



## Homocistinúria associada a acidúria metilmalónica

Teresa Pontes, Henedina Antunes

Serviço de Pediatria, Hospital de São Marcos, Braga

### Resumo

A homocistinúria associada a acidúria metilmalónica é um erro inato do metabolismo intracelular da vitamina B12 em que há defeito na síntese de duas coenzimas, a adenosilcobalamina e a metilcobalamina, que leva à deficiente actividade da metilmalonil CoA mutase e da metionina sintetase. A clínica é muito variada e depende da idade do início dos sintomas; as manifestações neurológicas e as alterações hematológicas são predominantes.

Apresentamos cinco casos, três do sexo masculino; três tiveram manifestações precoces. O tempo entre o início do quadro e o diagnóstico variou entre 15 dias e 8 anos (mediana de 25 dias). A apresentação clínica foi de hipotonia, letargia e coma (1); convulsões, acidente vascular cerebral isquémico, síndrome hemolítico urémico e diminuição da acuidade visual (1); atraso de desenvolvimento e pneumonias de repetição (1); e epilepsia com progressão para encefalopatia (2). Em quatro crianças verificaram-se alterações hematológicas (macrocitose, anemia normocítica, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia com esquisócitos). Encontraram-se valores aumentados de homocistina e de ácido metilmalónico. O estudo enzimático foi realizado em dois casos. Todos iniciaram hidroxocobalamina, betaína e dieta hipoproteica. Quatro das crianças apresentam atraso de desenvolvimento psicomotor, destas, duas têm alterações motoras (hemiparésia, tetraparésia espástica) e uma epilepsia. Num caso houve resolução completa do quadro inicial de epilepsia um ano após o início do tratamento.

**Palavras-chave:** homocistinúria, acidúria metilmalónica, atraso de desenvolvimento, epilepsia, anemia megaloblástica.

*Acta Pediatr Port 2006;37(5):192-6*

### Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria

#### Abstract

Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria is a inborn error of intracellular metabolism of B12 vitamin, in which there is a deficiency in the synthesis of two coenzymes,

adenosylcobalamin and methylcobalamin, that leads to the malfunction of methylmalonyl CoA mutase and methionine synthase. Clinic is quite varied and depends on the age the symptoms begin; neurological manifestations and haematological disorders are dominant.

Five cases are reported, three of them males. Three cases presented premature signs. The time gap between the manifestation of the first symptom/sign and the diagnosis varied between the 15 days and 8 years (median 25 days). Clinical picture was hypotonia, lethargy and coma (1); seizures, ischemic stroke, haemolytic uraemic syndrome and decrease in visual acuity (1); developmental delay and repetition of pneumonias (1); and epilepsy with encephalopathy progression (2). Four children suffered from haematological changes such as macrocytosis, normocytic anaemia, thrombocytopenia, leukopenia and pancytopenia with schistocytes. Increased values of homocystine and methylmalonic acid were found. Enzymatic study was performed in two cases. All individuals received hydroxocobalamin, betaine and hypoproteic diet. Four children present psychomotor retardation, two of them have motor disorders (hemiparesis, spastic tetraparesis) and one has epilepsy. One case had complete resolution of the initial picture of epilepsy one year after the beginning of the treatment.

**Key-words:** Homocystinuria, methylmalonic aciduria, developmental delay, epilepsy, megaloblastic anaemia.

*Acta Pediatr Port 2006;37(5):192-6*

#### Introdução

A homocistinúria associada a acidúria metilmalónica (HC-AMM) é um erro inato do metabolismo intracelular da cobalamina em que há défice na síntese de duas coenzimas, a metilcobalamina (MeCbl) e a adenosilcobalamina (AdoCbl), que são as formas metabolicamente activas desta vitamina<sup>1-3</sup>. A MeCbl é um cofactor essencial para a actividade da N5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferase (metionina sintetase) que cataboliza a remetilação da homocisteína em metionina. A AdoCbl é o cofactor para a metilmalonil-CoA mutase que é responsável no processo de oxidação dos aminoácidos pela isomerização da metilmalonil-CoA em suc-

**Recebido:** 15.06.2005

**Aceite:** 9.11.2006

#### Correspondência:

Teresa Pontes  
Hospital de São Marcos  
Serviço de Pediatria  
Largo Carlos Amarante  
4700-308 Braga  
E-mail: [pediatri@hsmbraga.min-saude.pt](mailto:pediatri@hsmbraga.min-saude.pt)

cinil-CoA. O défice de actividade destas duas enzimas leva por sua vez ao aumento da concentração plasmática de homocistina e de ácido metilmalónico com consequente homocistinúria e acidúria metilmalónica<sup>1-3</sup>.

O espectro clínico da HC-AMM é muito heterogéneo, sendo no entanto dominado pelo atingimento sistémico (dificuldades na alimentação, atraso de crescimento), manifestações neurológicas (atraso de desenvolvimento, hipotonia, convulsões, deterioração mental) e alterações hematológicas (anemia megaloblástica, macrocitose)<sup>1,3</sup>. Foram descritas duas formas de apresentação clínica dependentes da idade de início dos sintomas<sup>3,5</sup>. A forma com início precoce, que surge durante o primeiro ano de vida, é caracterizada por dificuldades na alimentação, atingimento neurológico severo e alterações hematológicas, por vezes com síndrome hemolítico urémico. O prognóstico é desfavorável com elevada percentagem de mortes e de sequelas neurológicas graves nos sobreviventes. As crianças com início tardio da doença apresentam-se depois dos quatro anos de idade com regressão psicomotora e disfunção neurológica aguda, o seu prognóstico parece menos grave.

O diagnóstico de HC-AMM é feito através do doseamento de aminoácidos no plasma e na urina e de ácidos orgânicos na urina, onde encontramos hiperhomocistinemia, hipometioninemia, homocistinúria e acidúria metilmalónica<sup>1,6,7</sup>. Estudos enzimáticos em cultura de fibroblastos permitem confirmar o

diagnóstico. Do ponto de vista genético foram identificados 3 grupos complementares designados por CblC, CblD e CblF<sup>1</sup>. O grupo CblC é o mais frequente e o que apresenta manifestações clínicas mais severas<sup>1,3</sup>, o grupo CblD parece surgir em idades mais tardias e com uma forma moderada da doença<sup>1</sup>. Poucos casos foram descritos do grupo CblF.

O tratamento assenta na administração intramuscular de hidroxocobalamina (HO-Cbl), o que leva a uma melhoria dramática dos doseamentos bioquímicos<sup>1,4,8</sup>. Outras terapêuticas adjuvantes podem ser utilizadas como betaina, ácido fólico, carnitina e restrição proteica moderada, com resultados diversos<sup>1,4,5,8</sup>.

### Casos Clínicos

Descrevemos cinco casos clínicos de HC-AMM, três do sexo masculino e dois do feminino. Todas as crianças nasceram de gestação de termo, sem intercorrências, o caso 2 apresentou atraso de crescimento intrauterino. A criança 3 tem antecedentes de meningite aos 2 meses e meio de vida, com atraso mental ligeiro. No caso 5 foi feito o diagnóstico de miopia grave aos 18 meses de idade. Nos antecedentes familiares, de referir a ausência de consanguinidade parental e de história de doenças neurodegenerativas.

No Quadro I estão expostas as características clínicas, os resultados dos exames complementares e a evolução dos casos

**Quadro I** – Características clínicas, resultados dos exames complementares e evolução de cinco casos de homocistinúria associada a acidúria metilmalónica.

Caso	Sexo	Idade de início	Idade do diagnóstico	Apresentação clínica	Exames complementares	Evolução
1	Fem	2,5 meses	3 meses	Atraso de crescimento, lívido reticular, estomatite, convulsões, coma, AVC isquémico, SHU, diminuição da acuidade visual fina	Panцитopenia com anemia megaloblástica e esquisócitos, TAC cerebral - lesões hipodensas nos gânglios da base e hemorragia intraventricular, EEG - abundante actividade paroxística	7 anos - Atraso de DPM, hemiparesia direita
2	Masc	6 meses	8 anos	Atraso de crescimento, atraso de DPM grave, alterações do comportamento, epilepsia, pneumonias de repetição	TAC cerebral - atrofia cortico-subcortical, EEG - actividade irregular com inúmeras descargas de actividade irritativa nas áreas temporais	14 anos - Atraso de DPM, alterações do comportamento, obesidade
3	Fem	13 anos	15 anos	Epilepsia, marcha atáxica, nistagmo encefalopatia	Anemia normocítica e leucopenia, TAC cerebral - dilatação tetraventricular, atrofia cortical, EEG - actividade de base mal definida, irregular e de baixa amplitude, EMG - desmielinização difusa	21 anos - Atraso de DPM, tetraparesia espástica
4	Masc	1 dia	27 dias	Hipotonia, dificuldades na alimentação, má evolução ponderal, exantema com petéquias e descamação, letargia, coma	Trombocitopenia, TAC cerebral - normal	4 anos - Atraso de DPM, epilepsia, microcefalia
5	Masc	13 anos	15 anos	Epilepsia mioclónica, desequilíbrio da marcha, deterioração cognitiva, nistagmo, encefalopatia	Macrocitose, RMN com espectroscopia - lesões de hiper sinal na substância branca periventricular, redução do pico de creatina, EEG - má actividade de base, creatina, EEG - má actividade de base, actividade paroxística temporo-parietal bilateral, EMG - polineuropatia sensitivo-motora do tipo axonal	17 anos - Atraso mental ligeiro

Legenda: AVC – acidente vasculocerebral; DPM – desenvolvimento psicomotor; EEG – electroencefalograma; EMG – electromiograma; Fem – feminino; Masc – masculino; RMN – ressonância magnética nuclear; SHU – síndrome hemolítico urémico; TAC – tomografia axial computadorizada.

clínicos. A mediana da idade de aparecimento da primeira manifestação da doença foi de 6 meses, com mínimo de 1 dia (caso 4) e máximo de 13 anos (casos 3 e 5). Os primeiros sintomas/sinais foram essencialmente neurológicos, com hipotonia, convulsões e atraso de desenvolvimento psico-motor (DPM). A doente 1, aos 2 meses e meio apresentava, além de hipotonia e atraso de crescimento, estomatite persistente há 1 mês e livedo reticular com áreas de hiperpigmentação.

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de HC-AMM variou entre 15 dias, no caso 1, e 7 anos, no caso 2, com uma mediana de 1 ano e meio. A apresentação clínica na altura do diagnóstico foi muito variada. A lactente do caso 1 foi trazida ao serviço de urgência por convulsões tónicas. Apresentava-se em coma; quando recuperou foi detectada hemiparesia direita. A tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral mostrou acidente vascular cerebral (AVC) isquémico. O doente 2 era acompanhado em consulta externa por atraso de DPM grave, alterações do comportamento e epilepsia. Tinha sido sujeito a múltiplos internamentos por pneumonia. A história clínica do caso 3 inicia-se aos 13 anos de idade com crises convulsivas tonico-clónicas generalizadas; passados 2 anos, verificou-se agravamento da epilepsia, associado a marcha atáxica e incontinência de esfíncteres. Aquando do diagnóstico encontrava-se encefalopática, sem iniciativa verbal ou motora. No caso 4, o diagnóstico foi estabelecido no período neonatal. Foi internado no primeiro dia de vida por hipotonia, sucção débil e episódio de hipoglicemia. Teve alta com o diagnóstico de sepsis clínica. No domicílio manteve hipotonia, sucção débil e má evolução ponderal. Aos 27 dias foi internado apresentando-se em coma, desnutrido e com exantema petéquiual e descamação da pele. A última criança era acompanhada na consulta externa por epilepsia mioclónica, com início aos 13 anos. Foi internado aos 15 anos de idade para estudo por epilepsia mioclónica acompanhada de deterioração cognitiva, síndrome cerebelosa cinético-estático e neuropatia periférica.

Nos exames complementares, foram detectadas alterações hematológicas em quatro doentes, caso 1 - pancitopenia com anemia magaloblástica e esquisócitos, caso 3 - anemia normocítica e leucopenia, caso 4 - trombocitopenia e caso 5 - macrocitose. Os resultados referentes ao caso 1 foram compatíveis com síndrome hemolítico urémico (SHU). Em quatro doentes realizou-se TAC cerebral, que foi normal em apenas um deles (caso 4). No caso 5 efectuou-se ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral com espectroscopia. Todas as crianças apresentaram alterações no electroencefalograma (EEG). O doseamento de aminoácidos no plasma e na urina e de ácidos orgânicos na urina revelou homocistina plasmática entre 14 e 66  $\mu\text{mol/l}$ , mediana de 32  $\mu\text{mol/l}$  (N - não detectável), homocistina urinária entre 10 e 333  $\mu\text{mol/mmol creat}$ , mediana de 146  $\mu\text{mol/mmol creat}$  (N - não detectável) e ácido metilmalónico urinário entre 405 e 3169  $\mu\text{mol/mmol creat}$  com mediana de 2027  $\mu\text{mol/mmol creat}$  (N < 2  $\mu\text{mol/mmol creat}$ ). O estudo enzimático foi efectuado em 2 casos (caso 1 e 2), confirmando o diagnóstico de HC-AMM do tipo Cbl C/D.

Todos os doentes foram tratados com hidroxocobalamina intramuscular, betaina oral e dieta hipoproteica. Quatro das

crianças, excepção do caso 2, efectuaram inicialmente terapêutica com carnitina. Os casos 1, 3 e 4 foram também medicados temporariamente com ácido fólico.

Verificou-se melhoria clínica após o início da terapêutica, no entanto, todos os casos apresentam sequelas. As sequelas são principalmente neurológicas, com atraso de DPM, défices motores e epilepsia. O adolescente do caso 5 teve resolução completa do quadro inicial de epilepsia um ano após o início do tratamento, mas apresenta atraso mental ligeiro. O tempo de seguimento variou entre 2 anos (caso 5) e 7 anos (caso 1), com mediana de 6 anos.

## Discussão

Nesta série de doentes com HC-AMM, três tiveram apresentação precoce. Os sintomas predominantes foram neurológicos, com hipotonia, coma, convulsões e atraso de DPM. Sintomas como dificuldades na alimentação, má evolução ponderal e atraso de crescimento também foram frequentes. O caso 1 apresentou-se também com AVC isquémico e SHU. As complicações vasculares trombóticas são mais frequentes na homocistinúria clássica devida ao défice de cistationina  $\beta$ -sintetase<sup>9</sup>. Nesta doença metabólica, as alterações vasculares de tromboembolismo e de aterosclerose têm sido atribuídas aos níveis aumentados de homocisteína<sup>9</sup>, o que também ocorre na HC-AMM. O SHU, caracterizado por trombocitopenia, anemia hemolítica e alteração da função renal, foi descrito em vários casos clínicos de HC-AMM e é considerado actualmente parte do seu espectro clínico<sup>3,5,10</sup>. O mecanismo patofisiológico desta associação é ainda mal conhecido, mas a lesão endotelial dos capilares glomerulares parece ter um papel crucial<sup>10</sup>. O caso clínico 2 apenas foi diagnosticado aos 8 anos, quando já apresentava atraso de DPM grave com alterações psiconeurológicas. Esta criança tinha história de infecções recorrentes, nomeadamente pneumonias, o que já foi descrito como uma complicação da HC-AMM<sup>4,11</sup>.

Os casos 3 e 5 expressaram os primeiros sintomas/sinais da doença apenas com 13 anos, ambos apresentando epilepsia e evoluindo para rápida deterioração cognitiva com encefalopatia. A forma de apresentação tardia é mais rara e pode surgir com mielopatia, confusão, psicose e demência<sup>3,4,12,13</sup>. O rastreio dos defeitos do metabolismo da cobalamina deve ser efectuado em adolescentes e adultos jovens que se apresentem com doença neurológica progressiva<sup>12,13</sup>.

Em ambas as formas de apresentação podemos encontrar manifestações oftalmológicas, como nistagmo, diminuição da acuidade visual e retinopatia pigmentar<sup>1,3,4</sup>. No caso 1, foram detectadas anomalias electrofisiológicas, nomeadamente nos potenciais oscilatórios e no electro-retinograma, sugestivas de má definição em termos de acuidade visual fina.

As alterações hematológicas são muito frequentes na HC-AMM e incluem anemia megaloblástica, macrocitose, neutrófilos polimorfonucleares hipersegmentados, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia<sup>1,3,4</sup>. A presença da anemia megaloblástica é explicada pelo distúrbio secundário da actividade enzimática da Me-H<sub>4</sub>folato:homocisteinametiltransferase que ocorre nesta doença<sup>1</sup>.

Embora não sendo específicas da HC-AMM, a maioria dos exames neurorradiológicos mostram atrofia cortical ou subcortical e alterações da substância branca<sup>4,5,14</sup>. Estes achados têm sido associados à desmielinização que ocorre na deficiência prolongada da cobalamina e ácido fólico<sup>4,5,14</sup>. Esta explicação parece ser também apropriada para as alterações que são encontradas na electromiografia (EMG)<sup>4,5</sup>. A adolescente do caso 3 apresentou dilatação tetraventricular na TAC cerebral e foi colocada derivação ventrículo-peritoneal um mês antes do diagnóstico, no entanto, não se verificou qualquer melhoria clínica nesse espaço de tempo. No caso 5, foi realizada RMN cerebral com espectroscopia, que além de revelar a presença de lesões com hipersinal envolvendo a substância branca periventricular, mostrou redução do pico de creatina. Bodamer e seus colaboradores colocaram a hipótese de os doentes com defeitos na remetilação da homocisteína em metionina, como na HC-AMM apresentarem déficit na via de síntese da creatina devido à falta relativa de grupos metil<sup>15</sup>. As alterações no EEG confirmam a grande prevalência de convulsões na apresentação deste erro inato do metabolismo<sup>4,5</sup>.

O diagnóstico foi efectuado com base no perfil característico dos aminoácidos e ácidos orgânicos no plasma e na urina. Os níveis séricos de cobalamina e ácido fólico encontravam-se dentro dos valores normais em todas as crianças, como aliás acontece nos defeitos intracelulares da cobalamina. A confirmação do diagnóstico através de estudos da actividade enzimática foi realizada apenas em 2 casos (caso 1 e 2). Os resultados obtidos foram a favor de HC-AMM do tipo Cbl C/D. A análise genética complementar, que permite distinguir os 3 grupos CblC, CblD e CblF, não foi efectuada em nenhum caso, no entanto, os dados clínicos e bioquímicos desta série de doentes enquadram-se nos grupos CblC ou CblD, uma vez que na CblF existe marcada neutropenia e trombocitopenia. O diagnóstico pré-natal foi realizado no irmão de uma das crianças afectadas (caso 1), tendo sido negativo.

O tratamento da HC-AMM baseia-se na administração de OH-Cbl por via intramuscular em altas doses, inicialmente superiores a 1 mg/dia<sup>1,4,8</sup>. Os seus efeitos biológicos fazem-se sentir dentro de semanas com diminuição da acumulação da homocisteína e ácido metilmalónico e aumento da metionina<sup>4</sup>. A betaina, que funciona como dador de grupo metil na remetilação da homocisteína em metionina pela betaina-homocisteína metiltransferase, uma via metabólica secundária e independente da cobalamina, actua de forma sinérgica com a OH-Cbl levando a uma maior redução dos níveis de homocisteína e aumento da metionina<sup>1</sup>. A administração de betaina na dose de 250 a 350 mg/kg/dia tem sido associada a melhoria bioquímica e clínica significativa<sup>11,16</sup> e deve ser iniciada precocemente. A suplementação com carnitina, 100 mg/kg/dia, facilita a excreção mitocondrial dos ácidos orgânicos<sup>1,4,8</sup>. O ácido fólico, 5 mg/dia, também é utilizado na terapêutica da HC-AMM, uma vez que permite ultrapassar a chamada “armadilha” do metilfolato e ajuda na recuperação das alterações hematológicas<sup>1,4,8,16</sup>. Embora controversa, uma dieta com restrição proteica moderada (1,5 g/kg/dia), para reduzir o fluxo de aminoácidos na via metilmalonil, pode ser iniciada nos casos de maior difícil controlo<sup>1,4,8</sup>.

Apesar de algum grau de melhoria do estado clínico após o

início da terapêutica, o prognóstico a longo prazo é insatisfatório na maioria dos doentes. Mesmo crianças com aparente bom controlo metabólico continuam a apresentar sinais de disfunção neurológica incluindo atraso mental e motor com frequentes episódios de descompensação metabólica<sup>1,3,8</sup>. Esta evolução pode dever-se a danos irreversíveis que ocorrem no cérebro antes do diagnóstico ou pode reflectir a impossibilidade de corrigir completamente a lesão celular no metabolismo da Cbl, que pode ser crítico para o desenvolvimento neurológico<sup>1,7,8</sup>. Neste conjunto de doentes, quatro apresentam atraso de DPM, destes, dois têm alterações motoras (hemiparesia direita, tetraparesia espástica) e um tem epilepsia. Os dois casos com apresentação tardia tiveram evoluções distintas; o caso 3 apresenta atraso de DPM e tetraparesia espástica; o caso 5 apresentou resolução completa do quadro inicial de epilepsia um ano após o início do tratamento.

A apresentação destes casos pretende chamar a atenção para uma doença metabólica pouco frequente e com marcada heterogeneidade clínica, cujo diagnóstico precoce e tratamento apropriado podem melhorar o prognóstico destas crianças prevenindo complicações tardias e maior deterioração clínica. A confirmação do diagnóstico permite o aconselhamento genético destas famílias e a realização do diagnóstico pré-natal em futuros filhos.

#### Agradecimentos

Agradecemos a colaboração de todos os médicos que participaram no diagnóstico, tratamento e seguimento destas crianças: Hospital de São Marcos, Serviço de Pediatria – Helena Reis, Teresa Iglésias, Almerinda Pereira, Matos Marques, Bernardete Fernandes, Isabel Cunha, Serviço de Neurologia – Esmeralda Lourenço, Fátima Almeida, Ricardo Maré; Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães – Laura Vilarinho, Maria Luís Cardoso; Hospital Maria Pia – Esmeralda Martins; Hospital Debrousse, Lion, Unidade de Biotecnologia Celular – MT Zabot, MO Rolland.

#### Referências

1. Fenton WA, Rosenberg LE. Inherited Disorders of Cobalamin Transport and Metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1995. 3129-77.
2. Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1995. 1423-49.
3. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inher Metab Dis* 1997;20:528-38.
4. Baulny HO, Gérard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 1998;157(Suppl 2):S77-S83.
5. Biancheri R, Cerone R, Schiaffino MC, Caruso U, Veneselli E, Perrone MV et al. Cobalamin (Cbl) C/D Deficiency: Clinical, Neurophysiological and Neuroradiologic Findings in 14 Cases. *Neuropediatrics* 2001;32:14-22.

6. Fowler B, Jakobs C. Post- and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias. *Eur J Pediatr* 1998;157(Suppl 2):S88-S93.
7. Bellini C, Cerone R, Bonacci W, Caruso U, Magliano CP, Serra G *et al*. Biochemical diagnosis and outcome of 2 years treatment in a patient with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Eur J Pediatr* 1992;151:818-20.
8. Smith DL, Bodamer OA. Practical Management of Combined Methylmalonicaciduria and Homocystinuria. *J Child Neurol* 2002; 17:353-6.
9. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1995: p1279.
10. Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, Hayflick SJ, Casella JF, Rosenblatt DS *et al*. Cobalamin C defect associated with haemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;120:934-7.
11. Artero AU, Gomes JA, Moral CR, Conde CN, Cortés BM. Aciduria metilmalónica con homocistinuria de inicio neonatal: mejoría bioquímica y clínica com betaina. *An Esp Pediatr* 2002;56:337-41.
12. Roze E, Gervais D, Demeret S, Baulny HO, Zittoun J, Benoist JF *et al*. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol* 2003;60:1457-62.
13. Shinnar S, Singer H. Cobalamin C Mutation (Methylmalonic aciduria and Homocystinuria) in Adolescence. A Treatable Cause of Dementia and Myelopathy. *N Engl J Med* 1984;311:451-4.
14. Rossi A, Cerone R, Biancheri R, Gatti R, Schiaffino MC, Fonda C *et al*. Early-onset Combined Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria: Neuroradiologic Findings. *Am J Neuroradiol* 2001;22:554-63.
15. Bodamer OA, Shahoo T, Beaudet AL, O'Brien WE, Bottiglieri T, Stockler-Ipsiroglu S *et al*. Creatine metabolism in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Ann Neurol* 2005;57:557-60.
16. Ribes A, Briones P, Vilaseca MA, Lluch M, Rodes M, Maya A *et al*. Methylmalonic aciduria with homocystinuria: biochemical studies, treatment, and clinical course of a Cbl-C patient. *Eur J Pediatr* 1990;149:412-5.