

# SÀNG LỌC METHYLMALONIC ACIDEMIA VÀ PROPIONIC ACIDEMIA BẰNG PHƯƠNG PHÁP KHỐI PHỔ ĐÔI: HỒI CỨU LOẠT CA BỆNH

Tô Tuyết Mai<sup>1</sup> và Trần Thị Chi Mai<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh Viện Nhi Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

*Methylmalonic Acidemia (MMA) là một nhóm rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể (NST) thường, liên quan đến sự khiếm khuyết trong quá trình chuyển đổi methylmalonyl-CoA thành succinyl-CoA, đặc trưng bởi sự tích tụ của acid methylmalonic. Trong khi đó, Propionic Acidemia (PPA) là bệnh di truyền lặn liên quan đến việc chuyển đổi propionyl-CoA thành methylmalonyl-CoA bởi enzyme propionyl-CoA carboxylase của ty thể. Do các biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu, các xét nghiệm hóa sinh đóng vai trò cốt lõi trong sàng lọc, chẩn đoán MMA và PPA. Nghiên cứu hồi cứu, mô tả một loạt ca bệnh được thực hiện nhằm đánh giá kết quả sàng lọc MMA và PPA ở các bệnh nhân có nguy cơ cao. Định lượng các acylcarnitin trong mẫu máu thấm khô bằng kỹ thuật khối phổ đôi (MS/MS) và phân tích acid hữu cơ niệu bằng kỹ thuật sắc ký khí ghép nối khối phổ (GC/MS) được áp dụng để sàng lọc và chẩn đoán cho 6 bệnh nhân mắc MMA và 7 bệnh nhân mắc PPA (từ 9/2018 đến 12/2021) tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả sàng lọc MS/MS của 6 bệnh nhân MMA có 4/6 tăng C3, 3/6 bệnh nhân giảm C0 và tất cả 6/6 tăng tỉ lệ C3/C2. Kết quả sàng lọc rối loạn chuyển hoá bằng MS/MS của 7 bệnh nhân PPA cho thấy tất cả đều tăng C3 và tỉ lệ C3/C2. Kết quả xét nghiệm acid hữu cơ niệu tăng cao acid methylmalonic cho phép phân biệt giữa bệnh nhân MMA và PPA vì acid methylmalonic không tăng trong PPA.*

**Từ khóa:** Methylmalonic Acidemia (MMA), Propionic Acidemia (PPA), khối phổ đôi (MS/MS), sắc ký khí khối phổ (GC/MS), phân tích acid hữu cơ niệu.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Methylmalonic acidemia (MMA, MIM#251000) và propionic acidemia (PPA, MIM#606054) là các bệnh acid hữu cơ niệu, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Giống như nhiều rối loạn chuyển hóa bẩm sinh khác, các biểu hiện lâm sàng thường không đặc hiệu, dễ gây nhầm lẫn với các bệnh lý thông thường khác, việc chẩn đoán xác định cần dựa vào các biến đổi hóa sinh và/ hoặc phân tích đột biến gen. MMA là một nhóm rối loạn bắt nguồn từ sự suy

giảm chuyển hóa một số acid amin (isoleucine, methionine hoặc valine), acid béo chuỗi lẻ hay nhánh bên của cholesterol. Bệnh di truyền lặn trên NST thường, liên quan đến sự khiếm khuyết trong quá trình chuyển đổi methylmalonyl-coenzyme A (CoA) thành succinyl-CoA, đặc trưng bởi sự tích tụ của acid methylmalonic. Nguyên nhân gây bệnh MMA là do sự thiếu hụt một phần hay toàn bộ enzyme methylmalonyl-CoA mutase (mut). Enzym này được mã hóa bởi gen *MUT*, nằm ở vị trí 6p12.3. Nguyên nhân khác gây bệnh là khiếm khuyết trong quá trình hấp thu, vận chuyển hoặc tổng hợp 5'-deoxyadenosylcobalamin (AdoCbl). Ngoài ra tình trạng thiếu hụt enzym methylmalonyl-CoA

Tác giả liên hệ: Trần Thị Chi Mai

Bệnh Viện Nhi Trung ương

Email: tranchimai@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 12/05/2024

Ngày được chấp nhận: 03/06/2024

epimerase (do đột biến gen *MCEE* trên NST 2p13.3) và thiếu hụt ligase succinyl-CoA cũng được tìm thấy ở bệnh nhân MMA.<sup>1,2</sup>

PPA là bệnh di truyền lặn rối loạn bẩm sinh quá trình chuyển hóa propionate. Rối loạn này liên quan đến việc chuyển đổi propionyl-coenzyme A thành methylmalonyl-coenzyme A bởi enzyme propionyl-CoA carboxylase (PCC) của ty thể. Từ đó dẫn đến sự chuyển hóa của các acid amin chuỗi nhánh, acid béo chuỗi carbon lẻ, chuỗi bên của cholesterol, thymine và uracil bị suy giảm. Nguyên nhân gây bệnh do đột biến gen *PCCA* nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể số 13 (13q22) và gen *PCCB* trên cánh dài nhiễm sắc thể số 3 (3q22) đã làm thiếu hụt enzyme PCC.<sup>3</sup> Ngoài ra, bệnh PPA còn có thể do thiếu hụt biotin - yếu tố đồng vận của enzyme PCC.<sup>4</sup>

MMA và PPA đều là những bệnh hiếm gặp, bệnh nhân thường có biểu hiện nặng nề từ giai đoạn sơ sinh, nổi bật với các biểu hiện của triệu chứng mất bù chuyển hóa, nhiễm acid chuyển hóa, rối loạn thần kinh, có thể tử vong nếu không được phát hiện sớm, điều trị kịp thời.<sup>1,3</sup> Do các biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu, các xét nghiệm hóa sinh đóng vai trò cốt lõi trong sàng lọc, chẩn đoán. Các nghiên cứu gần đây chứng minh sàng lọc sơ sinh làm tăng cơ hội phát hiện và chẩn đoán sớm bệnh nhân mắc MMA và PPA, đặc biệt các trường hợp khởi phát muộn. Hiện nay, ở Việt Nam sàng lọc sơ sinh MMA và PPA không bắt buộc mà là sự tự nguyện của gia đình trẻ. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, việc sàng lọc MMA và PA được áp dụng chủ yếu cho đối tượng bệnh nhi có nguy cơ cao. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá kết quả sàng lọc MMA và PPA ở các bệnh nhân có nguy cơ cao thông qua hồi cứu một loạt ca bệnh phát hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ 2018 đến 2021.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Nghiên cứu lựa chọn bệnh nhân được thực hiện sàng lọc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh bằng phương pháp khối phổ đôi (MS/MS), được chẩn đoán mắc bệnh MMA và PPA dựa trên kết quả phân tích acid hữu cơ niệu tại Bệnh viện Nhi Trung ương (hồi cứu số liệu từ tháng 9/2018 đến tháng 12/2021).

### 2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca bệnh trên hai bệnh hiếm, tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn đều được đưa vào nghiên cứu.

Sàng lọc MMA và PPA được thực hiện bằng phương pháp khối phổ đôi định lượng một số acylcarnitine và acid amin trong mẫu máu thấm khô trên hệ thống LC-MS/MS 8040 của Shimadzu.

Phân tích acid hữu cơ niệu được thực hiện bằng phương pháp sắc ký khí khối phổ định lượng các acid hữu cơ trong nước tiểu trên hệ thống GC/MS QP-2020 plus của Shimadzu.

#### Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Excel. Các chỉ điểm sàng lọc gồm propionylcarnitine (C3), free carnitine (C0), tỷ lệ C3/C2 (propionylcarnitine/ acetylcarnitine) được so sánh với khoảng tham chiếu do phòng xét nghiệm thiết lập trên quần thể trẻ khỏe mạnh, tỷ lệ các chỉ số bất thường được thống kê.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, không tác động đến người bệnh, các dữ liệu chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu, được bảo mật. Kết quả nghiên cứu không sử dụng cho mục đích thương mại.

### III. KẾT QUẢ

Hồi cứu dữ liệu của 6 bệnh nhân được chẩn đoán mắc MMA và 7 bệnh nhân mắc PPA tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Bệnh nhân MMA và

PPA trong nghiên cứu chủ yếu là nhóm trẻ em ≤ 1 tháng tuổi. Hầu hết đối tượng là trẻ em dưới 1 tuổi. Có 1 ca bệnh MMA được phát hiện lúc 8 tuổi và 1 ca bệnh PPA được chẩn đoán lúc 12 tuổi.

**Bảng 1. Kết quả acylcarnitine sàng lọc rối loạn chuyển hóa sử dụng MS/MS của bệnh nhân MMA và PPA**

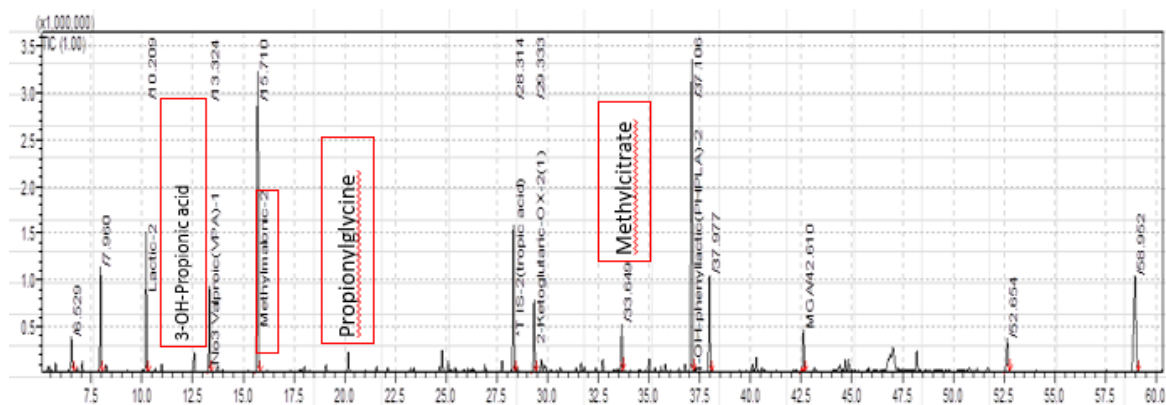
TT	Bệnh nhân MMA	Tuổi	Giới	C3 (μmol /L)	C0 (μmol /L)	Tỷ lệ C3/C2
1	MMA1	7 ngày	Nam	3,75	10,78	0,42
2	MMA2	8 ngày	Nam	8,66	8,41	1,03
3	MMA3	4 ngày	Nam	5,56	11,46	0,25
4	MMA4	8 tuổi	Nam	4,32	3,65	0,82
5	MMA5	1 tuổi	Nữ	6,34	12,13	0,31
6	MMA6	6 tháng	Nam	14,95	9,33	0,76
TT	Bệnh nhân PPA	Tuổi	Giới	C3 (μmol /L)	C0 (μmol /L)	Tỷ lệ C3/C2
1	PPA1	5 ngày	Nam	11,48	8,84	0,57
2	PPA2	3 tháng	Nam	14,35	5,64	1,93
3	PPA3	9 tháng	Nữ	8,71	12,77	0,44
4	PPA4	8 ngày	Nữ	8,06	3,41	1,37
5	PPA5	10 tháng	Nam	21,80	19,36	1,13
6	PPA6	12 tuổi	Nam	18,13	14,39	1,28
7	PPA7	6 ngày	Nam	12,95	4,70	2,5
Giá trị tham chiếu (thiết lập tại phòng xét nghiệm từ 23.389 trẻ khỏe mạnh)				0,19 - 4,74	11 - 59	0,04 - 0,2

Trong 6 bệnh nhân MMA được xét nghiệm sàng lọc rối loạn chuyển hóa bằng MS/MS có 4/6 tăng C3, 3/6 giảm C0 và 6/6 tăng tỷ lệ C3/C2. C3 tăng với mức tăng khác nhau: từ gấp 1,17 đến 3,15 lần so với ngưỡng trên của khoảng tham chiếu. Nồng độ C0 của 3/6 bệnh nhân trong giới hạn bình thường, 3/6 giảm mức độ nhẹ đến giảm mức độ nặng so với ngưỡng dưới của khoảng tham chiếu. Tất cả 6 bệnh nhân MMA đều có tỷ lệ C3/C2 tăng: giá trị

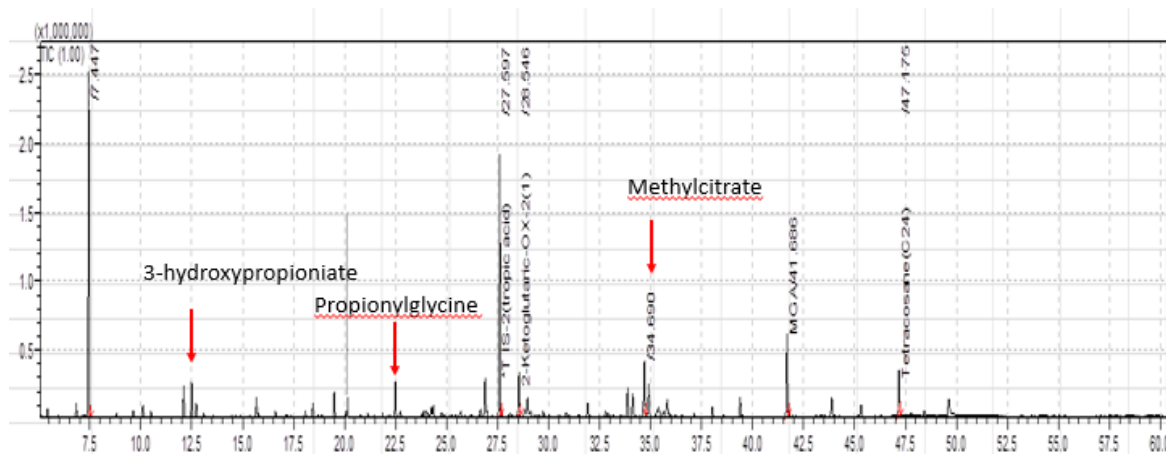
lớn nhất gấp 5,15 lần; thấp nhất gấp 1,25 lần ngưỡng trên khoảng tham chiếu.

Tất cả 7 bệnh nhân PPA có C3 tăng cao, mức tăng từ 1,7 lần đến gấp 4,6 lần so với ngưỡng trên khoảng tham chiếu. 4/6 bệnh nhân PPA có kết quả C0 giảm, từ giảm nhẹ đến giảm 0,31 lần so với ngưỡng dưới của khoảng tham chiếu. Tất cả 7 bệnh nhân PPA làm xét nghiệm sàng lọc rối loạn chuyển hóa bằng MS/MS có tỷ lệ C3/C2 tăng: giá trị lớn nhất gấp 12,5 lần; giá

trị nhỏ nhất gấp 2,2 lần ngưỡng trên của khoảng tham chiếu.



Hình 1. Sắc ký đồ của bệnh nhân mắc MMA số 1



Hình 2. Sắc ký đồ của bệnh nhân mắc PPA số 1

Kết quả phân tích acid hữu cơ niệu ở bệnh nhân MMA cho thấy tăng cao acid methylmalonic, acid 3-OH-propionic, methylcitric. Hình 1 là sắc ký đồ điển hình của bệnh nhân MMA trong nghiên cứu. Kết quả phân tích acid hữu cơ niệu của bệnh nhân PPA có mẫu hình gần tương tự MMA, tuy nhiên không có acid methylmalonic (Hình 2). Đây là điểm chính giúp chẩn đoán phân biệt PPA với MMA qua phân tích acid hữu cơ niệu.

#### IV. BÀN LUẬN

Tăng propionylcarnitine (C3) và tỷ lệ propionylcarnitine/ acetylcarnitine (C3/C2) là những chỉ điểm được khuyến cáo sử dụng để

sàng lọc MMA và PPA. Kết quả sàng lọc bằng phương pháp khối phổ đôi của 6 bệnh nhân được chẩn đoán mắc MMA tại bệnh viện Nhi Trung Ương (từ 9/2018 đến 12/2021) cho thấy tăng tỷ lệ C3/C2 chiếm 100%, với giá trị trung vị là 0,59 giao động từ 0,25 - 1,03 (Bảng 1). Còn nghiên cứu của Chi-Ju Yang tại Trung Quốc, trên 16 bệnh nhân mắc MMA, trung bình tỷ lệ C3/C2 là 0,9 (giao động 0,24 - 1,85).<sup>5</sup> Những kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Fatemeh Keyfi và cộng sự, tất cả các bệnh nhân đều có tỷ lệ C3/C2 ở bệnh nhân MMA > 0,2.<sup>2</sup> C3 tăng là dấu hiệu chỉ điểm cho MMA hoặc PPA. Giá trị trung vị C3 của các bệnh

nhân MMA là 5,95  $\mu\text{mol/L}$  - gấp 1,26 lần so với ngưỡng trên khoảng tham chiếu (Bảng 1). Tuy nhiên, có 2 bệnh nhân MMA trong nghiên cứu này không thấy tăng C3 khi sàng lọc bằng MS/MS. Như vậy, ngay cả ở những bệnh nhân nguy cơ cao, sàng lọc đôi khi cho kết quả âm tính giả. Bác sĩ lâm sàng cần lưu ý về hạn chế này để chỉ định các thăm dò sâu hơn giúp khẳng định chẩn đoán trong các trường hợp bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm thường quy gợi ý bệnh lý rối loạn chuyển hóa mà kết quả sàng lọc MS/MS không rõ ràng. Về cơ bản, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Chi-Ju Yang tại Trung Quốc và Huang Xinwen cùng các cộng sự đều cho thấy tình trạng tăng C3 và tỷ lệ C3/C2 phổ biến ở bệnh nhân MMA.<sup>5,6</sup> Chính vì vậy, sự kết hợp của kết quả C3 và tỷ lệ C3/C2 bất thường trong sàng lọc bằng MS/MS cho phép xác định bệnh nhân cần làm xét nghiệm phân tích acid hữu cơ niệu để khẳng định chẩn đoán bệnh.<sup>7</sup> Có 3/6 bệnh nhân MMA giảm C0. Sự giảm C0 ở bệnh nhân MMA đã được đề cập trong nghiên cứu trước đây của S.Di Donato cùng các cộng sự. Nguyên nhân là do carnitine tự do liên hợp cùng propionyl-CoA dư thừa tạo propionylcarnitine, sau đó bị mất đi trong nước tiểu, gây ra sự giảm carnitine thứ phát.<sup>8</sup> Nhìn chung, xét nghiệm MS/MS chỉ là định hướng, sàng lọc ban đầu với bệnh MMA, còn tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán phải là xét nghiệm acid hữu cơ niệu trong mẫu nước tiểu bệnh nhân.<sup>2</sup>

Kết quả sàng lọc MS/MS của 7 bệnh nhân PPA cho thấy tất cả các bệnh nhân đều tăng C3, giá trị trung vị là 12,95  $\mu\text{mol/L}$ , giao động từ 8,06 - 21,8  $\mu\text{mol/L}$  (bảng 1). Còn kết quả từ nghiên cứu của Xinwen Huang cùng các cộng sự tại Chiết Giang - Trung Quốc trên 4 bệnh nhân mắc PPA thì C3 dao động từ 8,27 - 13,8  $\mu\text{mol/l}$  với giá trị trung bình là 12,41  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>6</sup> Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả

bệnh nhân PPA có tỷ lệ C3/C2 tăng với trung vị là 1,28 giao động từ 0,44 - 2,5 (Bảng 1). Trong nghiên cứu của Xinwen Huang cùng các cộng sự thì trung bình tỷ lệ C3/C2 là 1,31 còn kết quả ở 10 bệnh nhân PPA trong nghiên cứu của Amira Mobarak và các cộng sự là 1,11.<sup>6,9</sup> Nhìn chung, tăng C3 và tỷ lệ C3/C2 là dấu hiệu hay gặp ở bệnh nhân PPA, đã được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu khác nhau, chẳng hạn như của Shchelochkow hay của Muhammad Rafique.<sup>3,10</sup> Ngoài ra, 4/7 bệnh nhân PPA có kết quả C0 giảm (Bảng 1). Sự giảm C0 này cũng đã được đề cập trong nghiên cứu của Kurczynski cùng các cộng sự trên một bệnh nhi 7 tuổi mắc PPA.<sup>11</sup> Đây là sự thiếu hụt carnitine thứ phát, do carnitine tự do liên hợp với propionyl-CoA dư thừa tạo propionylcarnitine, sau đó bị mất đi qua nước tiểu.<sup>8</sup> Grünert SC cùng các cộng sự kết luận rằng chẩn đoán sớm PPA thông qua sàng lọc sơ sinh dường như có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn.<sup>12</sup> Tuy nhiên, chỉ dựa vào kết quả MS/MS chưa phân biệt được cụ thể từng bệnh, C3 tăng cao thì không đặc hiệu và không giúp phân biệt giữa MMA và PPA.<sup>13</sup>

Tất cả 6 bệnh nhân MMA trong nghiên cứu này đều có kết quả xét nghiệm acid hữu cơ niệu tăng cao acid methylmalonic. Kết quả này phù hợp với đặc điểm xét nghiệm GC/MS ở bệnh nhân MMA được Jessica Ramsay và cộng sự đề cập cũng như nghiên cứu của Baumgartner, cho phép phân biệt giữa bệnh nhân MMA và PPA vì acid methylmalonic không tăng trong PPA.<sup>14,15</sup>

Tất cả 7 bệnh nhân PPA trong nghiên cứu này đều thực hiện xét nghiệm acid hữu cơ niệu bằng GC/MS. Đây chính là xét nghiệm chẩn đoán xác định PPA. Khi phân tích acid hữu cơ trong nước tiểu, acid methylmalonic bình thường ở bệnh nhân PPA giúp chẩn đoán phân biệt MMA và PPA.<sup>15</sup> Sự tích tụ và có mặt trong nước tiểu của acid 3-OH-propionic, methylcitric



cũng như propionylglycine, tiglyglycine là phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán được Schelochkov đưa ra.<sup>3</sup> Tóm lại, chẩn đoán xác định bệnh acid hữu cơ niệu trong đó có MMA và PPA cần dựa trên phân tích acid hữu cơ trong nước tiểu bằng GC/MS. GC/MS đã trở thành công cụ đáng tin cậy khi nghiên cứu chuyển hóa. Nước tiểu chứa nhiều chất chuyển hóa, phân tích các acid hữu cơ trong nước tiểu là một kỹ thuật quan trọng để chẩn đoán rối loạn chuyển hóa bẩm sinh. Hạn chế của nghiên cứu là không thực hiện phân tích đột biến gen cũng như đo hoạt độ các enzym thiếu hụt ở các bệnh nhân được chẩn đoán MMA và PPA.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu hồi cứu 6 bệnh nhân Methylmalonic acidemia và 7 bệnh nhân Propionic acidemia tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 9/2018 đến tháng 12/2021 cho thấy tăng C3 và tỷ số C3/C2 là dấu hiệu chỉ điểm của MMA và PPA trong sàng lọc bằng MS/MS, trong đó tỷ lệ C3/C2 tăng cao ở tất cả các bệnh nhân và tỷ lệ này dường như đặc hiệu hơn C3. Giảm C0 thường gặp do sự thiếu hụt carnitine thứ phát. Kết quả sàng lọc không giúp chẩn đoán xác định, nhưng giúp định hướng các xét nghiệm khẳng định chẩn đoán như phân tích acid hữu cơ niệu, phân tích đột biến gen hoặc đo hoạt độ enzym.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Almási T, Guey LT, Lukacs C, et al. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):84. doi:10.1186/s13023-019-1063-z
2. Keyfi F, Talebi S, Varasteh AR. Methylmalonic Acidemia Diagnosis by Laboratory Methods. *Rep Biochem Mol Biol*.

2016;5(1):1-14.

3. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed May 5, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
4. T Tahara, J P Kraus, L E Rosenberg. An unusual insertion/deletion in the gene encoding the beta-subunit of propionyl-CoA carboxylase is a frequent mutation in Caucasian propionic acidemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(4):1372-1376. doi: 10.1073/pnas.87.4.1372.
5. Yang CJ, Wei N, Li M, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatrics*. 2018;18(1):110. doi:10.1186/s12887-018-1090-2
6. Huang X, Yang L, Tong F, et al. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. *BMC Pediatrics*. 2012;12(1):18. doi:10.1186/1471-2431-12-18
7. Armour CM, Brebner A, Watkins D, et al. A patient with an inborn error of vitamin B12 metabolism (cblF) detected by newborn screening. *Pediatrics*. 2013;132(1):e257-261. doi:10.1542/peds.2013-0105
8. Di Donato S, Rimoldi M, Garavaglia B, et al. Propionylcarnitine excretion in propionic and methylmalonic acidurias: a cause of carnitine deficiency. *Clin Chim Acta*. 1984;139(1):13-21. doi:10.1016/0009-8981(84)90187-6
9. Mobarak A, Dawoud H, Mokhtar WA, et al. Propionic and Methylmalonic Acidemias: Initial Clinical and Biochemical Presentation. *Int J Pediatr*. 2020;2020:7653716. doi:10.1155/2020/7653716
10. Rafique M. Clinical Spectrum of Propionic Acidemia. *Journal of Nutrition and*

*Metabolism*. 2013;2013:e975964. doi:10.1155/2013/975964

11. Kurczynski TW, Hoppel CL, Goldblatt PJ, et al. Metabolic studies of carnitine in a child with propionic acidemia. *Pediatr Res*. 1989;26(1):63-66. doi:10.1203/00006450-198907000-00018

12. 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. doi:10.1007/s10545-011-9419-0

13. Chace DH, DiPerna JC, Kalas TA, et al. Rapid Diagnosis of Methylmalonic

and Propionic Acidemias: Quantitative Tandem Mass Spectrometric Analysis of Propionylcarnitine in Filter-Paper Blood Specimens Obtained from Newborns. *Clinical Chemistry*. 2001;47(11):2040-2044. doi:10.1093/clinchem/47.11.2040

14. Ramsay J, Morton J, Norris M, et al. Organic acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):472. doi:10.21037/atm.2018.12.39

15. Matthias R B, Friederike H, Carlo D-V, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130. doi:10.1186/s13023-014-0130-8

## Summary

### SCREENING FOR METHYLMALONIC ACIDEMIA AND PROPIONIC ACIDEMIA USING TANDEM MASS SPECTROMETRY: A RETROSPECTIVE CASE SERIES

Methylmalonic Acidemia (MMA) is a group of autosomal recessive genetic disorders, typically involving defects in the conversion of methylmalonyl-CoA to succinyl-CoA, characterized by the accumulation of methylmalonic acid. Meanwhile, Propionic Acidemia (PPA) is an autosomal recessive disorder related to the conversion of propionyl-CoA to methylmalonyl-CoA by the enzyme propionyl-CoA carboxylase in the mitochondria. Due to nonspecific clinical manifestations, biochemical testing plays a crucial role in screening and diagnosing MMA and PPA. A retrospective study, describing a series of cases, was conducted to evaluate the result of screening for MMA and PPA in high-risk patients. Quantification of acylcarnitines in dried blood spots using tandem mass spectrometry (MS/MS) and analysis of organic acids in urine by gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) were applied for screening and diagnosis in 6 MMA patients and 7 PPA patients (from 9/2018 to 12/2021) at the National Children's Hospital. Screening results by MS/MS for 6 MMA patients showed 4/6 had elevated C3, 3/6 had decreased C0, and all 6/6 had increased C3/C2 ratio. Screening results for metabolic disorders by MS/MS in 7 PPA patients showed all had elevated C3 and C3/C2 ratio. Urinary organic acid testing showed elevated methylmalonic acid, allowing differentiation between MMA and PPA since methylmalonic acid does not increase in PPA.

**Keywords:** Methylmalonic Acidemia (MMA), Propionic Acidemia (PPA), Tandem mass spectrometry (MS/MS), Gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS), urinary organic acid analysis.