut<sup>0</sup>* та *cb1B*, піддаються вищому ризику смерті.<sup>33,34</sup>

Як тільки виникає підозра на наявність ММА та ПА, слід розпочати специфічну терапію і направити пацієнта до спеціалізованого центру, оскільки деякі методи лікування та спеціальні знання доступні лише там.<sup>35</sup> Інтенсивна терапія пацієнтів з метаболічною декомпенсацією може знадобитися, якщо

спостерігається тяжкий метаболічний ацидоз з гіперамоніємією та гіперлактатемією чи без них. Специфіка цих методів екстреного лікування, включно з екстракорпоральною детоксикацією, поки не вивчена системно, тому значущість окремих методів лікування для покращення виживаності протягом останніх десятиліть неясна. Група експертів провела активне обговорення наявних даних і розробила принципи, засновані на експертній думці, підходу до лікування (неминучої) гострої метаболічної декомпенсації у пацієнтів з ММА та ПА (рис. 3). Видається доцільним не рекомендувати початкове використання фенілбутирату натрію як поглинача аміаку при ММА та ПА, оскільки воно може призвести до зниження рівня глутаміну, потенційно перешкоджаючи анаплерозу циклу трикарбонових кислот через 2-кетоглутарат.<sup>36</sup> Нещодавно карглумову кислоту було випробувано як компонент стратегії лікування гіперамоніємії при ММА та ПА.<sup>37-39</sup> Хоча препарат добре переносився за відсутності побічних ефектів,<sup>40</sup> потрібне проведення подальших систематичних досліджень, щоб підтвердити його ефективність.<sup>41</sup> Крім того, слід зазначити, що інтенсивне внутрішньовенне введення глюкози може призвести до лактоацидозу, потенційно внаслідок інгібування ферменту піруватдегідрогенази при ММА та ПА.

Неможливо зробити доказові заяви щодо покращення виживаності після трансплантації печінки, оскільки опубліковані дослідження зосереджені на виживаності незабаром після трансплантації, але порівняння довгострокових результатів з пацієнтами, які не перенесли трансплантацію, відсутні. Це стосується трансплантації печінки та нирки і печінково-ниркової трансплантації, де загальна післяопераційна виживаність становить близько 85%.<sup>42-44</sup>

**Рекомендація №5.** Якщо виникає підозра на ММА або ПА, ми пропонуємо негайно розпочати специфічне лікування для покращення виживаності.

**Результат:** виживаність.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** слабка.

### 3.3.2 | Метаболічна стабільність

Термін «метаболічна стабільність» часто використовується в клінічному контексті, але його значення рідко вказується прямо. Для цілей цих настанов ми визначили метаболічну стабільність як відсутність госпіталізації та загострення ознак і симптомів захворювання, особливо метаболічного ацидозу та гіперамоніємії. Відповідно до цього визначення метаболічна стабільність є комплексним терміном, оскільки на неї впливають різні фактори, деякі з яких розглядаються в цьому розділі.

Рівні біохімічних метаболітів, таких як метилмалонова кислота, пропіонілкарнітин та амінокислоти плазми, часто використовуються як сурогатні маркери метаболічної стабільності (див. розділ «Моніторинг» для отримання детальної інформації про частоту вимірювань). Однак наявні дані свідчать про необхідність клінічної оцінки, включно з оглядом медичного

анамнезу та вимірювання простих біохімічних параметрів, таких як кислотно-основний баланс (зниження рН і надлишок основ, збільшення аніонної різниці), кетони в сечі та аміак у плазмі крові при гострому стані, для розрізнення між метаболічною стабільністю і декомпенсацією<sup>45,46</sup> Нещодавно вимірювання фактору росту фібробластів 21 (FGF21) і 2-метилцитрату вказувало на можливість прогнозування розвитку віддалених ускладнень.<sup>47-49</sup>

**Коментар робочої групи:** *Визначення рівня амонію, як основного маркера важкості декомпенсації пацієнта та наростання метаболічного кризу, на момент розробки даної клінічної настанови проводиться лише в окремих медичних установах України та не може використовуватися у рутинній практиці.*

Тригерні явища, що призводять до метаболічної декомпенсації, включають інфекції, що викликають гарячку та катаболізм. Так само тривалі періоди голодування призводять до катаболізму, і їх слід уникати, щоб запобігти метаболічній нестабільності.<sup>50</sup> У таких ситуаціях легкого переміжного захворювання загальною практикою є застосування екстреного ентєрального харчування, що складається з розчину полімерів глюкози (іноді з жировою емульсією), щоб забезпечити достатню кількість енергії та задовольнити підвищені метаболічні потреби. Екстрене харчування слід надавати лише протягом обмеженого часу та за умови належної переносимості, тобто відсутності блювання і діареї. Паралельно припиняють або частково знижують споживання білка (включно із сумішами ВАКП), наприклад, до 50% залежно від вираженості клінічних симптомів. Наведено спрощений огляд залежних від віку схем невідкладного лікування на основі розчину полімерів глюкози (таблиця 4).

**ТАБЛИЦЯ 4.** Схеми невідкладної терапії

Вік (роки)	Концентрація полімерів глюкози (% вуглеводів)	Жирова емульсія (% жиру) <sup>а</sup>	Енергія (ккал на 100 мл з вуглеводів і жиру)
0–1	10	3,5	71,5
1–2	15	5	105
2–9	20	5	125
>10	25	5	145

*Примітка:* кількість розчину полімерів глюкози слід визначати відповідно до загального добового споживання рідини відповідно до віку.

<sup>а</sup>Жирову емульсію можна додати, якщо очікується, що вона буде добре переноситися.

**Коментарі робочої групи:** *В класичній схемі лікування метаболічної декомпенсації при ММА та ПА пацієнту застосовують режим безбілкового харчування протягом 24 /48 годин з поступовим розширенням кількості загального білка в раціоні протягом наступних 7 днів.*

Для лікування метаболічної декомпенсації при ММА та ПА пацієнту застосовують режим безбілкового або обмеженого білкового харчування (з обмеженням добової норми білку за віком на 50%) протягом 24/48 годин (але не більше 48 годин!!!) з поступовим розширенням кількості загального білку в раціоні протягом наступних 7 діб. Пацієнту вводиться режим екстреного перорального/ентерального/парентерального харчування з дотацією розчину полімерів глюкози (іноді з жирною емульсією), щоб забезпечити достатню кількість енергії та задовольнити підвищені метаболічні потреби.

Загальний добовий калораж має відповідати віку та вазі дитини із подальшим збільшенням його до 120-150% від належного. Введення та подальше розширення частки загального білка в раціоні дитини проводиться протягом наступних 7 діб. Цільовий рівень загального білку на 7 добу після ініціації лікування – 1,5-1,8 г/кг/добу та залежить від стану дитини.

*Джерело: Nutrition support protocols.- Phyllis B. Acosta, Steven Yannicelli*

Члени робочої групи вважають за доцільне розробити окремий алгоритм надання невідкладної медичної допомоги пацієнтам із ММА/ПА (додаток б).

Так само загальна анестезія вимагає особливих міркувань для гарантії належного енергозабезпечення та метаболічної стабільності (рис. 4). Оскільки вакцинація не викликає декомпенсацію сама по собі, що спостерігається при порушеннях циклу сечовини,<sup>51</sup> пацієнтам з ММА та ПА рекомендується дотримуватися плану регулярної вакцинації. У кількох випадках ММА та ПА без метаболічної декомпенсації повідомлялося про вагітність.<sup>52-54</sup>

**Коментар робочої групи:** У випадку потреби у проведенні планового або екстреного хірургічного втручання важливо пам'ятати, що тривале голодування протипоказане для пацієнта. У випадку необхідності тривалого голодування, (підготовка до оперативного втручання, для окремих інструментальних обстежень) обов'язково проводиться інфузійна підтримка, дотація препаратів карнітину відповідно до алгоритму надання невідкладної допомоги пацієнтам із ММА/ПА.

**Заборонено:** вальпроєва кислота. **Терапія кортикостероїдами:** при необхідності проведення терапії перевагу надавати препаратам гідрокортизону. Для пацієнтів з ПА: остерігатися препаратів, що викликають подовження інтервалу QT.

**Джерело:** [https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2023/04/27/en\\_cu\\_a0\\_mai-2022\\_sc\\_jdc.pdf](https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2023/04/27/en_cu_a0_mai-2022_sc_jdc.pdf)

Загалом незрозуміло, чи є патологією витрата енергії в стані спокою при ММА та ПА.<sup>55-58</sup> Переконливі дані відсутні, але можна припустити, що після метаболічного інсульту з подальшим зниженням рухливості енергетичні потреби пацієнтів з ММА та ПА можуть знизитися. Впровадження годування через зонд може забезпечити належне харчування та споживання енергії у деяких пацієнтів з ММА та ПА.<sup>59,60</sup>

Крім того, необхідно буде визначити вплив перспективних методів лікування, таких як мРНК-терапія або інші методи генної терапії, на метаболічну стабільність та інші параметри результату.<sup>61-65</sup>

**Рекомендація №6.** Ми рекомендуємо уникати катаболічного метаболізму у пацієнтів з ММА та ПА, щоб покращити метаболічну стабільність.

**Результат:** метаболічна стабільність.

**Якість доказів:** помірні.

**Сила рекомендації:** настійна (обґрунтована медичними знаннями, заснованими на досвіді).

Інші дієтичні аспекти також описані в розділі про нормальний ріст. Загалом, дієта з низьким вмістом природного білка спрямована на зменшення кількості молекул-попередників, що потрапляють у дефектний шлях при ММА та ПА. Поточна практика дієтотерапії для пацієнтів з ММА та ПА спрямована як на метаболічну стабільність, так і на нормальний ріст. Вона ґрунтується на належному забезпеченні енергією, уникненні тривалого голодування та зниженому споживанні амінокислот-попередників (метіоніну, треоніну, валіну, ізолейцину), що забезпечує дієта з обмеженням природного білка, а також достатньому для вікової групи споживанні вітамінів, мінералів, мікроелементів та незамінних жирних кислот. Кількість природного білка необхідно оцінювати індивідуально і враховувати результати клінічного та біохімічного моніторингу. Грудне вигодовування можливе з урахуванням загального вмісту споживання природного білка. Однак даних для визначення детальної стратегії дієтотерапії при ММА та ПА, заснованої на доказах, недостатньо.

**Коментарі робочої групи:** Крім обмеження кількості природного білку в довготривалій терапії пацієнтам пропонуються спеціалізовані лікувальні суміші з низьким вмістом амінокислот ізолейцину, метіоніну, триптофану, валіну, а також жирних кислот з непарним ланцюгом та довголанцюгових ненасичених жирних кислот. Потреба в спеціалізованих лікувальних сумішах розраховується індивідуально.

Базова потреба у жирах, вуглеводах та енергетичні потреби розраховуються відповідно до стандартів норм харчування дітей та підлітків відповідно до віку, ваги та статі, та регламентується наказом МОЗ України №1073 від 03.09.2017 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії»

Розрахунок потреби у загальному білку здійснюється з огляду на індивідуальну переносимість, та завжди включає в себе суму потреби у природному білку (з підрахунком амінокислот ізолейцину, метіоніну, триптофану та валіну), та білків спеціалізованої лікувальної суміші. Енергетична потреба складає 100-120% базової потреби за віком, вагою та статтю.



*Джерело - Nutrition support protocols: Phyllis B. Acosta, Steven Yannicelli, 2001.*

**Рекомендація №7.** Для покращення метаболічної стабільності ми пропонуємо дієту з низьким вмістом природного білка, враховуючи загальну потребу в білку відповідно до віку.

**Результат:** метаболічна стабільність.

**Якість доказів:** низька.

**Сила рекомендації:** слабка.

Описані нижче спеціальні препарати також використовуються для сприяння метаболічній стабільності. Левокарнітин (зазвичай у дозі 100 мг/кг/доба) використовується з метою відновлення знижених чи нормальних рівнів карнітину та КоА у пацієнтів з ММА та ПА, при цьому враховується його здатність зв'язувати та виводити молекули пропіоніл-КоА, які вважаються відповідальними за деякі токсичні ефекти метаболітів при ММА та ПА.<sup>66</sup> Щонайменше у пацієнтів з ПА левокарнітин може покращити метаболічну стабільність і допомогти уникнути гіперамоніємічних кризів.<sup>36</sup> Левокарнітин вважається препаратом, який добре переноситься і має незначну кількість побічних ефектів. У нещодавньому дослідженні за участю пацієнтів з ММА та ПП, які приймали левокарнітин, спостерігалися підвищені рівні триметиламін-N-оксиду в плазмі. Чи пов'язане це спостереження з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ММА та ПА, які приймають левокарнітин, ще належить визначити.<sup>67</sup>

**Коментар робочої групи:** На період метаболічної декомпенсації обов'язковою є збільшення дози препаратів левокарнітину удвічі (з розрахунку 200 мг/кг/добу). Препарат вводиться оральним, ентеральним або парентеральним методом.

*Джерела:*

[https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-MMA-v4\\_141428\\_09092016.pdf](https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-MMA-v4_141428_09092016.pdf)

[https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2023/04/27/en\\_cu\\_ao\\_mai-2022\\_sc\\_jdc.pdf](https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2023/04/27/en_cu_ao_mai-2022_sc_jdc.pdf)

Метронідазол (у дозі від 10 до 20 мг/кг/доба за два-три прийоми) був компонентом стандартної схеми довгострокового лікування, метою якого було зменшення утворення бактеріального пропіонату в кишечнику, незважаючи на низьку якість доказів користі. Немає жодних доказів того, що нейропатія є притаманним довгостроковим ускладненням ММА або ПА, але під час лікування метронідазолом у пацієнтів з ПА спостерігалася периферична нейропатія,<sup>68</sup> а метронідазол є відомою причиною периферичної нейропатії.<sup>69,70</sup> Інші побічні ефекти включають подовження інтервалу QTc і панкреатит, тому слід з обережністю призначати метронідазол пацієнтам з ММА та ПА. Якщо

метронідазол погано переноситься, застосовуються альтернативні антибіотики, наприклад, амоксицилін або котримоксазол.

**Коментар робочої групи:** відповідно до стандартів надання невідкладної медичної допомоги дітям із ММА/ПА, препарати метронідазолу використовуються у першій лінії терапії з метою зменшення утворення бактеріального пропіонату в кишечнику. Рішення щодо призначення препаратів метронідазолу курсами в якості стандартної схеми довгострокового лікування ММА/ПА приймається індивідуально з огляду на динаміку лікування, вираженість відповіді на базову терапію, потенційні ризики ускладнень з можливістю їх моніторингу.

Джерело: *Nutrition support protocols: Phyllis B. Acosta, Steven Yannicelli, 2001.*

[https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-MMA-v4\\_141428\\_09092016.pdf](https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-MMA-v4_141428_09092016.pdf)

[https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2023/04/27/en\\_cu\\_ao\\_mai-2022\\_sc\\_jdc.pdf](https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2023/04/27/en_cu_ao_mai-2022_sc_jdc.pdf)

Питання, чи може карглумова кислота постійно зменшувати кількість епізодів метаболічної декомпенсації, потребує подальшого вивчення.<sup>71</sup> Було здійснено спроби анаплевротично підтримувати функцію циклу Кребса шляхом застосування цитрату, що призвело до зменшення частоти госпіталізації у трьох пацієнтів з ПА.<sup>72</sup>

**Коментар робочої групи:** станом на 01.11.2023 року лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою карглумова кислота в Україні не зареєстровано.

**Рекомендація №8.** Ми пропонуємо застосування добавок левокарнітину для покращення метаболічної стабільності.

**Результат:** метаболічна стабільність.

**Якість доказів:** низька.

**Сила рекомендації:** слабка.

Деякі пацієнти з ММА очевидно отримують користь від парентерального лікування кобаламіном. У пацієнтів з *cb1A* результати здебільшого покращуються, а також і у третині пацієнтів з *cb1B* було описано відповідь на лікування.<sup>73</sup> Серед пацієнтів з дефіцитом ММУТ підгрупа *mut-* з більшою ймовірністю отримає користь від ін'єкцій кобаламіну,<sup>33</sup> хоча чіткі докази відповіді на кобаламін у пацієнтів з *mut-* відсутні. Ідеальним способом застосування є внутрішньом'язове введення, а гідроксокобаламін є кращою формою кобаламіну. Раніше було запропоновано протокол для оцінки біохімічної чутливості:

(а) Пацієнт має бути метаболічно стабільним на тлі відсутності недавніх змін у лікуванні.

(б) Пацієнт має припинити застосування гідроксокобаламіну щонайменше за 1 місяць до обстеження.

(в) Зберіть принаймні три вихідні зразки сечі або плазми (використовуйте ту саму біологічну рідину) у різні дні для вимірювання метилмалонової кислоти.

(г) Введіть 1 мг гідроксокобаламіну внутрішньом'язово протягом трьох днів поспіль.

(д) Збирайте зразки сечі або плазми протягом 10 днів через день.

(е) Середнє зниження концентрації метилмалонової кислоти в сечі або плазмі на >50% вважається значною відповіддю. Подібне ко-факторне лікування біотином не рекомендується для пацієнтів з ПА, оскільки досі не було описано пацієнтів, які дали відповідь на таке лікування.

*Коментар робочої групи: станом на 01.11.2023 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою гідроксокобаламін в Україні не зареєстровано.*

**Рекомендація №9.** Ми рекомендуємо оцінювати відповідь на парентеральне введення вітаміну В12 у кожного пацієнта з підозрою на ММА.  
**Результат:** метаболічна стабільність.  
**Якість доказів:** помірна.  
**Сила рекомендації:** настійна (обґрунтована базовими біохімічними знаннями).

Трансплантація печінки при ММА або ПА та комбінована печінково-ниркова трансплантація, а також трансплантація нирки при ММА була виконана у кількох пацієнтів для покращення результату захворювання. Незважаючи на велику кількість пацієнтів, які перенесли трансплантацію, складно дати детальні рекомендації на цю тему. Відсутність детальних подальших досліджень і даних природного перебігу зумовлює недостатність доказів для багатьох відповідних параметрів результату. Для цілей цих настанов ми розглянули всі статті, виявлені в результаті пошуку літератури, щодо пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів. Ми ідентифікували майже 300 пацієнтів з ММА та ПА, більшість із яких мали ММА, які перенесли трансплантацію печінки, а також меншу кількість пацієнтів з ПА, які перенесли ту саму процедуру. Схоже, що пацієнти ММА все частіше проходять комбіновану трансплантацію печінки та нирки. Yap et al нещодавно виконали подібний аналіз, дійшовши висновку, що процедури трансплантації у пацієнтів з ММА та ПА мають потенційну користь, а також супутні ризики.<sup>74</sup> Ми пропонуємо розглянути блок-схему ведення пацієнтів з ММА та ПА, які отримують загальну анестезію, наведену на рис. 4, під час виконання будь-якої процедури трансплантації.

Після трансплантації печінки та/або нирки кількість епізодів метаболічної декомпенсації зменшується, а деякі автори повідомляють про скорочення тривалості госпіталізації під час переміжного захворювання.<sup>42,54,75-103</sup> Крім того, після трансплантації спостерігається покращення з точки зору біохімічних

маркерів (C3, відношення C3/C2, метилмалонова кислота, 2-метилцитрат, FGF21).<sup>47,49,75,98,104</sup> Однак після трансплантації у пацієнтів з ММА та ПА все ще може виникнути гостра метаболічна декомпенсація, а деякі з цих епізодів декомпенсації можуть стати летальними.<sup>47,102,104-109</sup> Тому будь-який пацієнт з ММА або ПА, якому було проведено трансплантацію, потребує подальшого спостереження з боку фахівця з питань метаболізму, а також регулярного метаболічного моніторингу.<sup>110</sup> Слід уникати трансплантації органів у пацієнтів з гострою метаболічною декомпенсацією, оскільки сама процедура може спричинити подальшу декомпенсацію.<sup>111</sup>

Пацієнтам з ММА та ПА, які перенесли трансплантацію, після процедури призначали такі заходи, як нормалізація дієти,<sup>42,84,89,90,93,94,103,104,112-115</sup> зменшення чи збільшення споживання білка<sup>75,76,78,80,83,88,91,96-98,100,102,116-118</sup> або продовження дієтичних обмежень<sup>85,87,119</sup>. Як послаблення, так і продовження дієти призводили до метаболічної стабільності без гострої декомпенсації.<sup>89,103</sup> Під час продовження дієти з постійним обмеженням білка деякі інші пацієнти, які перенесли трансплантацію, мали метаболічний ацидоз.<sup>86,102</sup> Необхідне проведення подальших досліджень, щоб визначити, чи потрібне продовження обмеження дієти після трансплантації. До отримання переконливіших даних доцільним є подальший догляд з боку фахівця з питань метаболізму, включно з біохімічним моніторингом і регулярним переглядом дієти, а також продовженням застосування левокарнітину.

Слід зазначити, що група з розробки настанов не включала хірургів-трансплантологів, тому наявні дані розглядалися з точки зору метаболічних лікарів. Група пропонує розглянути можливість трансплантації печінки для пацієнтів з ММА та ПА або комбінованої печінково-ниркової трансплантації для пацієнтів з ММА, які страждають від частих епізодів метаболічної декомпенсації, оскільки найбільш вираженим ефектом трансплантації є покращення метаболічної стабільності.

**Рекомендація №10.** Ми пропонуємо розглянути можливість трансплантації печінки при ММА та ПА, а також комбінованої печінково-ниркової трансплантації при ММА для покращення метаболічної стабільності.

**Результат:** метаболічна стабільність.

**Якість доказів:** низька.

**Сила рекомендації:** слабка.

### 3.4. | Віддалені ускладнення ММА та ПА

Зі збільшенням виживаності віддалені ускладнення стають більш очевидними, включно із досі невідомими захворюваннями, такими як новоутворення в печінці, а саме гепатобластомою та гепатоцелюлярною карциномою.<sup>120</sup> Важливо визнати, що, незважаючи на покращення виживаності, метаболічна декомпенсація все ще залишається основною причиною смертності,<sup>34</sup> а синдром подовження інтервалу QT або кардіоміопатія можуть

спричинити раптову смерть.<sup>13,121,122</sup> Нижче наведено детальні рекомендації відповідно до конкретних параметрів результату.

### 3.4.1 | Неврологічні ускладнення

ММА та ПА асоціюються з низкою неврологічних проблем. Через складну природу їх розділили на окремі розділи відповідно до параметрів результату: розвиток когнітивних функцій, метаболічний інсульт, епілепсія, а також порушення зору та слуху.

У той час як деякі пацієнти після трансплантації органів досягають стабілізації і навіть покращення неврологічних симптомів,<sup>80,88,98,99,117</sup> інші пацієнти все ще знаходяться в групі ризику розвитку неврологічних ускладнень. Розвиток когнітивних функцій часто залишається стабільним або покращується після трансплантації печінки та печінково-ниркової трансплантації при ММА, а також трансплантації печінки при ПА,<sup>44,80,81,86,87,92,97,104,105,115,123,124</sup> але в одного пацієнта з ПА після трансплантації печінки спостерігалось погіршення когнітивних функцій.<sup>86</sup> Однак наявні дані щодо обох захворювань здебільшого не містять структурованої оцінки результату, пов'язаного із розвитком нервової системи. Після трансплантації печінки, нирки та комбінованої печінково-ниркової трансплантації при ММА і трансплантації печінки при ПА у 25% пацієнтів спостерігалися нові неврологічні ускладнення, деякі з яких були серйозними. Вони включали початок нападів, метаболічний інсульт,<sup>42,113</sup> синдром Лея,<sup>44</sup> погіршення зору та вогнищеву лейкоенцефалопатію,<sup>125</sup> генералізовану моторну нейропатію<sup>85</sup> і загальне неврологічне погіршення<sup>116</sup> у пацієнтів з ММА, та метаболічний інсульт,<sup>86,104</sup> епілепсію<sup>86</sup> і мезіальний скроневий склероз<sup>126</sup> у пацієнтів з ПА.

#### *Розвиток когнітивних функцій і психіатричні ускладнення*

Такі обмеження, як відсутність досліджень природного перебігу захворювання з точки зору результатів у конкретних доменах і лонгітюдних траєкторій розвитку, різні часові точки оцінки, різноманітність популяцій пацієнтів, використання нестандартизованих змінних тестових батарей і граничних значень для нормального розвитку, ускладнюють оцінку віддалених когнітивних та психіатричних результатів ММА та ПА.

У пацієнтів з ММА відсутність відповіді на кобаламін, ранній початок захворювання, наявність гіперамоніємії або нападів на початку та підтип *mut<sup>0</sup>* асоціюються з більш серйозним погіршенням когнітивних функцій, тоді як селективний дефіцит швидкості обробки спостерігається в усіх пацієнтів.<sup>33,127</sup> Крім того, до 20% пацієнтів з ММА мають нейропсихіатричні проблеми.<sup>128,129</sup> Інші дані вказують на негативний вплив кількості епізодів метаболічної декомпенсації на когнітивні результати, що дозволяє припустити, що покращення метаболічної стабільності може полегшити когнітивні проблеми.<sup>130</sup>

З іншого боку, ПА зазвичай асоціюється з когнітивними порушеннями, які в більшості досліджень перевищують 50% оцінюваної популяції пацієнтів.<sup>28,32,131-133</sup> Крім того, описано розлади аутистичного спектру, тривожність та гострі психотичні епізоди.<sup>134-139</sup> Наявні дані свідчать про те, що раннє втручання та лікування незначною мірою впливають на когнітивний результат при ПА.<sup>23</sup>

**Рекомендація №11.** Ми пропонуємо відповідне віку стандартизоване тестування розвитку, когнітивне та поведінкове тестування, оскільки затримка розвитку, порушення інтелектуального розвитку та/або девіантна поведінка є відомими ускладненнями ММА та ПА.

**Результат:** розвиток когнітивних функцій.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** слабка.

### *Метаболічний інсульт*

Термін «метаболічний інсульт» означає гострий початок центрального неврологічного дефіциту, часто пов'язаного з декомпенсацією основного вродженого порушення метаболізму, який не можна пояснити гіпоксемією або судинною недостатністю.<sup>140</sup> Метаболічні інсульти, зокрема в області базальних гангліїв, були зареєстровані як у пацієнтів з ММА, так і у пацієнтів з ПА.<sup>28,126,141-145</sup> Вони часто виникають під час епізоду метаболічної декомпенсації або незабаром після нього. Було опубліковано кілька випадків метаболічного інсульту без метаболічної декомпенсації у пацієнтів з ПА.<sup>143,146-150</sup> Магнітно-резонансна томографія (МРТ) може бути корисною для діагностики метаболічного інсульту і має проводитися на основі клінічної картини та обстеження.<sup>151-153</sup> В одному дослідженні точно охарактеризували інфаркти блідої кулі та розробили метод класифікації для систематичної оцінки об'єму ураження.<sup>154</sup> При ММА та ПА часто виникають рухові розлади, які можуть бути наслідком метаболічного інсульту.<sup>33,131,155</sup>

Дані, що обґрунтовують специфічне лікування метаболічного інсульту, відсутні. Тому слід застосовувати стандартні стратегії симптоматичного лікування інсульту на додаток до лікування гострої метаболічної декомпенсації. Як описано вище стосовно метаболічної стабільності, трансплантація печінки може покращити метаболічну стабільність і часто призводить до відсутності метаболічної декомпенсації,<sup>101</sup> але не може запобігти метаболічним інсультам.<sup>113</sup> У деяких пацієнтів результати МРТ головного мозку покращилися після трансплантації<sup>87</sup>, тоді як у інших спостерігалися нові патології на МРТ без явного метаболічного інсульту.<sup>102</sup>

**Рекомендація №12.** Ми наполегливо рекомендуємо обстеження, стандартне для випадків метаболічного інсульту, якщо пацієнти з ММА або ПА мають симптоми, що вказують на інсультоподібний епізод.

**Результат:** метаболічний інсульт.

**Якість доказів:** висока.

**Сила рекомендації:** дуже настійна.

### *Епілепсія*

Епілепсія є поширеним ускладненням ММА (зареєстрована поширеність 23%–43%)<sup>33,155</sup> та ПА (зареєстрована поширеність 25%–59%).<sup>133,143,145,156,157</sup> У

кількох випадках ПА повідомлялося навіть про напади як наявний симптом захворювання до встановлення діагнозу.<sup>143,146,148</sup>

Немає достатніх даних, щоб рекомендувати певну частоту проведення електроенцефалографії за відсутності клінічних симптомів нападів. Дані на користь зміни стандартних процедур і схем лікування епілепсії у пацієнтів з ММА та ПА відсутні. Зокрема, за наявності будь-яких вогнищевих неврологічних симптомів або клінічно підозрюваних нападів слід виконати електроенцефалографію та розпочати відповідне лікування протиепілептичними препаратами. Необхідна обережність при застосуванні вальпроєвої кислоти, оскільки вона може знизити концентрацію левокарнітину шляхом екскреції вальпроїлкарнітину.<sup>158</sup>

**Рекомендація №13.** Ми наполегливо рекомендуємо контролювати симптоми епілепсії у пацієнтів з ММА та ПА, оскільки напади є поширеним ускладненням при ММА та ПА.

**Результат:** епілепсія.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** дуже настійна.

#### *Зір та слух*

Нейропатія зорового нерву є одним з довгострокових неврологічних ускладнень як ММА,<sup>159-162</sup> так і ПА,<sup>13,28,159,163,164</sup> що виникають у грудному віці або пізніше під час перебігу захворювання, вражаючи приблизно 25% пацієнтів. Початок нейропатії зорового нерва може бути прихованим і субклінічним або гострим.<sup>165,166</sup>

Сенсоневральна втрата слуху менш поширена, але про неї повідомлялося в кількох випадках пацієнтів з ММА та ПА.<sup>23,28,122,162,163</sup>

Наразі відсутні біомаркери або клінічні ознаки, які б дозволили передбачити, у яких пацієнтів може розвинутися порушення зору або слуху. Незважаючи на деякі цікаві патофізіологічні аспекти, які переважно включають мітохондріальну дисфункцію<sup>122</sup> або вплив на калієві канали у випадку сенсоневральної глухоти,<sup>167</sup> наразі не можна рекомендувати специфічне лікування цих ускладнень.

**Рекомендація №14.** Ми пропонуємо моніторинг функції зору та слуху, оскільки нейропатія зорового нерва та сенсоневральна втрата слуху є відомими ускладненнями ММА та ПА.

**Результат:** зір та слух.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** слабка.

#### **3.4.2 | Порушення функції нирок**

Порушення функції нирок є добре відомим довгостроковим ускладненням при ММА і рідше виникає при ПА.<sup>32,34,122,156,162,168-172</sup> Розвиток дисфункції нирок

пов'язаний із молекулярним підтипом: пацієнти з *mut<sup>0</sup>* зазнають цього ускладнення раніше, ніж пацієнти з *cblB*, а пацієнти з *cblA* та *mut<sup>-</sup>* — навіть пізніше.<sup>32,33,122,173</sup> Незважаючи на ці відмінності, вважається, що всі пацієнти з ізольованою ММА піддаються ризику розвитку ниркової недостатності при тривалому перебігу захворювання.<sup>174</sup> Хоча про захворювання нирок при ПА повідомляється лише в поодиноких випадках, воно може бути тяжким і навіть вимагати трансплантації дисфункційного органу.<sup>169</sup>

У той час як точні патомеханізми залишаються нев'ясненими, два патологічних кореляти в нирках пацієнтів з ММА були описані як тубулоінтерстиціальний нефрит і нирковий тубулярний ацидоз.<sup>175-179</sup> Ключову роль у цих патомеханізмах відіграє мітохондріальне порушення.<sup>122,180,181</sup>

Ріст нирки визначається висотою і негативно корелює з концентраціями цистатину С та метилмалонової кислоти у сироватці крові.<sup>182</sup> Швидку клубочкову фільтрацію (ШКФ) точніше розраховують за допомогою цистатину С замість традиційного креатиніну, тому що він не залежить від м'язової маси.<sup>4,182</sup> Оскільки вимірювання ШКФ є складною процедурою і часто недоступне, ми пропонуємо використовувати розрахункову ШКФ на основі цистатину С. Регулярний моніторинг артеріального тиску має бути частиною оцінки функції нирок. Хоча рівні FGF21 не корелюють зі станом функції нирок,<sup>48</sup> рівень ліпокаліну-2 в плазмі можна використовувати як біомаркер.<sup>172,180</sup>

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови визначення рівня ліпокаліну-2 в Україні не проводиться.

Дані, які б дозволяли рекомендувати конкретні стратегії лікування порушення функції нирок або ниркової недостатності у пацієнтів з ММА та ПА, відсутні, тому ми пропонуємо дотримуватися стандартних протоколів.

**Рекомендація №15.** Ми наполегливо рекомендуємо контролювати функцію нирок, оскільки хронічне захворювання нирок є ускладненням ММА та ПА.

**Результат:** дисфункція нирок.

**Якість доказів:** висока.

**Сила рекомендації:** дуже настійна.

При ММА комбінована трансплантація печінки та нирки є ефективним методом лікування ниркової недостатності, що забезпечує належне функціонування нирок навіть протягом 10 років після трансплантації.<sup>95,117,118,183,184</sup> Трансплантація нирки покращує незабаром функцію нирок, а в деяких випадках навіть протягом багатьох років (від 1,5 років до 14 років) після процедури,<sup>54,85,88,179</sup> але також повідомлялося про рецидиви нефропатії та ниркової недостатності.<sup>47,185</sup> Після трансплантації печінки деякі пацієнти мали нормальну функцію нирок навіть протягом 15 років після процедури,<sup>119,184</sup> тоді як у інших спостерігалася наявна чи прогресуюча ниркова



недостатність.<sup>94,101,106,116,119</sup> Трансплантація печінки не забезпечує коригування дисфункції нирки.<sup>97</sup>

Був зареєстрований один випадок трансплантації нирки пацієнту з ПА через 17 років після трансплантації печінки.<sup>91</sup>

У контексті трансплантації слід враховувати, що інгібітори кальциневрину можуть спричиняти нефротоксичність, що також спостерігалось у пацієнтів з ММА<sup>96,186</sup> та ПА.<sup>86</sup>

### 3.4.3 | Кардіологічні ускладнення

Кардіоміопатія розвивається у небагатьох пацієнтів з ММА і приблизно у 25% пацієнтів з ПА.<sup>28,34,84,145,162,170,187,188</sup> Кардіоміопатія може проявлятися як ізольована клінічна ознака у раніше безсимптомних осіб.<sup>189,190</sup> Кореляція між виникненням кардіоміопатії та метаболічною стабільністю, тяжкістю фенотипу або залишковою ферментативною активністю відсутня.<sup>84</sup> Кардіоміопатія може швидко прогресувати, що призводить до серцевої недостатності або навіть смерті.<sup>48</sup>

Синдром подовженого інтервалу QT був зареєстрований у 22% і 33% пацієнтів з ПА у двох великих когортах.<sup>28,162</sup> В інших у 10 пацієнтів з ПА спостерігалась навіть вища частота подовження інтервалу QTc (70%) і аритмій (20%).<sup>191</sup> У пацієнтів з ПА подовження інтервалу QTc і шлуночкові аритмії можуть призвести до раптової зупинки серця.<sup>191,192</sup>

Непереконливі докази вказують на те, що застосування високих доз коензиму Q10 може покращити серцеву функцію у пацієнтів з ПА з кардіоміопатією.<sup>193</sup> Окрім цього, недостатньо даних, щоб рекомендувати будь-яке специфічне лікування кардіоміопатії або синдрому подовженого інтервалу QT у пацієнтів з ММА та ПА поза стандартною терапією серцевих захворювань.

Виходячи з вищеописаних серцевих ускладнень, ми пропонуємо використовувати електрокардіографію та ехокардіографію для регулярного моніторингу (таблиця 5).

**Рекомендація №16.** Ми наполегливо рекомендуємо регулярні кардіологічні обстеження, оскільки кардіоміопатія при ММА та ПА та синдром подовженого інтервалу QT при ПА є потенційно небезпечними для життя ускладненнями.

**Результат:** серцеве захворювання.

**Якість доказів:** висока.

**Сила рекомендації:** дуже настійна.

Було отримано кілька повідомлень про стабілізацію або покращення кардіоміопатії після трансплантації печінки.<sup>84,89,91,98,102,114,184,185,194</sup> Однак ці результати врівноважуються дослідженнями, в яких було зареєстровано випадки кардіоміопатії та подовження інтервалу QTc після трансплантації та навіть смерті пацієнтів внаслідок серцевої недостатності.<sup>91,105,188,195</sup> Серцеві ускладнення можуть принаймні частково бути пов'язані із застосуванням лікарських засобів та/або імунодепресантів, що використовуються для післятрансплантаційного лікування, тому необхідно збирати більш систематичні

дані про показники функції серця та використовувани препарати, щоб сформулювати конкретні рекомендації щодо трансплантації органів у контексті серцевого результату при ММА та ПА.

Потенційно трансплантація серця може бути варіантом для пацієнтів з ПА з ізольованою кардіоміопатією.<sup>196</sup>

**ТАБЛИЦЯ 5.** Моніторинг

Діагностика	Частота
<i>Метаболічний контроль</i>	
Плазма: NH <sub>3</sub> , кислотно-основний баланс (аналіз газів крові <sup>a</sup> ), лактат; сеча: кетони	Кожне відвідування клініки
Кількісне визначення амінокислот плазми (3–4 год голодування до взяття зразка)	Кожні 3–6 місяців
Метилмалонова кислота в плазмі (і сечі, за можливості)	Кожні 3–6 місяців
Профіль ацилкарнітинів у сухій крові або плазмі (пропіонілкарнітин і вільний карнітин)	Кожні 3–6 місяців
<i>Дієта і нутритивний статус</i>	
Анамнез харчування	Кожне відвідування клініки
Ріст (маса тіла, довжина або зріст, окружність голови)	Кожне відвідування клініки <sup>b</sup>
Повний клінічний огляд	Кожне відвідування клініки
Альбумін, загальний білок, трансферин	Кожні 6 місяців
Здоров'я кісток (Ca, P, ЛФ, Mg, ПТГ, 25-ОН вітамін D у крові; Ca, P у сечі) <sup>c</sup>	Кожні 12 місяців
Загальний аналіз крові, рівень заліза, фолієва кислота, вітамін B12	Кожні 12 місяців
<i>Віддалені ускладнення</i>	
Неврологічний огляд з оцінкою етапів розвитку	Кожне відвідування клініки
Функція нирок (артеріальний тиск, сироватковий креатинін, електроліти, цистатин С, сечова кислота; втрата електролітів і білка з сечею; ШКФ) <sup>b,г</sup>	Кожні 6 місяців
Функція підшлункової залози (ліпаза, панкреатична амілаза)	Кожні 6 місяців
Оцінка функції серця (ЕКГ)	Кожні 12 місяців
Формальна оцінка розвитку/когнітивних функцій	За наявності клінічних показань
ЕЕГ, церебральна МРТ	За наявності клінічних показань
Офтальмологічний огляд	Кожні 12 місяців

Діагностика	Частота
Формальна перевірка слуху	За наявності клінічних показань

Скорочення: ЛФ — лужна фосфатаза, Са — кальцій, ЕКГ — електрокардіограма, ЕЕГ — електроенцефалограма, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації, Mg — магній, МРТ — магнітно-резонансна томографія, Р — фосфат, ПА — пропіонова ацидемія, ПТГ — паратиреоїдний гормон.

<sup>а</sup>Зразок венозної або капілярної крові.

<sup>а,б</sup>Частіше у немовлят.

<sup>в</sup>Частіше за наявності хронічного захворювання нирок.

<sup>г</sup>ШКФ: кожні 12 місяців, за можливості, або використовувати розрахункову ШКФ на основі цистатину С; при ПА достатньо біохімічного аналізу раз на 12 місяців.

**Коментар робочої групи:** бажано при реєстрації ЕКГ проводити оцінку коригованого інтервалу - QTc. Проведення ехокардіографії з оцінкою глобальної скоротливості міокарда (фракція викиду лівого шлуночка) та розмірів камер серця (з розрахунком кінцево-діастолічного індексу для лівого шлуночка)).

Корисним є моніторинг артеріального тиску при кожному відвідуванні пацієнтом лікувального закладу після трансплантації солідних органів, так як вони є групою високого ризику розвитку артеріальної гіпертензії індукованої препаратами для посттрансплантаційного лікування. Добовий моніторинг артеріального тиску за Холтером може бути корисним для виявлення маскованої гіпертензії, нічної артеріальної гіпертензії, контролю ефективності гіпотензивної терапії. (джерела: 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents, *J Hypertens.* 2016 Oct;34(10):1887-920. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents, *Pediatrics* (2017) 140 (3): e20171904. )

### 3.4.4 | Гематологічні ускладнення

Гематологічні порушення є поширеним явищем при ММА та ПА.<sup>122,162</sup> Часто описують панцитопенію (особливо нейтропенію) на момент первинного обстеження або під час метаболічної декомпенсації, а також при хронічному перебігу захворювання.<sup>13,23,28,148,197-200</sup> Під час гострих епізодів метаболічної декомпенсації може спостерігатися ізольована тромбоцитопенія.<sup>13,23,28,148</sup> Анемія може мати хронічний перебіг і залежати від інших факторів, таких як наявність хронічного захворювання нирок. Інші теоретичні механізми включають оборотний пригнічувальний вплив токсичних метаболітів на функцію кісткового мозку.<sup>198,201</sup>

У пацієнтів з гематологічними патологіями слід виключити дефіцит субстратів для виробництва клітин крові (таких як вітамін В12, фолієва кислота, залізо). Лікування анемії еритропоєтином у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок має відповідати загальним нефрологічним стандартам.

Показання до застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора неясні, оскільки існує дуже обмежений досвід лікування пацієнтів з ММА та ПА.<sup>13</sup>

**Рекомендація №17.** Ми пропонуємо регулярно виконувати загальний аналіз крові під час спостереження та у разі метаболічної декомпенсації, оскільки у пацієнтів з ММА та ПА спостерігаються випадки анемії, нейтропенії та/або тромбоцитопенії.

**Результат:** гематологічні ускладнення.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** слабка.

### 3.4.5 | Здоров'я кісток

Пацієнти з ММА та ПА піддаються ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини та розвитку остеопорозу,<sup>128,202,203</sup> що може посилюватися дисфункцією нирок при ММА. Фактори ризику низької щільності кісткової тканини та остеопорозу у пацієнтів з ММА та ПА можуть включати хронічний ацидоз (спричиняє активацію остеокластів та інгібування остеобластів), порушення функції нирок і недостатнє споживання кальцію, фосфату та вітаміну D. Крім того, існує гіпотеза, що застосування добавок амінокислот може зменшити мінералізацію кісткової тканини, оскільки це збільшує навантаження екстрагованих кислот, що призводить до буферизації протонів у кістковій тканині та посилення її резорбції.<sup>122</sup> Оптимізація споживання кальцію та фосфатів, а також добавок вітаміну D можуть бути корисними для здоров'я кісток.

Час і частота оцінки здоров'я кісток при ММА та ПА повинні визначатися ризиком для кожного окремого пацієнта. Якщо мінеральну щільність кісткової тканини вимірюють за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА) у дітей та підлітків, які ростуть, таке вимірювання слід поєднувати з оцінкою віку кісток (і пубертатного статусу) для правильної інтерпретації результатів. Остеопороз можна діагностувати лише за наявності клінічно значущих переломів в анамнезі, які рідко спостерігаються при ММА та ПА.<sup>204</sup> У пацієнтів з нирковою недостатністю діагноз остеопорозу слід ставити лише за відсутності ниркової остеодистрофії.

Рішення щодо лікування остеопенії або остеопорозу необхідно приймати індивідуально, враховуючи параметри метаболізму кісткової тканини, включно із вторинним гіперпаратиреозом у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Після встановлення діагнозу остеопорозу лікування має здійснюватися відповідно до загальних рекомендацій. Антирезорбтивні препарати (наприклад, бісфосфонати) можуть бути показані пацієнтам, які піддаються підвищеному ризику переломів, з відповідною втратою кісткової маси, що спостерігалася при серійному вимірюванні ДЕРА, незважаючи на оптимізацію нутритивної підтримки. Значущість антирезорбтивних препаратів

для лікування або профілактики остеопорозу у пацієнтів з ММА та ПА не вивчали у систематичних дослідженнях.

**Рекомендація №18.** Враховуючи ризик погіршення стану кісток у пацієнтів із ММА та ПА, ми пропонуємо оцінку стану здоров'я кісток.

**Результат:** здоров'я кісток.

**Якість доказів:** низька.

**Сила рекомендації:** слабка.

### 3.4.6 | Ріст

У пацієнтів з ММА та ПА спостерігаються результати поганого росту (за такими параметрами як маса тіла, лінійне зростання та окружність голови)<sup>122,162,170,173,205,206</sup> з більшою поширеністю при ММА.<sup>122</sup> У новонароджених з ММА, але не з ПА, було відзначено нижчу масу тіла при народженні порівняно зі здоровою контрольною популяцією.<sup>207</sup>

Проблеми росту більш виражені при підтипах *mut<sup>0</sup>* та *cblB*, ніж при підтипах *cblA* та *mut<sup>-</sup>*,<sup>33,58,206</sup> при цьому не повідомляється про відмінності між пацієнтами з раннім і пізнім початком.<sup>207</sup> У пацієнтів з ММА та ПА зазвичай більше страждає лінійне зростання, а не збільшення маси тіла, що може призвести до надмірної ваги та ожиріння.<sup>28,58,59,122,208</sup> Повідомляється про високий відсоток жирової маси у пацієнтів з ММ, особливо з *mut<sup>0</sup>* та *cblB*,<sup>205, 58</sup> і пацієнтів з ПА.<sup>208</sup> Відсутність збільшення маси тіла асоціювалася з інтелектуальною недостатністю та підвищеною смертністю у пацієнтів з ММА, які не дали відповідь на кобаламін.<sup>194</sup> При ММА з часом SD-показник довжини тіла зменшувався у пацієнтів з руховими розладами порівняно з пацієнтами без них.<sup>162</sup> У пацієнтів з ММА, які перенесли трансплантацію печінки, лінійне зростання покращилося, коли обмеження споживання білка зменшувалося, але не ставало необмеженим.<sup>101</sup>

Причини поганого росту вважаються багатофакторними. Зазвичай посиляються на нутритивні причини, такі як надмірне обмеження природного білка,<sup>209-211</sup> недостатнє споживання білка та енергії,<sup>212</sup> використання ВАКП,<sup>203,206,208,213,214</sup> недостатність харчування через труднощі з годуванням<sup>206</sup> та часті госпіталізації, зумовлені метаболічною декомпенсацією, що перешкоджає дотриманню стандартного раціону та споживанню поживних речовин.<sup>215</sup> Хоча загальне споживання енергії не корелює з лінійним зростанням, відношення білка до енергії від 1,5 до 2,9 г білка/100 ккал/доба позитивно корелює з результатами росту у пацієнтів з вродженими порушеннями проміжного метаболізму білка.<sup>208</sup>

Використання ВАКП є стандартною практикою в деяких центрах із варіаціями відсотка загального споживання білка.<sup>33,60,203,209-211,215</sup> Однак ВАКП мають низький вміст валіну та ізолейцину, але високий вміст лейцину, що може призвести до зниження рівнів ізолейцину та валіну в плазмі крові та дефіциту ятрогенних амінокислот, що асоціюється із несприятливими результатами росту.<sup>206</sup> Z-показник висоти позитивно корелює з відношенням природного білка

та енергії та рівнями L-валіну та L-аргініну в плазмі, але негативно пов'язаний з кількістю ВАКП.<sup>214</sup> Отже, ВАКП не повинні замінювати належне забезпечення природним білком, і потреба в ВАКП вимагає подальшого аналізу.<sup>206,208</sup> Загальною практикою є регулярний моніторинг рівня амінокислот у плазмі крові та відповідне коригування раціону харчування.

**Рекомендація №19.** Ми пропонуємо регулярний моніторинг антропометричних показників у пацієнтів з ММА та ПА, оскільки результати росту можуть бути поганими.

**Результат:** нормальний ріст.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** слабка.

Трансплантація органів може мати сприятливий вплив на ріст, але також повідомлялося про стійку затримку росту та навіть зниження швидкості росту.<sup>44,80,81,97,100,102,104,106,118,216</sup> Необхідно визначити фактори, що впливають на ріст після трансплантації.

#### 3.4.7 | Панкреатит

Гострий, рецидивуючий гострий і хронічний панкреатит є можливими віддаленими ускладненнями ММА<sup>32,122,217</sup> та ПА.<sup>13,23,28,122,205,218,219</sup> Панкреатит спостерігався приблизно у 5–10% пацієнтів<sup>13,122,205</sup> і може розвинутися незалежно від метаболічної декомпенсації та метаболічного контролю.<sup>13,194</sup> Докази кореляції панкреатиту зі смертю непереконливі.<sup>32,194</sup>

Як і в осіб без ММА або ПА, клінічна картина панкреатиту варіабельна. Слід зазначити, що панкреатит може протікати без болю в животі, тому може залишитися нерозпізнаним.<sup>220,221</sup>

Немає доказів того, що лікування гострого або хронічного панкреатиту при ММА та ПА має особливі аспекти, відмінні від загальних стандартів лікування панкреатиту. Під час епізоду панкреатиту необхідно підтримувати належне споживання енергії, щоб забезпечити метаболічну стабільність.

**Рекомендація №20.** Ми наполегливо рекомендуємо негайне обстеження на наявність панкреатиту у пацієнтів з ММА та ПА, якщо виникає клінічна підозра, оскільки як гострий, так і хронічний панкреатит є відомими ускладненнями ПА та ММА.

**Результат:** панкреатит.

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** дуже настійна.

### 3.5 | Якість життя, пов'язана зі здоров'ям

ЯЖПЗ та психологічна адаптація є значущими параметрами результату, які слід враховувати при наданні допомоги дітям із хронічними захворюваннями.<sup>222,223</sup> Висока оцінка результату ЯЖПЗ вказує на важливість цього параметра для медичних працівників та експертів, а також представників

пацієнтів. При ММА та ПА питання якості життя майже не розглядалося систематично.<sup>224</sup>

Основний масив даних щодо ЯЖПЗ у пацієнтів з ММА та ПА було екстрапольовано з досліджень комбінованих зразків пацієнтів зі спадковими метаболічними захворюваннями, у яких застосовували універсальні або систематичні універсальні інструменти. Лише в кількох повідомленнях наведено окремі дані щодо ЯЖПЗ у пацієнтів з ПА чи ММА.

ЯЖПЗ оцінили у 13 пацієнтів з ПА з використанням універсального інструменту (опитувальника KINDL), при цьому було виявлено значно нижчу ЯЖПЗ у «психологічному» домені та домені «друзі». Повідомлялося про вищий рівень ЯЖПЗ у домені «школа». Кореляції з параметрами, пов'язаними із захворюванням або сім'єю, або вплив втручань на ЯЖПЗ не досліджувалися.<sup>28</sup>

Батьки 35 пацієнтів з ММА з *mut<sup>p</sup>* або особи, які здійснюють за ними догляд, заповнили універсальну основну версію опитувальника PedsQI, а також проксі-версії модулів трансплантації та впливу на сім'ю. Повідомлялося про нижчі середні показники за основною шкалою PedsQI (порівняно зі здоровими дітьми) і нижчі показники за шкалами трансплантації (порівняно з групами пацієнтів з іншими показаннями до трансплантації печінки). Порівняно з сім'ями дітей з іншими складними хронічними захворюваннями, сім'ї дітей з ММА мали нижчу якість життя. Вільні коментарі свідчать про сприятливий вплив трансплантації печінки на ЯЖПЗ.<sup>225</sup>

Нещодавно Zeltner et al розробили спеціальний опитувальник для оцінки ЯЖПЗ при метаболічних захворюваннях інтоксикаційного типу.<sup>226</sup> На відміну від універсальних інструментів спеціальні інструменти розроблені для конкретних груп захворювань у співпраці з пацієнтами із такими захворюваннями.<sup>227</sup> Спеціальні інструменти краще підходять для виявлення змін у динаміці або змін, пов'язаних з втручаннями.

За можливості ми наполегливо рекомендуємо проводити систематичну оцінку ЯЖПЗ за допомогою стандартизованих інструментів. Ми рекомендуємо обирати універсальні, систематичні універсальні та/або спеціальні інструменти відповідно до питання, яке потрібно розглянути. Хоча існують непереконливі докази того, що пацієнти з ММА та ПА, а також їхні сім'ї зазнають погіршення якості життя, даних, щоб сформулювати рекомендації стосовно заходів для покращення якості життя у пацієнтів з ММА та ПА, недостатньо.

**Рекомендація №21.** Ми рекомендуємо розглядати якість життя, пов'язану зі здоров'ям, як релевантний показник результату при ММА та ПА.

**Результат:** якість життя, пов'язана зі здоров'ям

**Якість доказів:** помірна.

**Сила рекомендації:** настійна.

### 3.6 | Моніторинг

Немає переконливої доказової бази щодо того, коли і які моніторингові дослідження показані пацієнтам з ММА та ПА. Група експертів рекомендує

дещо модифіковану схему моніторингу порівняно з початковими настановами (таблиця 5), яка може керувати клінічним лікуванням, але має бути адаптована до індивідуальних потреб пацієнтів. На додаток до пунктів, представлених у таблиці, ми рекомендуємо регулярно звертатися до метаболічного дієтолога. Повне клінічне обстеження, яке слід проводити під час кожного відвідування пацієнтом клініки, зосереджуючись на серцево-судинній системі та неврологічних аспектах, також має включати оцінку стану шкіри, нігтів і волосся пацієнта як компонент нутритивної оцінки.

#### **4 | ЗАКЛЮЧНІ ЗАУВАЖЕННЯ**

Це оновлення настанов щодо ММА та ПА надає дайджест оцінених клінічно значущих доказів, опублікованих щодо цих розладів. На основі наявних даних група різноманітних фахівців з питань метаболічних захворювань сформулювала 21 рекомендацію. Однак слід зазначити, що учасники переважно мали європейське/середземноморське походження. Для наступного перегляду планується подолати це обмеження і сформувати більш неоднорідну групу. Залишаються значні прогалини в знаннях щодо оптимального ведення пацієнтів із ММА та ПА. Оскільки для дослідження ММА та ПА необхідно більше доказів високої якості, ми продовжуватимемо регулярно аналізувати літературні джерела, щоб дати можливість медичним працівникам, які працюють у цій галузі, приймати обґрунтовані рішення, які не засновані на категоричних експертних знаннях.



## Список літератури

1. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:130. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
3. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):350-360. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0839-4>.
4. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. GeneReviews®: propionic acidemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews((R))*. Seattle, WA; University of Washington, National Center for Biotechnology Information; 1993.
5. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-336. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7308.334>.
6. Levtova A, Waters PJ, Buhas D, et al. Combined malonic and methylmalonic aciduria due to ACSF3 mutations: benign clinical course in an unselected cohort. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):107-116. <https://doi.org/10.1002/jimd.12032>.
7. Heuberger K, Bailey HJ, Burda P, et al. Genetic, structural, and functional analysis of pathogenic variations causing methylmalonyl-CoA epimerase deficiency. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019;1865(6):1265-1272. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.01.021>.
8. Stucki M, Coelho D, Suormala T, Burda P, Fowler B, Baumgartner MR. Molecular mechanisms leading to three different phenotypes in the cblD defect of intracellular cobalamin metabolism. *Hum Mol Genet* 2012;21(6):1410-1418. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr579>.
9. Devi ARR, Naushad SM. Targeted exome sequencing for the identification of complementation groups in methylmalonic aciduria: a south Indian experience. *Clin Biochem* 2017;50(1-2):68-72. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.08.016>.
10. Abdrabo LS, Watkins D, Wang SR, Lafond-Lapalme J, Riviere J-B, Rosenblatt DS. Genome and RNA sequencing in patients with methylmalonic aciduria of unknown cause. *Genet Med* 2019;22:432-436. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0640-9>.
11. Forny P, Froese DS, Suormala T, Yue WW, Baumgartner MR. Functional characterization and categorization of missense mutations that cause methylmalonyl-CoA mutase (MUT) deficiency. *Hum Mutat* 2014;35(12):1449, 10.1002/humu.22633-1458.
12. Forny P, Schnellmann A-S, Buerer C, et al. Molecular genetic characterization of 151 Mut-type methylmalonic aciduria patients and identification of 41 novel mutations in MUT. *Hum Mutat* 2016;37(8):745-754. <https://doi.org/10.1002/humu.23013>.
13. Pena L, Franks J, Chapman KA, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105(1):5-9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.09.022>.
14. Inoue Y, Ohse M. Prenatal diagnosis of methylmalonic aciduria by measuring methylmalonic acid in dried amniotic fluid on filter paper using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2011;400(7):1953-1958. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-4805-x>.
15. Inoue Y, Ohse M, Shinka T, Kuhara T. Prenatal diagnosis of propionic acidemia by measuring methylcitric acid in dried amniotic fluid on filter paper using GC/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008;870(2):160-163. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.02.022>.
16. Morel CF, Watkins D, Scott P, Rinaldo P, Rosenblatt DS. Prenatal diagnosis for methylmalonic acidemia and inborn errors of vitamin B12 metabolism and transport. *Mol Genet Metab* 2005;86(1-2):160-171. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.018>.
17. Al-Dirbashi OY, McIntosh N, Chakraborty P. Quantification of 2-methylcitric acid in dried blood spots improves newborn screening for propionic and methylmalonic acidemias. *J Med Screen* 2017;24(2):58-61. <https://doi.org/10.1177/0969141316645824>.

18. Al Dhahouri N, Langhans C-D, Al Hammadi Z, et al. Quantification of methylcitrate in dried urine spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry for the diagnosis of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin Chim Acta* 2018;487:41-45. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.09.017>.
19. Al-Dirbashi OY, Alfadhel M, Al-Thihli K, et al. Assessment of methylcitrate and methylcitrate to citrate ratio in dried blood spots as biomarkers for inborn errors of propionate metabolism. *Sci Rep* 2019;9(1):12366. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48885-9>.
20. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2007;53(7):1364-1369. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.087775>.
21. Lindner M, Ho S, Kölker S, Abdoh G, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn screening for methylmalonic acidurias— optimization by statistical parameter combination. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):379-385. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0892-z>.
22. Malvagia S, Haynes CA, Grisotto L, et al. Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin Chim Acta* 2015;450:342-348. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.09.012>.
23. Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):41-49. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9419-0>.
24. McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, et al. Comparison of methods of initial ascertainment in 58 cases of propionic acidemia enrolled in the inborn errors of metabolism information system reveals significant differences in time to evaluation and symptoms at presentation. *J Pediatr* 2017;180:200-205. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.050>.
25. Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-353. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9907-8>.
26. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. ‘Classical’ organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2–3):383-389. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0278-z>.
27. Leonard JV, Vijayaraghavan S, Walter JH. The impact of screening for propionic and methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(suppl 1):S21-S24. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1345-1>.
28. Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(6):6. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-6>.
29. Han B, Nie W, Sun M, Liu Y, Cao Z. Clinical presentation, molecular analysis and follow-up of patients with Mut methylmalonic acidemia in Shandong province, China. *Pediatr Neonatol* 2019;61:148-154. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.07.004>.
30. Haijes HA, Molema F, Langeveld M, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020;43(3):424-437. <https://doi.org/10.1002/jimd.12193>.
31. Hörster F, Kölker S, Loeber JG, Cornel MC, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn screening programmes in Europe, arguments and efforts regarding harmonisation: focus on organic acidurias. *JIMD Rep* 2017;32:105-115. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2016\\_537](https://doi.org/10.1007/8904_2016_537).
32. Baulny HO d, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(3): 415-423. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-7056-1>.

33. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62(2): 225-230. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180a0325f>.
34. Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(5):630. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1189-6>.
35. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105(1):16-25. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.09.026>.
36. Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M, Longo N. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2006;88 (2):123-130. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.11.016>.
37. Yap S, Leong HY, Abdul Aziz F, et al. N-Carbamylglutamate is an effective treatment for acute neonatal hyperammonaemia in a patient with methylmalonic aciduria. *Neonatology* 2016;109(4):303-307. <https://doi.org/10.1159/000443630>.
38. Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, et al. Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):97. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0840-4>.
39. Häberle J, Chakrapani A, Ah Mew N, Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidurias: a review of the literature and two case histories. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):219. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0963-7>.
40. Abacan M, Boneh A. Use of carglumic acid in the treatment of hyperammonaemia during metabolic decompensation of patients with propionic aciduria. *Mol Genet Metab* 2013;109 (4):397-401. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.018>.
41. Nashabat M, Obaid A, Al Mutairi F, et al. Evaluation of longterm effectiveness of the use of carglumic acid in patients with propionic acidemia (PA) or methylmalonic acidemia (MMA): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2019;19(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1571-y>.
42. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant* 2005;5(11):2754-2763. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01084.x>.
43. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. *Pediatr Transplant* 2014;18(1):6-15. <https://doi.org/10.1111/petr.12196>.
44. Brassier A, Krug P, Lacaille F, et al. Long-term outcome of methylmalonic aciduria after kidney, liver, or combined liver-kidney transplantation: the French experience. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(2):234-243. <https://doi.org/10.1002/jimd.12174>.
45. Zwickler T, Haege G, Riderer A, et al. Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: which biochemical parameters are discriminative? *J Inherit Metab Dis* 2012;35(5): 797-806. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9426-1>.
46. Zwickler T, Riderer A, Haege G, Hoffmann GF, Kölker S, Burgard P. Usefulness of biochemical parameters in decisionmaking on the start of emergency treatment in patients with propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(1):31-37. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9621-3>.
47. Manoli I, Sysol JR, Epping MW, et al. FGF21 underlies a hormetic response to metabolic stress in methylmalonic acidemia. *JCI Insight* 2018;3(23):e124351. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124351>.
48. Molema F, Jacobs EH, Onkenhout W, Schoonderwoerd GC, Langendonk JG, Williams M. Fibroblast growth factor 21 as a biomarker for long-term complications in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2018;41(6):1179-1187. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0244-6>.
49. Maines E, Catesini G, Boenzi S, et al. Plasma methylcitric acid and its correlations with other disease biomarkers: the impact in the follow up of patients with propionic and methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2020;43:1173-1185.

<https://doi.org/10.1002/jimd.12287>.

50. Thompson GN, Chalmers RA. Increased urinary metabolite excretion during fasting in disorders of propionate metabolism. *Pediatr Res* 1990;27(4 pt 1):413-416. <https://doi.org/10.1203/00006450-199004000-00021>.

51. Morgan TM, Schlegel C, Edwards KM, et al. Vaccines are not associated with metabolic events in children with urea cycle disorders. *Pediatrics* 2011;127(5):e1147-e1153. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1628>.

52. Adeyemi OA, Girish T, Mukhopadhyay S, Olczak SA, Ahmed Z. Methylmalonic acidemia: a rare metabolic disorder in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(8):927-928. <https://doi.org/10.1080/01443610400019070>.

53. Langendonk JG, Roos JCP, Angus L, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(3):419-424. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9389-2>.

54. Lubrano R, Bellelli E, Gentile I, et al. Pregnancy in a methylmalonic acidemia patient with kidney transplantation: a case report. *Am J Transplant* 2013;13(7):1918-1922. <https://doi.org/10.1111/ajt.12282>.

55. Feillet F, Bodamer OA, Dixon MA, Sequeira S, Leonard JV. Resting energy expenditure in disorders of propionate metabolism. *J Pediatr* 2000;136(5):659-663. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.104290>.

56. Thomas JA, Bernstein LE, Greene CL, Koeller DM. Apparent decreased energy requirements in children with organic acidemias: preliminary observations. *J Am Diet Assoc* 2000;100(9):1074-1076. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(00\)00313-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(00)00313-8).

57. van Hagen CC, Carbasius Weber E, van den Hurk TAM, et al. Energy expenditure in patients with propionic and methylmalonic acidemias. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(1):111-112. <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000016678.78134.7d>.

58. Hauser NS, Manoli I, Graf JC, Sloan J, Venditti CP. Variable dietary management of methylmalonic acidemia: metabolic and energetic correlations. *Am J Clin Nutr* 2011;93(1):47-56. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004341>.

59. Daly A, Evans S, Gerrard A, Santra S, Vijay S, MacDonald A. The nutritional intake of patients with organic acidemias on enteral tube feeding: can we do better? *JIMD Rep* 2016;28:29-39. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2015\\_443](https://doi.org/10.1007/8904_2015_443).

60. Pinto A, Evans S, Daly A, et al. Dietary practices in methylmalonic acidemia: a European survey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33(1):147-155. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0277>.

61. Chandler RJ, Venditti CP. Pre-clinical efficacy and dosing of an AAV8 vector expressing human methylmalonyl-CoA mutase in a murine model of methylmalonic acidemia (MMA). *Mol Genet Metab* 2012;107(3):617-619. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.09.019>.

62. Guenzel AJ, Hillestad ML, Matern D, Barry MA. Effects of adeno-associated virus serotype and tissue-specific expression on circulating biomarkers of propionic acidemia. *Hum Gene Ther* 2014;25(9):837-843. <https://doi.org/10.1089/hum.2014.012>.

63. Wong ESY, McIntyre C, Peters HL, Ranieri E, Anson DS, Fletcher JM. Correction of methylmalonic aciduria in vivo using a codon-optimized lentiviral vector. *Hum Gene Ther* 2014;25(6):529-538. <https://doi.org/10.1089/hum.2013.111>.

64. An D, Schneller JL, Frassetto A, et al. Systemic messenger RNA therapy as a treatment for methylmalonic acidemia. *Cell Rep* 2017;21(12):3548-3558. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.081>.

65. Chandler RJ, Venditti CP. Gene therapy for methylmalonic acidemia: past, present, and future. *Hum Gene Ther* 2019;30: 1236-1244. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.113>.

66. Morath MA, Okun JG, Müller IB, et al. Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria—a pathophysiological approach. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(1):35-43. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0571-5>.

67. Miller MJ, Bostwick BL, Kennedy AD, et al. Chronic oral L-Carnitine

supplementation drives marked plasma TMAO elevations in patients with organic acidemias despite dietary meat restrictions. *JIMD Rep* 2016;30:39-44. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2016\\_539](https://doi.org/10.1007/8904_2016_539).

68. Diodato D, Olivieri G, Pro S, et al. Axonal peripheral neuropathy in propionic acidemia: a severe side effect of long-term metronidazole therapy. *Neurology* 2018;91(12):565-567. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006209>.

69. Wilson BT, Strong A, O'Kelly S, Munkley J, Stark Z. Metronidazole toxicity in Cockayne syndrome: a case series. *Pediatrics* 2015;136(3):e706-e708. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0531>.

70. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(3): 319-325. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033>.

71. Burlina A, Cazzorla C, Zanonato E, Viggiano E, Fasan I, Polo G. Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab Rep* 2016;8:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.06.007>.

72. Longo N, Price LB, Gappmaier E, et al. Anaplerotic therapy in propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2017;122(1-2):51-59. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.003>.

73. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983; 308(15):857-861. <https://doi.org/10.1056/NEJM198304143081501>.

74. Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation outcomes in patients with pa or mma: a review of the literature. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):1866-1896. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01305-1>.

75. Schlenzig JS, Poggi-Travert F, Laurent J, et al. Liver transplantation in two cases of propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(4):448-461. <https://doi.org/10.1007/bf00710056>.

76. van 't Hoff WG, Dixon M, Taylor J, et al. Combined liver-kidney transplantation in methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1998;132(6):1043-1044. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70407-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70407-x).

77. Hsui J-Y, Chien Y-H, Chu S-Y, et al. Living-related liver transplantation for methylmalonic acidemia: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44(3):171-173.

78. Huang H-P, Chien Y-H, Huang L-M, et al. Viral infections and prolonged fever after liver transplantation in young children with inborn errors of metabolism. *J Formos Med Assoc* 2005;104(9):623-629.

79. Manzoni D, Spotti A, Carrara B, Gritti P, Sonzogni V. Anaesthesia for liver transplantation in two infants with an organic acidemia. *Pediatr Transplant* 2006;10(5):623-628. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00536.x>.

80. Morioka D, Kasahara M, Horikawa R, Yokoyama S, Fukuda A, Nakagawa A. Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia. *Am J Transplant* 2007;7(12):2782-2787. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01986.x>.

81. Rela M, Battula N, Madanur M, et al. Auxiliary liver transplantation for propionic acidemia: a 10-year follow-up. *Am J Transplant* 2007;7(9):2200-2203. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01899.x>.

82. McGuire PJ, Lim-Melia E, Diaz GA, et al. Combined liver-kidney transplant for the management of methylmalonic aciduria: a case report and review of the literature. *Mol Genet Metab* 2008;93(1):22-29. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.08.119>.

83. Sato S, Kasahara M, Fukuda A, et al. Liver transplantation in a patient with propionic acidemia requiring extra corporeal membrane oxygenation during severe metabolic decompensation. *Pediatr Transplant* 2009;13(6):790-793. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01029.x>.

84. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010;156(1):128-134. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.002>.

85. Clothier JC, Chakrapani A, Preece M-A, et al. Renal transplantation in a boy with methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3):695-700. <https://doi.org/10.1007/s10545->

[011-9303-y.](#)

86. Vara R, Turner C, Mundy H, et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl* 2011;17(6):661-667. <https://doi.org/10.1002/lt.22279>.
87. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, et al. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant* 2012;16(3):230-234. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01607.x>.
88. Brassier A, Boyer O, Valayannopoulos V, et al. Renal transplantation in 4 patients with methylmalonic aciduria: a cell therapy for metabolic disease. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):106-110. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.001>.
89. Arrizza C, Gottardi A d, Foglia E, Baumgartner M, Gautschi M, Nuoffer J-M. Reversal of cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation: a 10-year follow-up. *Transpl Int* 2015;28(12):1447-1450. <https://doi.org/10.1111/tri.12677>.
90. Chan R, Mascarenhas L, Boles RG, Kerkar N, Genyk Y, Venkatramani R. Hepatoblastoma in a patient with methylmalonic aciduria. *Am J Med Genet A* 2015;167A(3):635-638. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36925>.
91. Charbit-Henrion F, Lacaille F, McKiernan P, et al. Early and late complications after liver transplantation for propionic acidemia in children: a two centers study. *Am J Transplant* 2015;15(3):786-791. <https://doi.org/10.1111/ajt.13027>.
92. Niemi A-K, Kim IK, Krueger CE, et al. Treatment of methylmalonic acidemia by liver or combined liver-kidney transplantation. *J Pediatr* 2015;166(6):1455-61.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.051>.
93. Spada M, Calvo PL, Brunati A, et al. Early liver transplantation for neonatal-onset methylmalonic acidemia. *Pediatrics* 2015;136(1):e252-e256. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0175>.
94. Spada M, Calvo PL, Brunati A, et al. Liver transplantation in severe methylmalonic acidemia: the sooner, the better. *J Pediatr* 2015;167(5):1173. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.022>.
95. Duclaux-Loras R, Bacchetta J, Berthiller J, et al. Pediatric combined liver-kidney transplantation: a single-center experience of 18 cases. *Pediatr Nephrol* 2016;31(9):1517-1529. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3324-6>.
96. Khanna A, Gish R, Winter SC, Nyhan WL, Barshop BA. Successful domino liver transplantation from a patient with methylmalonic acidemia. *JIMD Rep* 2016;25:87-94. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2015\\_480](https://doi.org/10.1007/8904_2015_480).
97. Sakamoto R, Nakamura K, Kido J, et al. Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. *Pediatr Transplant* 2016;20(8):1081-1086. <https://doi.org/10.1111/ptr.12804>.
98. Silva HM, Nassogne MC, Smets F, et al. Liver transplantation for propionic acidemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):e73-e76. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000626>.
99. Quintero J, Molera C, Juamperez J, et al. The role of liver transplantation in propionic acidemia. *Liver Transpl* 2018;24(12):1736-1745. <https://doi.org/10.1002/lt.25344>.
100. Celik N, Squires JE, Soltys K, et al. Domino liver transplantation for select metabolic disorders: expanding the living donor pool. *JIMD Rep* 2019;48(1):83-89. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12053>.
101. Jiang Y-Z, Sun L-Y. The value of liver transplantation for methylmalonic acidemia. *Front Pediatr* 2019;7:87. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00087>.
102. Pillai NR, Stroup BM, Poliner A, et al. Liver transplantation in propionic and methylmalonic acidemia: a single center study with literature review. *Mol Genet Metab* 2019;128(4):431-443. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.001>.
103. Porta F, Romagnoli R, Busso M, Tandoi F, Spada M. Differential intraoperative effect of liver transplant in different inborn errors of metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69(2):160-162. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002354>.

104. Yorifuji T, Kawai M, Mamada M, et al. Living-donor liver transplantation for propionic acidaemia. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(2):205-210. <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000028778.54210.13>.
105. Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, et al. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: a comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2006;10(7):773-781. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00569.x>.
106. Kaplan P, Ficicioglu C, Mazur AT, Palmieri MJ, Berry GT. Liver transplantation is not curative for methylmalonic acidopathy caused by methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *Mol Genet Metab* 2006;88(4):322-326. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.04.003>.
107. Kasahara M, Horikawa R, Tagawa M, et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature. *Pediatr Transplant* 2006;10(8):943-947. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00585.x>.
108. Kamei K, Ito S, Shigeta T, et al. Preoperative dialysis for liver transplantation in methylmalonic acidemia. *Ther Apher Dial* 2011;15(5):488-492. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.00974.x>.
109. Rammohan A, Gunasekaran V, Reddy MS, Rela M. The role of liver transplantation in propionic acidemia. *Liver Transpl* 2019;25(1):176-177. <https://doi.org/10.1002/lt.25373>.
110. Sloan JL, Manoli I, Venditti CP. Liver or combined liver-kidney transplantation for patients with isolated methylmalonic acidemia: who and when? *J Pediatr* 2015;166(6):1346-1350. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.026>.
111. Baba C, Kasahara M, Kogure Y, et al. Perioperative management of living-donor liver transplantation for methylmalonic acidemia. *Paediatr Anaesth* 2016;26(7):694-702. <https://doi.org/10.1111/pan.12930>.
112. Saudubray JM, Touati G, Delonlay P, et al. Liver transplantation in propionic acidaemia. *Eur J Pediatr* 1999;158(suppl 2): S65-S69. <https://doi.org/10.1007/pl00014325>.
113. Chakrapani A, Sivakumar P, McKiernan PJ, Leonard JV. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr* 2002;140(2):261-263. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.121698>.
114. Ameloot K, Vlasselaers D, Dupont M, et al. Left ventricular assist device as bridge to liver transplantation in a patient with propionic acidemia and cardiogenic shock. *J Pediatr* 2011;158(5):866-867. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.12.031>.
115. Shanmugam NP, Valamparampil JJ, Reddy MS, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for monogenic metabolic liver diseases: single-centre experience. *JIMD Rep* 2019;45:29-36. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2018\\_137](https://doi.org/10.1007/8904_2018_137).
116. Nyhan WL, Gargus JJ, Boyle K, Selby R, Koch R. Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. *Eur J Pediatr* 2002;161(7):377-379. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-0970-4>.
117. Nagarajan S, Enns GM, Millan MT, Winter S, Sarwal MM. Management of methylmalonic acidaemia by combined liver-kidney transplantation. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(4):517-524. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0517-8>.
118. Imbard A, Garcia Segarra N, Tardieu M, et al. Long-term liver disease in methylmalonic and propionic acidemias. *Mol Genet Metab* 2018;123(4):433-440. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.01.009>.
119. Noone D, Riedl M, Atkison P, et al. Kidney disease and organ transplantation in methylmalonic acidaemia. *Pediatr Transplant* 2019;23(4):e13407. <https://doi.org/10.1111/petr.13407>.
120. Forny P, Hochuli M, Rahman Y, et al. Liver neoplasms in methylmalonic aciduria: an emerging complication. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(5):793-802. <https://doi.org/10.1002/jimd.12143>.
121. Massoud AF, Leonard JV. Cardiomyopathy in propionic acidaemia. *Eur J Pediatr* 1993;152(5):441-445. <https://doi.org/10.1007/bf01955907>.
122. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology

of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: complications. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(5):730-744. <https://doi.org/10.1002/jimd.12129>.

123. Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, Nakahata T, Egawa H, Tanaka K. Living-related liver transplantation for neonatal-onset propionic acidemia. *J Pediatr* 2000;137(4):572-574. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.108391>.

124. Nagao M, Tanaka T, Morii M, Wakai S, Horikawa R, Kasahara M. Improved neurologic prognosis for a patient with propionic acidemia who received early living donor liver transplantation. *Mol Genet Metab* 2013;108(1):25-29. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.10.022>.

125. Vernon HJ, Sperati CJ, King JD, et al. A detailed analysis of methylmalonic acid kinetics during hemodialysis and after combined liver/kidney transplantation in a patient with mutant (0) methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6): 899-907. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9730-7>.

126. Davison JE, Davies NP, Wilson M, et al. MR spectroscopy-based brain metabolite profiling in propionic acidemia: metabolic changes in the basal ganglia during acute decompensation and effect of liver transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:19. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-19>.

127. O'Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, et al. Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia. *Pediatrics* 2012;129(6):e1541-e1551. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1715>.

128. Martín-Hernández E, Lee PJ, Micciche A, Grunewald S, Lachmann RH. Long-term needs of adult patients with organic acidemias: outcome and prognostic factors. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):523-533. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1191-12>.

129. Kang L, Liu Y, Shen M, et al. A study on a cohort of 301 Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(3):409-423. <https://doi.org/10.1002/jimd.12183>.

130. Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:148. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-148>.

131. Surtees RA, Matthews EE, Leonard JV. Neurologic outcome of propionic acidemia. *Pediatr Neurol* 1992;8(5):333-337. [https://doi.org/10.1016/0887-8994\(92\)90085-d](https://doi.org/10.1016/0887-8994(92)90085-d).

132. North KN, Korson MS, Gopal YR, et al. Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management. *J Pediatr* 1995;126(6):916-922. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70208-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70208-3).

133. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic acidemia revisited: a workshop report. *Clin Pediatr* 2004;43(9):837-843. <https://doi.org/10.1177/000992280404300908>.

134. Shuaib T, Al-Hashmi N, Ghaziuddin M, et al. Propionic acidemia associated with visual hallucinations. *J Child Neurol* 2012;27(6):799-803. <https://doi.org/10.1177/0883073811426929>.

135. Al-Owain M, Kaya N, Al-Shamrani H, et al. Autism spectrum disorder in a child with propionic acidemia. *JIMD Rep* 2013;7: 63-66. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_143](https://doi.org/10.1007/8904_2012_143).

136. La Dejean Bâtie C d, Barbier V, Valayannopoulos V, et al. Acute psychosis in propionic acidemia: 2 case reports. *J Child Neurol* 2014;29(2):274-279. <https://doi.org/10.1177/0883073813508812>.

137. Witters P, Debbold E, Crivelly K, et al. Autism in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2016;119(4):317-321. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.10.009>.

138. La Bâtie CD d, Barbier V, Roda C, et al. Autism spectrum disorders in propionic acidemia patients. *J Inherit Metab Dis* 2018;41(4):623-629. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0070-2>.

139. Trakadis YJ, Fulginiti V, Walterfang M. Inborn errors of metabolism associated with psychosis: literature review and case-control study using exome data from 5090 adult individuals. *J Inherit Metab Dis* 2018;41(4):613-621. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0023-9>.



140. Heidenreich R, Natowicz M, Hainline BE, et al. Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: "metabolic stroke" involving the globus pallidus. *J Pediatr* 1988;113(6):1022-1027. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80574-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80574-2).
141. Haas RH, Marsden DL, Capistrano-Estrada S, et al. Acute basal ganglia infarction in propionic acidemia. *J Child Neurol* 1995;10(1):18-22. <https://doi.org/10.1177/088307389501000104>.
142. Hamilton RL, Haas RH, Nyhan WL, Powell HC, Grafe MR. Neuropathology of propionic acidemia: a report of two patients with basal ganglia lesions. *J Child Neurol* 1995;10(1):25-30. <https://doi.org/10.1177/088307389501000107>.
143. Scholl-Bürgi S, Haberlandt E, Gotwald T, et al. Stroke-like episodes in propionic acidemia caused by central focal metabolic decompensation. *Neuropediatrics* 2009;40(2):76-81. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1231065>.
144. Broomfield A, Gunny R, Prabhakar P, Grunewald S. Spontaneous rapid resolution of acute basal ganglia changes in an untreated infant with propionic acidemia: a clue to pathogenesis? *Neuropediatrics* 2010;41(6):256-260. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273720>.
145. Karall D, Haberlandt E, Schimmel M, et al. Cytotoxic not vasogenic edema is the cause for stroke-like episodes in propionic acidemia. *Neuropediatrics* 2011;42(5):210. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287772>.
146. Kidd JR, Wolf B, Hsia E, Kidd KK. Genetics of propionic acidemia in a Mennonite-Amish kindred. *Am J Hum Genet* 1980;32(2):236-245.
147. Sethi KD, Ray R, Roesel RA, et al. Adult-onset chorea and dementia with propionic acidemia. *Neurology* 1989;39(10):1343-1345. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.10.1343>.
148. Ozand PT, Rashed M, Gascon GG, et al. Unusual presentations of propionic acidemia. *Brain Dev* 1994;16(suppl):46-57. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(94\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0387-7604(94)90096-5).
149. Pérez-Cerdá C, Merinero B, Martí M, et al. An unusual late-onset case of propionic acidemia: biochemical investigations, neuroradiological findings and mutation analysis. *Eur J Pediatr* 1998;157(1):50-52. <https://doi.org/10.1007/s004310050765>.
150. Nyhan WL, Bay C, Beyer EW, Mazi M. Neurologic non-metabolic presentation of propionic acidemia. *Arch Neurol* 1999;56(9):1143-1147. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.9.1143>.
151. Brismar J, Ozand PT. MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(8):1459-1473.
152. Harting I, Seitz A, Geb S, et al. Looking beyond the basal ganglia: the spectrum of MRI changes in methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):368-378. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0801-5>.
153. Kandel A, Amatya SK, Yeh EA. Reversible diffusion weighted imaging changes in propionic acidemia. *J Child Neurol* 2013;28(1):128-131. <https://doi.org/10.1177/0883073812441057>.
154. Baker EH, Sloan JL, Hauser NS, et al. MRI characteristics of globus pallidus infarcts in isolated methylmalonic acidemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(1):194-201. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4087>.
155. Ma X, Zhang Y, Yang Y, et al. Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: electroclinical features and prognosis. *Brain Dev* 2011;33(9):790-795. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.06.001>.
156. Lehnert W, Sperl W, Suormala T, Baumgartner ER. Propionic acidemia: clinical, biochemical and therapeutic aspects. Experience in 30 patients. *Eur J Pediatr* 1994;153(7 suppl 1):S68-S80. <https://doi.org/10.1007/bf02138781>.
157. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner-Krainz M, et al. Epilepsy in patients with propionic acidemia. *Neuropediatrics* 2009;40(3):120-125. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243167>.
158. Okamura N, Ohnishi S, Shimaoka H, Norikura R, Hasegawa H. Involvement of recognition and interaction of carnitine transporter in the decrease of L-carnitine concentration induced by pivalic acid and valproic acid. *Pharm Res* 2006;23(8):1729-1735. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9002-9>.

159. Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, et al. Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Ophthalmol* 2009;147(5):929-933. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.12.024>.
160. Pinar-Sueiro S, Martínez-Fernández R, Lage-Medina S, Aldamiz-Echevarria L, Vecino E. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia: the role of neuroprotection. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(suppl 3):S199-S203. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9084-8>.
161. Traber G, Baumgartner MR, Schwarz U, Pangalu A, Donath MY, Landau K. Subacute bilateral visual loss in methylmalonic acidemia. *J Neuroophthalmol* 2011;31(4):344-346. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e31822db480>.
162. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1059-1074. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9840-x>.
163. Stigsby B, Yarworth SM, Rahbeeni Z, et al. Neurophysiologic correlates of organic acidemias: a survey of 107 patients. *Brain Dev* 1994;16:125-144. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(94\)90104-X](https://doi.org/10.1016/0387-7604(94)90104-X).
164. Ianchulev T, Kolin T, Moseley K, Sadun A. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. *Ophthalmology* 2003;110(9):1850-1854. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00573-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00573-6).
165. Noval S, López-Rodríguez M, González-Sánchez E, Contreras I, Royo A, Boto-Delos-Bueis A. Late optic neuropathy in propionic acidemia following surgical intervention. *J Neuroophthalmol* 2013;33(1):90-91. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e318273c03b>.
166. Martinez Alvarez L, Jameson E, Parry NRA, Lloyd C, Ashworth JL. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):98-104. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306798>.
167. Grünert SC, Bodi I, Odening KE. Possible mechanisms for sensorineural hearing loss and deafness in patients with propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0585-5>.
168. Cosson MA, Benoist JF, Touati G, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients. *Mol Genet Metab* 2009;97(3):172-178. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.03.006>.
169. Lam C, Desviat LR, Perez-Cerdá C, Ugarte M, Barshop BA, Cederbaum S. 45-Year-old female with propionic acidemia, renal failure, and premature ovarian failure; late complications of propionic acidemia? *Mol Genet Metab* 2011;103(4): 338-340. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.04.007>.
170. Vatanavicharn N, Champattanachai V, Liammongkolkul S, et al. Clinical and molecular findings in Thai patients with isolated methylmalonic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;106 (4):424-429. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.05.012>.
171. Vernon HJ, Bagnasco S, Hamosh A, Sperati CJ. Chronic kidney disease in an adult with propionic acidemia. *JIMD Rep* 2014;12:5-10. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2013\\_237](https://doi.org/10.1007/8904_2013_237).
172. Shchelochkov OA, Manoli I, Sloan JL, et al. Chronic kidney disease in propionic acidemia. *Genet Med* 2019;21:2830-2835. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0593-z>.
173. Baumgartner ER, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(2):138-142. <https://doi.org/10.1007/bf00711749>.
174. Morath MA, Hörster F, Sauer SW. Renal dysfunction in methylmalonic acidurias: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 2013;28(2):227-235. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2245-2>.
175. Wolff JA, Strom C, Griswold W, et al. Proximal renal tubular acidosis in methylmalonic acidemia. *J Neurogenet* 1985;2(1): 31-39.
176. Ohura T, Kikuchi M, Abukawa D, et al. Type 4 renal tubular acidosis (subtype 2) in a patient with methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1990;150(2):115-118. <https://doi.org/10.1007/bf02072052>.
177. D'Angio CT, Dillon MJ, Leonard JV. Renal tubular dysfunction in methylmalonic

acidaemia. *Eur J Pediatr* 1991;150(4): 259-263. <https://doi.org/10.1007/bf01955526>.

178. Rutledge SL, Geraghty M, Mroczek E, Rosenblatt D, Kohout E. Tubulointerstitial nephritis in methylmalonic acidemia. *Pediatr Nephrol* 1993;7(1):81-82. <https://doi.org/10.1007/bf00861581>.

179. Haarmann A, Mayr M, Kölker S, et al. Renal involvement in a patient with cobalamin A type (cblA) methylmalonic aciduria: a 42-year follow-up. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):472-476. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.021>.

180. Manoli I, Sysol JR, Li L, et al. Targeting proximal tubule mitochondrial dysfunction attenuates the renal disease of methylmalonic acidemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(33):13552-13557. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302764110>.

181. Luciani A, Schumann A, Berquez M, et al. Impaired mitophagy links mitochondrial disease to epithelial stress in methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *Nat Commun* 2020;11 (1):970. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14729-8>.

182. Kruszka PS, Manoli I, Sloan JL, Kopp JB, Venditti CP. Renal growth in isolated methylmalonic acidemia. *Genet Med* 2013; 15(12):990-996. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.42>.

183. Stevenson T, Millan MT, Wayman K, et al. Long-term outcome following pediatric liver transplantation for metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2010;14(2):268-275. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2009.01228.x>.

184. Critelli K, McKiernan P, Vockley J, et al. Liver transplantation for propionic acidemia and methylmalonic acidemia: perioperative management and clinical outcomes. *Liver Transpl* 2018;24(9):1260-1270. <https://doi.org/10.1002/lt.25304>.

185. Lubrano R, Elli M, Rossi M, et al. Renal transplant in methylmalonic acidemia: could it be the best option? Report on a case at 10 years and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2007;22(8):1209-1214. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0460-z>.

186. Molema F, Williams M, Langendonk J, et al. Neurotoxicity including posterior reversible encephalopathy syndrome after initiation of calcineurin inhibitors in transplanted methylmalonic acidemia patients: two case reports and review of the literature. *JIMD Rep* 2020;51(1):89-104. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12088>.

187. Pérez-Cerdá C, Merinero B, Rodríguez-Pombo P, et al. Potential relationship between genotype and clinical outcome in propionic acidemia patients. *Eur J Hum Genet* 2000;8(3):187-194. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200442>.

188. Prada CE, Al Jasmi F, Kirk EP, et al. Cardiac disease in methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 2011;159(5):862-864. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.005>.

189. Lee TM, Addonizio LJ, Barshop BA, Chung WK. Unusual presentation of propionic acidemia as isolated cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(suppl 1):S97-S101. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1084-1>.

190. Laemmle A, Balmer C, Doell C, Sass JO, Häberle J, Baumgartner MR. Propionic acidemia in a previously healthy adolescent with acute onset of dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr* 2014;173(7):971-974. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2359-6>.

191. Baumgartner D, Scholl-Bürgi S, Sass JO, et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr* 2007;150(2):192-197. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.11.043>.

192. Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2005;85(4):286-290. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.04.004>.

193. Baruteau J, Hargreaves I, Krywawych S, et al. Successful reversal of propionic acidemia associated cardiomyopathy: evidence for low myocardial coenzyme Q10 status and secondary mitochondrial dysfunction as an underlying pathophysiological mechanism. *Mitochondrion* 2014;17:150-156. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.07.001>.

194. Fujisawa D, Nakamura K, Mitsubuchi H, et al. Clinical features and management of organic acidemias in Japan. *J Hum Genet* 2013;58(12):769-774. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.97>.

195. Collins J, Kelly D. Cardiomyopathy in propionic acidemia. *Eur J Pediatr*

1994;153(1):53. <https://doi.org/10.1007/bf02000791>.

196. Genuardi MV, Kagawa H, Minervini M, Mathier MA, Sciortino CA. Case report of cardiac transplantation for isolated cardiomyopathy associated with propionic acidemia. *Prog Transplant* 2019;29:364-366. <https://doi.org/10.1177/1526924819874390>.

197. Sweetman L, Nyhan WL, Cravens J, Zomer Y, Plunket DC. Propionic acidemia presenting with pancytopenia in infancy. *J Inherit Metab Dis* 1980;2(3):65-69. <https://doi.org/10.1007/bf01801721>.

198. Stork LC, Ambruso DR, Wallner SF, et al. Pancytopenia in propionic acidemia: hematologic evaluation and studies of hematopoiesis in vitro. *Pediatr Res* 1986;20(8):783-788. <https://doi.org/10.1203/00006450-198608000-00017>.

199. Werlin SL. *E. coli* sepsis as a presenting sign in neonatal propionic acidemia. *Am J Med Genet* 1993;46(4):455-456. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320460423>.

200. Feliz B, Witt DR, Harris BT. Propionic acidemia: a neuropathology case report and review of prior cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):e325-e328. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2003\)127<e325:PAANCR>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2003)127<e325:PAANCR>2.0.CO;2).

201. Hutchinsonson RJ, Bunnell K, Thoene JG. Suppression of granulopoietic progenitor cell proliferation by metabolites of the branched-chain amino acids. *J Pediatr* 1985;106(1):62-65. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80466-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80466-2).

202. Childs B, Nyhan WL, Borden M, Bard L, Cooke RE. Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: a new disorder of amino acid metabolism. I. *Pediatrics* 1961;27(4):522-538.

203. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, et al. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):288-298. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0351-7>.

204. Inoue F, Terada N, Nukina S, Kodo N, Kinugasa A, Sawada T. Methylmalonic aciduria with pathological fracture. *J Inherit Metab Dis* 1993;16(6):1052-1053. <https://doi.org/10.1007/bf00711530>.

205. Rafique M. Propionic acidemia: demographic characteristics and complications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(5-6): 497-501. <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0031>.

206. Manoli I, Myles JG, Sloan JL, Shchelochkov OA, Venditti CP. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: isolated methylmalonic acidemias. *Genet Med* 2016;18 (4):386-395. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.102>.

207. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Cazorla AG, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041-1057. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9839-3>.

208. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth, and body composition in inborn errors of intermediary protein metabolism. *J Pediatr* 2017;188:163-172. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.048>.

209. van der Meer SB, Poggi F, Spada M, et al. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1994;125(6 pt 1): 903-908. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82005-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82005-0).

210. van der Meer SB, Poggi F, Spada M, et al. Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1996;155(3):205-210. <https://doi.org/10.1007/bf01953939>.

211. Daly A, Pinto A, Evans S, et al. Dietary practices in propionic acidemia: a European survey. *Mol Genet Metab Rep* 2017;13: 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.09.002>.

212. Yannicelli S, Acosta PB, Velazquez A, et al. Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. *Mol Genet Metab* 2003;80(1-2):181-188.

213. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3): 361-367. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0804-2>.

214. Molema F, Gleich F, Burgard P, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: on the basis of information from a European multicenter registry. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:1162-1175. <https://doi.org/10.1002/jimd.12066>.
215. Daly A, Evans S, Ashmore C, Chahal S, Santra S, MacDonald A. Refining low protein modular feeds for children on low protein tube feeds with organic acidurias. *Mol Genet Metab Rep* 2017;13:99-104. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.08.003>.
216. Coman D, Huang J, McTaggart S, et al. Renal transplantation in a 14-year-old girl with vitamin B12-responsive cblA-type methylmalonic aciduria. *Pediatr Nephrol* 2006;21(2):270-273. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-2071-x>.
217. Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D, et al. Pancreatitis in patients with organic acidurias. *J Pediatr* 1994;124(2):239-243. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70311-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70311-6).
218. Burlina AB, Dionisi-Vici C, Piovan S, et al. Acute pancreatitis in propionic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(2):169-172. <https://doi.org/10.1007/bf00711758>.
219. Bultron G, Seashore MR, Pashankar DS, Husain SZ. Recurrent acute pancreatitis associated with propionic aciduria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(3):370-371. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181132252>.
220. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. GeneReviews®: isolated methylmalonic aciduria. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews((R))*. Seattle, WA; University of Washington, National Center for Biotechnology Information; 1993.
221. Marquard J, El Scheich T, Klee D, et al. Chronic pancreatitis in branched-chain organic acidurias—a case of methylmalonic aciduria and an overview of the literature. *Eur J Pediatr* 2011;170(2):241-245. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1313-5>.
222. Bullinger M, Quitmann J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16(2):137-145.
223. Hall CA, Donza C, McGinn S, et al. Health-related quality of life in children with chronic illness compared to parents: a systematic review. *Pediatr Phys Ther* 2019;31(4):315-322. <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000638>.
224. Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt MA. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:159. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0159-8>.
225. Splinter K, Niemi A-K, Cox R, et al. Impaired health-related quality of life in children and families affected by methylmalonic aciduria. *J Genet Couns* 2016;25(5):936-944. <https://doi.org/10.1007/s10897-015-9921-x>.
226. Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, et al. Development and psychometric evaluation of the MetabQoL 1.0: a quality of life questionnaire for paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. *JIMD Rep* 2017;37: 27-35. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2017\\_11](https://doi.org/10.1007/8904_2017_11).
227. Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, et al. Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. *JIMD Rep* 2017;31:1-9. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2016\\_545](https://doi.org/10.1007/8904_2016_545).