

Fiche synthèse

Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec

ACIDÉMIE MÉTHYLMALONIQUE (MMA)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : acidurie organique	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La MMA est un trouble génétiquement hétérogène du métabolisme du méthylmalonate et de la cobalamine (cbl). La MMA isolée (sans homocystinurie) est causée par un déficit complet ou partiel en méthylmalonyl-CoA mutase (type <i>mut</i>⁰ et <i>mut</i>⁻, formes résistantes à la vitamine B12), un défaut dans le transport ou la synthèse de son cofacteur adénosyl-cobalamine (type <i>cblA</i>, <i>cblB</i> et <i>cblDv2</i>, formes sensibles à la vitamine B12) ou un déficit en méthylmalonyl-CoA épimérase [Manoli et Venditti, 2005].</p> <p>Gravité Cliniquement, la MMA est très proche de l'acidémie propionique (PA). Elle est cependant moins grave et moins uniformément symptomatique que la PA.</p> <p>On observe chez certains patients atteints de MMA ou de PA de graves complications [Fernandes <i>et al.</i>, 2006] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • crise métabolique (80 % des cas) • retard staturo-pondéral (80 % des cas) • retard de développement (30 % des cas) • problèmes neurologiques : hypotonie musculaire (de 40 à 50 % des cas), syndrome extrapyramidal¹ aigu ou progressif ainsi qu'atrophie cérébrale et retard de myélinisation chez certains cas • autres systèmes : pancréatite, néphropathie, troubles cutanés.

¹Ensemble de troubles provoquées par l'altération du système extrapyramidal : ce sont essentiellement des modifications de la tonicité musculaire et de la régulation des mouvements involontaires et automatiques.

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Incidence Au Québec : 4-5 cas connus (dont 1 atteint d'une forme moins sévère). Une publication du PQDNU, spécifiquement sur la MMA au Québec [Sniderman <i>et al.</i>, 1999] indiquait une incidence de 1/80 000. En 24 ans, le programme a dépisté 136 enfants ayant une excrétion d'acide méthylmalonique dans l'urine. La grande majorité était asymptomatique. Auray-Blais et ses collègues [2007] rapportent 60 cas cliniques de MMA dépistés entre 1975 et 2006. Pour l'ensemble des aciduries organiques (sauf MCD et GA-1), il y a eu 2 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et entre 14 et 20 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO). En Ontario : 1/50 000; 3 cas de PA ou MMA ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (\pm 145 000 naissances par année). Orphanet : 1-9/100 000</p> <p>Populations particulières Fita et ses collègues [2010] décrivent une incidence plus élevée de la MMA en Espagne dans les dernières années, particulièrement chez les immigrants d'Afrique du Nord et d'Amérique latine (1/3 122). En Chine, dans une série de 354 cas symptomatiques [Tu, 2011] comprenant 205 cas de MMA isolée et 149 de MMA avec homocystinurie, on rapporte un taux de mortalité de 9,6 %. Par ailleurs, 60 % des cas présentent des symptômes dans la première année de vie, dont 96 patients avec insuffisance rénale et 211 avec un retard psychomoteur ou une déficience intellectuelle.</p>
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variantes Forme néonatale : s'exprime le plus souvent par des crises métaboliques (comas acido-cétosiques). Forme subaiguë : s'exprime dans la petite enfance par des vomissements, une hypotonie, un retard de croissance staturo-pondéral et psychomoteur (par suite d'un stress catabolique attribuable à une infection ou à l'ingestion de nourriture riche en protéines). Forme chronique et progressive : se présente avec des signes gastro-intestinaux et (ou) neurologiques trompeurs déroutant le diagnostic [Fernandes <i>et al.</i>, 2006; Scriver, 2001], parfois des crises métaboliques chez un patient asymptomatique par ailleurs. L'étude de Matsui et ses collaborateurs [1983] démontre que 80 % des enfants atteints de MMA type <i>mut</i>⁰</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>deviennent malades pendant la première semaine de vie (90 % dans le premier mois). Chez les cas de MMA type <i>mut⁻</i> et <i>cblA</i>, cette proportion diminue à environ 40 % durant la même période (moins de 60 % dans le premier mois). Pour environ 40 % et 10 % des cas de MMA type <i>mut⁻</i> et <i>cblA</i>, respectivement, la maladie ne se présente qu'après un an ou même à la période de l'adolescence ou à l'âge adulte, après une période asymptomatique (forme tardive) [Matsui <i>et al.</i>, 1983].</p> <p>Au Québec, Sniderman et ses collaborateurs [1999] ont démontré que les taux d'acide méthylmalonique de faibles à modérés (< 1400 µmol/mmol de créatinine) excrétés à la naissance sont transitoires et redeviennent normaux avant l'âge d'un an dans un peu moins de 60 % des cas. Environ 30 % des patients restent asymptomatiques après un an, affichant un taux d'acide méthylmalonique persistant, tandis qu'un peu plus de 10 % des patients deviendront symptomatiques. Ainsi, il semble que les formes bénignes soient relativement fréquentes, constatation qui a aussi été faite par suite du dépistage néonatal de fratrie de cas symptomatiques [Fernandes <i>et al.</i>, 2006].</p> <p>Il existe aussi des variantes appelées acidémies méthylmaloniques avec homocystinurie (type <i>cblC</i>, <i>cblD</i> et <i>cblF</i>).</p>
2. Le test de dépistage	
Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun	<p>Test de 1^{re} intention : MS-MS. Dosage de la propionylcarnitine (↑C3). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios C3/C2 (↑) (principalement), C3/C16 (↑) et C3/C0 (↑) pour augmenter la spécificité du test. Lindner et ses collègues [2008] décrivent une méthode statistique pour améliorer la sensibilité et la spécificité du test.</p> <p>Test de 2^e intention : celui qui serait utilisé au Québec serait la LC-MS-MS. Dosage de l'homocystéine totale, de l'acide méthylmalonique et de l'acide méthylcitrique [Turgeon <i>et al.</i>, 2010]. Permet d'augmenter la spécificité du test (↓FP). La technique GC/MS a aussi été proposée comme test de seconde intention [Shigematsu <i>et al.</i>, 2010].</p> <p>Dépistage concomitant : autres maladies associées à une ↑C3 : acidémie propionique (PA), déficit en transcobalamine II (TCII) et déficit en holocarboxylase synthétase (MCD).</p> <p>Faux positifs (FP) : la proportion de résultats FP au test de 1^{re} intention est très variable selon les algorithmes, allant de 1,3 à 20,7 par 100 000 nouveau-nés dans 4 études et jusqu'à 82,0 par 100 000 dans 1 autre (voir tableau annexé). Une ↑C3 transitoire pourrait être observée chez les nouveau-nés dont le groupe sanguin ABO diffère de celui de la mère [Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001]. Les FP sont souvent liés à un déficit en vitamine B12 chez la mère, qui crée une ↑C3. Ce déficit se présente chez les femmes végétaliennes, et leur enfant peut avoir des séquelles de déficience</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>intellectuelle. Si les cas de déficit maternel en B12 n'ont pas été détectés avant la naissance, le dépistage néonatal peut être un avantage.</p> <p>Faux positifs (FP) après un test de 2^e intention : en testant tous les nouveau-nés présentant un niveau anormal de C3 et (ou) de méthionine à l'aide d'un test de 2^e intention (LC-MS-MS), Turgeon et ses collaborateurs [2010] (Mayo Clinic du Minnesota) ont vu diminuer leur proportion de FP de 49 à 9 par 100 000 nouveau-nés. Une étude antérieure rapportait également des résultats de la Mayo Clinic [Matern <i>et al.</i>, 2007] pour le dosage de l'acide méthylmalonique par LC-MS-MS en présence d'une ↑C3 : la proportion de résultats FP a été de 26 par 100 000 nouveau-nés (voir tableau annexé).</p> <p>Faux négatifs (FN) : au moins 4 résultats FN ont été rapportés dans la littérature : 3 dans une cohorte danoise [Lund <i>et al.</i>, 2012], soit 1 cas d'acidémie méthylmalonique résistante à la vitamine B12 de cause inconnue et 2 cas (d'une même famille) de déficit en méthylmalonyl-CoA épimérase, et 1 cas de MMA type cblA à la suite duquel le seuil de positivité du marqueur C3 a été révisé.</p> <p>Temps opportun : parmi 24 cas de MMA de tous les types diagnostiqués, 8 (33 %) étaient symptomatiques avant que le résultat du test de dépistage soit disponible et environ 80 % (16/20) au moment du diagnostic.</p>
Investigation diagnostique	Le diagnostic définitif de la MMA sans homocystinurie repose sur l'analyse des acides organiques plasmatiques et (ou) urinaires. L'identification du sous-type enzymatique de la MMA requiert des analyses spécialisées pour distinguer entre les mutations, ainsi qu'une recherche du statut de porteur des parents. [Manoli et Venditti, 2005].
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement Le traitement consiste en un régime hypoprotidique strict à poursuivre à vie, associé à la carnitine et aux antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Les formes compliquées d'une insuffisance rénale doivent faire envisager la transplantation rénale isolée ou combinée à la transplantation hépatique [Manoli et Venditti, 2005].</p> <p>Efficacité du traitement Le traitement des enfants avant l'apparition des premiers symptômes est essentiel afin de prévenir les épisodes aigus de décompensation métabolique qui menacent la vie des patients atteints, d'où la nécessité d'une gestion</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>clinique rigoureuse dans les premières semaines ou mois de la vie [Scriver, 2001]. Ainsi, le taux de survie chez les enfants traités est de plus de 70 %, et on prévient (ou, du moins, on réduit au minimum) certains dysfonctionnements du système nerveux central (PQDNU). Une autre étude rapporte que le dommage cérébral est malheureusement souvent déjà fait [Lee <i>et al.</i>, 2008].</p> <p>Si le traitement réussit à éviter les crises métaboliques, le pronostic est bon. Par contre, la réponse au traitement est variable, et donc le pronostic également. Même avec le traitement, certains enfants peuvent avoir des retards de développement.</p> <p>En France, Cosson et collègues [2009] rapportent le devenir de 41 patients atteints de MMA, dont 10 sont décédés à moins de 18 mois. Le suivi des 30 patients survivants sur 8,3 ans en moyenne indique que : 5/30 sont décédés de crise métabolique, 43 % ont un problème neurologique et 47 % ont une insuffisance rénale chronique (menant à une transplantation rénale à moyen terme).</p> <p>La revue de littérature de Dionisi-Vici et ses collègues [2006] conclut que les traitements améliorent la survie, mais qu'une détérioration neuro-cognitive se développe malgré tout à long terme.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Non
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	<p>Dans la cohorte danoise [Lund <i>et al.</i>, 2012], 3 cas de MMA ont été dépistés. Bien que 2 cas se soient présentés cliniquement avant la confirmation du test de dépistage (à 2 et 4 jours de vie), les 3 enfants chez qui la MMA a été dépistée étaient normaux au suivi.</p> <p>Le programme allemand n'a pas retenu la MMA au terme de son étude pilote en 2005 [Lindner <i>et al.</i>, 2011].</p> <p>Un programme de dépistage de la maladie en Chine, de 2002 à 2008 (n= 598 522), a détecté 7 cas de MMA confirmée [Cheng <i>et al.</i>, 2010].</p>

Abréviations : C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C16 : palmitoylcarnitine; cbl : cobalamine; FN : faux négatif; FP : faux positif; GA-1 : acidémie glutarique type 1; LC-MS-MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem; MMA : acidémie méthylmalonique; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; PA : acidémie propionique; PQDNU : Programme québécois de dépistage néonatal urinaire; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; TCII : déficit en transcobalamine II.

Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'acidémie méthylmalonique (MMA), de l'acidémie propionique (PA) et du déficit en holocarboxylase synthétase (MCD) par dosage sanguin du marqueur C3

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAUX-NÉS	EIM VISÉES PAR LE DÉPISTAGE	MARQUEURS UTILISÉS	NOMBRE DE CAS D'EIM DÉTECTÉS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX NÉGATIFS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX POSITIFS	NOMBRE DE FAUX POSITIFS (n/100 000)
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	504 049	MMA, PA	C3 (C3/C2 ou C4DC)*	3 MMA 2 PA	3 MMA [†]	49	9,7
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	1 321 123	MMA, PA, cblC	C3 ou C3/C2	13 MMA 2 PA 1 cblC	n. s.	59 [‡]	4,5
Matern <i>et al.</i> , 2007 (É.-U.)	176 819	MMA	C3 (C3/C2 ou C3/C16)	16 (<i>mut</i> , cblA, cblB, cblC et déficit maternel sévère en vit. B12)	n. s.	46	26,0 [§]
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	944 078	MMA, PA, déficit en cbl	C3 et C3/C2	5 MMA 5 cblC 3 PA	1 MMA	n. s.	n. s.
	239 415			5 MMA ou cblC 1 PA	n. s.	3**	1,3
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	MMA, PA, cbl	C3 ou mma, C3/C0, C3/C2	1 MMA 1 PA 1 cblC 1 cblD	0	205 ^{††}	82,0
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	MMA, PA, MCD	C3	2 PA	n. s.	34 ^{††}	20,7

Abréviations : C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C4DC : méthylmalonylcarnitine; cbl : cobalamine; cblA : acidémie méthylmalonique sensible à la vitamine B12, type cblA; cblC : acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblC; cblD : acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblD; EIM : erreur innée du métabolisme; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MMA : acidémie méthylmalonique; mma : méthylmalonyl; PA : acidémie propionique.

Note : Le nombre de résultats faux positifs (n/100 000) fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés.

* La C3 est le marqueur principal. Au terme de l'étude, la C4DC n'était plus utilisée comme marqueur secondaire.

† 1 cas d'acidurie méthylmalonique résistante à la vitamine B12 de type inconnu et 2 cas (d'une même famille) de déficit en méthylmalonyl-CoA épimérase.

‡ Au test initial, 36 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 3 141 nouveau-nés ont obtenu un résultat au-dessus d'un seuil limite (*borderline*); chez ceux-ci, on a répété le test à partir d'un second échantillon sanguin. Chez 39 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 75 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 59 ne présentaient pas d'EIM.

§ Il y a eu 3 556 nouveau-nés (2,01 %) qui ont obtenu un résultat positif au test de 1^{re} intention (MS-MS), chez qui on a effectué un test de 2^e intention (dosage de l'acidémie méthylmalonique par LC-MS-MS). Le résultat du second test était positif chez 62 nouveau-nés dont 16 présentaient une acidémie méthylmalonique ou étaient nés d'une mère avec un déficit sévère en vitamine B12.

|| L'étude présente les résultats de 2 périodes différentes : une période de 8 ans (de 1997 à 2005) et une de 48 mois (de 2003 à 2004) au cours de laquelle les seuils de positivité des marqueurs sont demeurés stables.

¶ 1 cas (cbIA) s'est présenté à l'âge de 5 mois avec une faible acidémie méthylmalonique. Le seuil de positivité du marqueur C3 a été abaissé par la suite.

** Au test initial, 6 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 410 nouveau-nés ont obtenu un résultat au-dessus d'un seuil limite (*borderline*); chez ceux-ci, on a répété le test à partir d'un second échantillon sanguin. Chez 3 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 9 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 3 étaient faux positifs.

†† Peut inclure des nouveau-nés qui n'ont pas fait l'objet d'une confirmation diagnostique mais pour lesquels un second échantillon sanguin a été requis.

‡‡ Selon le texte de l'article, seulement 2 enfants auraient obtenu un résultat positif à un test effectué sur un second échantillon.

Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic de l'acidémie méthylmalonique (MMA)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	3 MMA*	1/3	1/3
Lindner <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	4 MMA/cbl	1/4 [†]	n. s.
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	13 MMA [‡]	4/13	13/13
	1 cblC	0/1	0/1
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	1 MMA [§]	0/1	0/1
	1 cblC	1/1	1/1
	1 cblD	1/1	1/1

Abréviations : MMA : acidémie méthylmalonique; cblC : acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblC; cblD : acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblD; n. s. : non spécifié.

* 1 cas de déficit partiel en méthylmalonyl-CoA mutase (*mut*⁻); le patient a fait une décompensation métabolique (au jour 2); 1 cas de cblA et 1 cas de cblB étaient encore asymptomatiques au moment du diagnostic.

† Dans un cas de cblC/D, le patient a fait une décompensation métabolique à 3 jours de vie.

‡ 13 cas de déficit complet en méthylmalonyl-CoA mutase (*mut*⁰), dont 4 qui ont fait une décompensation métabolique avant que le résultat du test soit connu. Les 9 autres présentaient des signes de décompensation métabolique (hyperammoniémie, hypoglycémie ou acidose métabolique) au moment de leur admission au centre médical pour confirmation diagnostique.

§ 1 cas d'une forme variante.

|| Le diagnostic a été établi avant que le résultat du test de dépistage soit disponible.

RÉFÉRENCES

- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):515-21.
- Cheng KH, Liu MY, Kao CH, Chen YJ, Hsiao KJ, Liu TT, et al. Newborn screening for methylmalonic aciduria by tandem mass spectrometry: 7 years' experience from two centers in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2010;73(6):314-8.
- Cosson MA, Benoist JF, Touati G, Dechaux M, Royer N, Grandin L, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: A series of 30 French patients. *Mol Genet Metab* 2009;97(3):172-8.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger 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):383-9.
- Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. 4^e éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- Fita MJJ, Mellado JME, Gallego CG, Sanchez AF. Expanded neonatal screening in region of Murcia: Very high incidence of methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 1):S43 [abstract 089-P].
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Lee NC, Chien YH, Peng SF, Huang AC, Liu TT, Wu AS, et al. Brain damage by mild metabolic derangements in methylmalonic acidemia. *Pediatr Neurol* 2008;39(5):325-9.
- Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Lindner M, Ho S, Kolker S, Abdoh G, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn screening for methylmalonic acidurias—Optimization by statistical parameter combination. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):379-85.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland—Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.

- Manoli I et Venditti CP. Methylmalonic acidemia. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., réd. GeneReviews. Seattle, WA : University of Washington; 2005. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>.
- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):585-92.
- Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983;308(15):857-61.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Scriver CR, réd. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8^e éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001.
- Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S283-8.
- Sniderman LC, Lambert M, Giguere R, Auray-Blais C, Lemieux B, Laframboise R, et al. Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 1999;134(6):675-80.
- Tu WJ. Methylmalonic acidemia in mainland China. *Ann Nutr Metab* 2011;58(4):281.
- Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilov DK, Tortorelli S, et al. Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2010;56(11):1686-95.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.