

보행장애를 주소로 4세에 진단된 프로피온산혈증

이정현·고정민·유한욱
울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

≡ Abstract ≡

A Case of Propionic Acidemia with Gait Disturbance

Jung Hyun Lee, M.D., Jung Min Ko, M.D., and Han-Wook Yoo, M.D., Ph.D.
Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Propionic acidemia is an autosomal recessive metabolic disorder caused by a defect of propionyl CoA carboxylase with resultant accumulation of toxic organic acid metabolites. This disorder is biochemically characterized by metabolic acidosis, ketoacidosis, hyperglycinemia and hyperammonemia. Clinical symptoms are very heterogeneous and present as a severe neonatal-onset or a late-onset form. We describe one case of propionic acidemia in a 4-year-old boy who has developed gait disturbance after acute metabolic decompensation.

Key Words: Propionic acidemia, Propionyl Co A carboxylase, Ketoacidosis, hyperglycinemia, hyperammonemia, Gait disturbance

서 론

프로피온산혈증은 상염색체 열성으로 유전되는 대사 질환으로 PCC(propionyl-CoA carboxylase)의 결함에 의해 유기산 대사물이 축적되어 대사성 산증, 케톤산혈증, 고글리신혈증 및 고암모니아혈증 등의 생화학적 특징과 광범위한 임상양상을 보인다¹⁾.

1961년 Childs 등²⁾이 처음으로 기술하였고, 1969년 말초혈액백혈구에서 PCC의 효소 활성이 증명되기까지 케톤성 고글라이신혈증(ketotic hyperglycinemia)로 이해되었다³⁾. 국내에서는 1999년에 문헌으로 처음 보고되었다⁴⁾.

발생빈도는 세계적으로 약 50,000명당 1명으로 추정되나 탄땀 질량분석 검사의 적용으로 각 국마다 다양한 빈도로 보고되고 있으며⁵⁾ 국내에서는 정확한 빈도가 알려져 있지 않다.

임상형태는 발병 연령에 근거하여 두 가지로 나눌 수 있는데 신생아기에 발생하고 중증의 급성 신경학적 증상을 보이며 사망률이 높은 신생아형(neonatal-onset form)과 좀 더 늦게 발병하고 보다 경한 증상을 보이는 후기형(late-onset form)이 있는데 대부분 신생아기에 발병한다⁶⁾.

저자들은 보행장애의 증상을 보이는 4세 남아에서 소변 유기산 분석을 시행하여 프로피온산혈증으로 진단된 1례를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 아 : 장○호, 4세, 남아

주 소 : 보행장애

과거력 : 환아는 재태연령 36주에 제왕 절개

술에 의하여 출생 하였고 출생시 체중은 3,600g이었으며 특별한 문제는 없었다. 44개월에 장염과 폐렴으로 2주간 치료받았다.

가족력 : 환아가 출생시 아빠의 연령은 40세였고 엄마는 30세였고 모두 건강하였다. 환아의 엄마는 임신 중 이상 소견이 없었다. 환아의 형제는 삼형제로 환아는 셋째이다. 첫째는 3세경 마비와 경련이 발생하여 치료받던 중 사망하였는데 출생력상 주산기 가사가 있었고 증상이 발생하기까지는 특별한 이상이 없었다. 둘째는 9세로 건강하다.

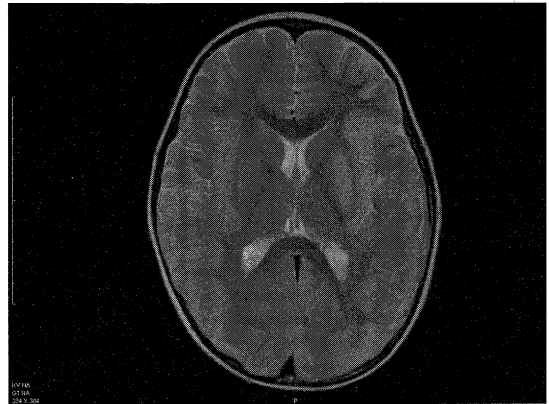
현병력 : 환아는 정상적인 발달을 보이며 지내오던 중 46개월에 2일 동안의 고열과 구토 증상으로 타종합병원에 5일간 입원하여 치료받았고 뇌 컴퓨터단층촬영, 뇌 자기공명영상, 뇌 척수액검사, 위내시경, 복부초음파, 복부컴퓨터 단층촬영을 시행하였으나 특이소견 발견되지 않아 퇴원하였다. 이후에도 구토는 호전 없이 반복되었고 거의 먹지 못하였는데 퇴원 2일 후 쳐져 보이며 5-10분 지속되는 복통을 거의 1시간 간격으로 호소하고 손발의 강직과 통증이 있어 이전 입원했던 병원에 다시 입원 하였다. 복통은 2일 후 호전되었으나 고암모니아혈증, 대사성 산증 있고 발음이 부정확하고 양손에 힘을 주는 증상과 보행장애가 지속되어 타대학교병원으로 전원 되었다.

진찰 소견 : 입원 당시 체중, 신장, 두위는 정상 범위였다. 생체 활력 징후는 정상이었고 의식은 명료하였다. 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았으며 호흡음은 깨끗하였고 간비대는 없었다. 신경학적 진찰 소견으로 감각이상은 보이지 않았으며 말을 듣고 이해하고 말할 수는 있었으나 발음이 부정확하였다. 근력은 사지에서 3단계 정도로 떨어져 있었다. 사지의 강직이

있었는데 상지에서 그 정도가 강하였다. 사지를 굽히고 가볍게 떠는 양상의 불수의적인 운동을 불규칙하게 반복하였다. 팔에 지속적으로 통증을 호소하였고 팔을 펴주면 통증이 사라졌다. 손발을 자의로 움직일 수 있었으나 세밀한 움직임은 하지 못했고 혼자서 앉지 못했으나 수동적으로는 앉을 수 있었다. 일으켜 세우면 중심을 잡지 못하고 비틀거리며 쓰러지려 하였고 걷지 못하였다. 심부건반사가 항진되어 있었고 병적 반사로 ankle clonus가 양성이었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소 12.1g/dL, 백혈구 3,900/mm³(seg 29.1%, lympho 56.1%), 혈소판 453,000/mm³이었다. BUN은 21mg/dL, Creatinine은 0.7mg/dL이었다. 정맥혈 가스 분석상 pH는 7.424였고 bicarbonate는 20.2mEq/L이었다. 전해질 검사상 calcium은 10mEq/L, phosphate는 5mEq/L 이었고, AST는 43IU/L, ALT는 86IU/L였다. protein은 6.9g/dL이었고 albumin 4.3g/dL이었다. ammonia는 170umol/L(정상범위 : 10-35), lactate는 2.9mmol/L(정상범위 : 0.9-1.7)로 증가되어 있었다. 일반소변 검사상 ketone이 2+로 검출 되었다. 뇌 자기공명영상에서는 T2-weighted 단면에서 뇌의 sulci가 전반적으로 넓어져 있었으며 bitemporooccipital lobe의 subcortical white matter, 기저핵(basal ganglia) 특히 putamen의 신호 증강이 관찰되었다(Fig. 1). 뇌파 검사는 시행하지 않았다. 탄젠 질량분석검사서 C3 carnithine이 17,45 umol/L (cutoff : 4.33)으로 증가되어 있었다. GC/MS (gas chromatography-mass spectrometry)를 이용하여 시행한 소변 유기산 정량분석 검사상 3-OH-propionic acid 8,936 mmol/mol Cr(정상범위 : 2-15mmol/mol Cr),

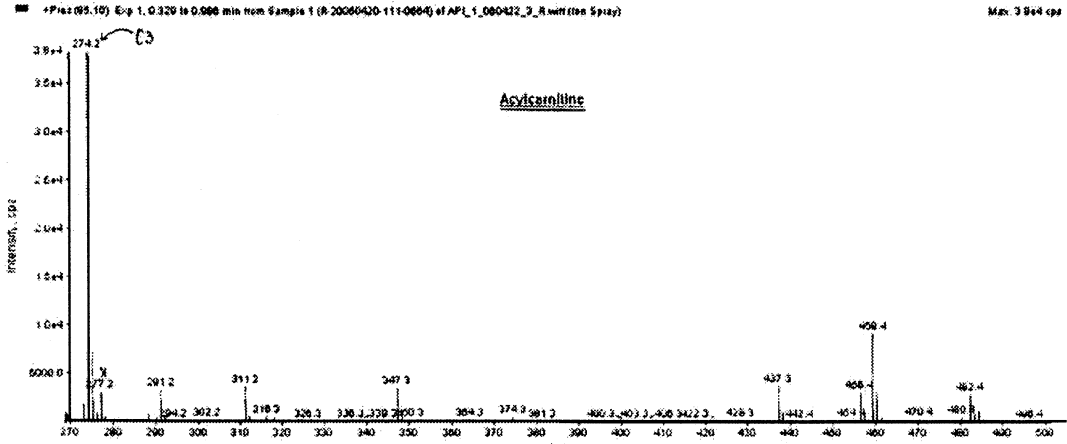
Fig. 1. 4-year-old boy with propionic acidemia. T2-weighted axial MR image reveals hyperintense changes in basal ganglia.



Propionylglycine 2595 mmol/mol Cr(정상범위 : 0mmol/mol Methylcitric acid 25,426 mmol/mol Cr(정상범위 : 0-20mmol/mol Cr) 등이 높은 수치로 검출되어 프로피온산혈증으로 진단하였다.

치료 및 경과 : 환아는 입원 후 음식과 수액 요법, 단백제한식이, L-carnitine, biotin로 일주일간 치료 하였고 사지의 강직과 진전이 감소되고 혼자서 앉고 서고 걷는 것이 가능한 상태로 퇴원하였다. 퇴원시 검사한 소변 유기산 정량분석에서 3-OH-propionic acid 2,077 mmol/mol Cr(정상범위 : 0-15mmol/mol Cr), Propionylglycine 2,344 mmol/mol Cr(정상범위 : 0mmol/mol Cr), Methylcitric acid 3,965mmol/mol Cr(정상범위 : 0-20mmol/mol Cr)로 호전된 소견이었으나 여전히 상승되어 있었다. 한 달 후 본원에서 검사한 혈액검사상 ammonia는 63 umol/L(정상범위 : 10-35), lactate는 1.4 mmol/L(정상범위 : 0.9-1.7)로 감소되었다. 혈장 아미노산 정량분석에서

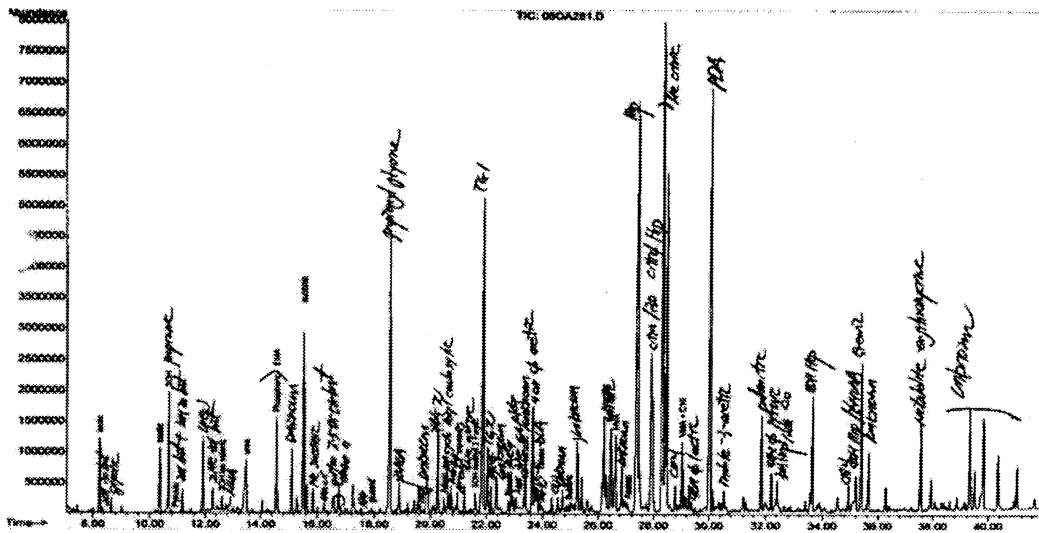
Fig. 2. Acylcarnithine profile of the patient shows the peak of propionylcarnithine



Asparagine 116.4nmol/mL(정상범위 : 23-112 nmol/mL), Glycine 748.3nmol/mL(정상범위 : 124-341 nmol/mL)로 증가되어 있었다. 탄뎀 질량분석검사에서 C3 carnithine이 증가되어 있었다(Fig. 2). GC/MS 이용한 소변 유기산 정량분석 검사상 3-OH-propionic acid 20.27 mmol/mol Cr(정상범위: <24mmol/mol Cr)로

정상이었고 Propionylglycine 34.67 mmol/mol Cr(정상범위 : <2mmol/mol Cr), Methylcitric acid 142.80mmol/mol Cr(정상범위 : <2mmol/mol Cr)로 큰 호전을 보였으나 여전히 상승된 소견이었고 정상 소견이었던 tiglyglycine이 82.79mmol/mol Cr(정상범위 : <2mmol/mol Cr)로 증가된 소견을 보였다(Fig. 3). 환아는

Fig. 3. Urine organic analysis in the urine of the patient.



혼자서 걸을 수 있으나 원할하지는 않으며 경한 발음장애가 남아 있다. biotin, L-carnitine (1,800mg/day), metronidazole (450mg/day) 로 치료하고 있고 특수분유(MPA)를 수유하며 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

PCC는 propionyl CoA가 methylmalonyl CoA로 전환되는 과정을 촉매하는 효소로 분자량이 각각 72 KD, 56 KD인 두 개의 subunit a와 β 로 구성되어 있다. a subunit의 유전자(PCCA)는 염색체 13q32에 위치하고 β subunit의 유전자(PCCB)는 염색체 3q13.3-q22에 위치한다. 조효소 biotin은 a subunit에 결합되어 있다. 현재까지 PCCA에서는 40개 이상, PCCB에서는 60개 이상의 돌연변이가 보고되었고 대부분이 missence 돌연변이이다⁷⁾.

프로피온산혈증 환자의 경우 보통 정상적인 임신과 분만으로 출생한다. 신생아형은 생후 수 시간에서 첫 몇 주에 이르는 초기 무증상 기간 후 수유곤란, 구토, 과도한 체중 감소, 복부 팽만과 같은 비특이적인 소견에서부터 비정상적인 자세와 운동, 저긴장증, 기면과 경련 등의 신경학적 증상까지 급속히 악화된다. 즉각적인 치료를 하지 않으면 뇌부종, 호흡부전, 저체온증으로 혼수에 이르고 수일 내에 죽거나 생존하여도 영구적인 뇌손상을 남긴다⁸⁾. 대사성 산증, 음이온차(anion gap) 상승, 젖산혈증, 고요산혈증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 케톤뇨증이 가장 흔한 일반적 검사 이상 소견으로 패혈증으로 오진되기도 한다⁶⁾.

후기형은 생명을 위협하는 급성 뇌병증부터 간헐적 또는 만성 증상까지 임상증상이 광범위

하다. 간헐적 운동실조, 행동이상, 단백질이 풍부한 음식의 선택적 거부, 식욕부진, 주기적 구토, 성장장애, 신경발달이상 등을 보인다. 급성 발병과 재발의 원인으로는 이화작용(catabolism)을 자극하는 스트레스성 사건, 감염, 금식, 변비나 단백질의 과량 섭취 등이 있다⁹⁾. 환자들은 뇌졸중과 유사한 증상(metabolic stroke)을 보일 수 있는데 독성 대사산물의 과다한 축적, 저산소성 허혈성 손상, 심한 케톤산혈증 등이 그 기전으로 설명되고 있다¹⁰⁾. 기저핵(basal ganglia)의 급성 병변이 호발하며 특히 globus pallidus의 병변이 뚜렷한데 급성기 뇌 MRI에서 양측 globus pallidus의 비정상 신호를 볼 수 있으며 Diffusion-weighted image에서 globus pallidus의 hyperintensity, proton MR spectroscopy에서는 N-acetylaspartate (NAA)의 감소(신경손상의 증거), lactate의 증가를 볼 수 있다¹¹⁾. 다른 신경학적 소견으로는 뇌위축, 탈수초증(demyelination)이 관찰된다. 만성적인 대사 장애와 제한적인 식이, 반복적인 재발과 회복기간의 연장 등은 성장저하를 초래 한다³⁾. 급성 대사 부전 없이 발달장애나 운동장애나 정신지체나 정신이상만을 보인 환자들이 보고되었다¹²⁾. 드물지만 의미 있는 합병증으로는 심근병증(cardiomyopathy)이 있는데 대사 부전의 급성 에피소드가 없을 때 비후성심근증으로 사망한 환자가 보고되었다¹³⁾. 급성 반복성 체장염이 드물게 올 수 있고 구토와 복통 등의 증상은 혈장 아밀라제와 리파제의 농도 상승과 관련 있다¹⁴⁾.

프로피온산혈증의 진단은 GC/MS(gas chromatography/mass spectrometry)을 이용한 소변 유기산 정량분석, 탄뎀 질량분석검사를 이용한 혈액내의 acylcarnitine profile, plasma amino acid profile 검사로 할 수 있

다. 소변유기산분석에서 3-OH-propionic acid가 가장 우세하고 그 외에 tiglic acid, tiglyglycine, butanone, propionylglycine이 증가되어 있다. methylcitrate도 증가되어 있는데 propionyl CoA와 oxalacetic acid의 condensation에 의해 생성 된다¹⁵. 케톤산혈증이 심한 경우에는 3-OH-butyric acid나 acetoacetic acid 등의 증가 소견을 보인다. plasma acylcarnitine를 분석해 보면 propionylcarnitine(C3)이 증가한 비정상 소견을 보인다. plasma amino acids의 분석에서는 glycine과 alanine이 증가하는 비특이적인 소견을 보인다. propionyl CoA나 tiglyl CoA와 같은 고농도의 CoA 유도체 측정에 의해 2차적으로 고암모니아혈증이 발생할 수 있는데, 이러한 화합물들이 carbamyl phosphate synthetase의 활성을 억제함으로써 urea cycle의 활성을 감소시키기 때문으로 추정되고 있다¹⁶. 혈장 암모니아 농도는 질환의 중증도와 관련이 있다¹⁷.

프로피온산혈증의 확진은 환자의 말초혈액 백혈구나 배양된 피부섬유아세포에서 PCC의 결핍을 증명하는 것이다. 산전진단은 GC/MS로 양수내의 methylcitric acid를 측정하거나¹⁸ 용모막 세포에서 얻은 태아세포에서의 효소 활성도를 측정하거나¹⁹ 태아세포에서 추출한 DNA를 분자 유전학적으로 검사함으로써 가능하다.

감별진단해야 할 질환으로는 케톤혈증과 산혈증을 일으킬 수 있는 다른 유기산혈증이나 당뇨병, 심한 탈수, 패혈증, 당원병(glycogen storage disease)등이 있으며 신생아의 일시적 고암모니아혈증, urea cycle enzyme deficiency, 라이증후군 등 고암모니아혈증을 보이는 질환과 고글리신혈증과 고글리신뇨증을 보일 수 있는 메틸말론산혈증과 isovaleric

acidemia와 β -ketothiolase deficiency, 3-oxothiolase deficiency 등이다²⁰.

치료는 응급치료와 지속적 치료 두 가지로 나눈다²¹. 급성기 응급 치료의 목적은 nitrogen 섭취를 피하고 충분한 칼로리의 공급을 통해서 내인성 이화상태를 막는 것이다. 대사부전의 조기 징후인 음식 거부, 구토, 케톤뇨증은 사망의 잠재적 위험이 있고 신경학적 손상이 진행될 수 있으므로 즉시 발견하여 치료해야 한다. 에너지는 비경구적으로 포도당(80-120 kcal/kg/day)을 공급하고 가능하면 고열량 단백질제한 유동식을 비위관(nasogastric tube)으로 준다. 산증은 수액요법으로 교정될 수 있으나 pH가 정상화되지 않을 때에는 bicarbonate로 교정이 필요하다. L-carnitine(10 mg/kg/24 hr)정맥 투여가 도움이 될 수 있는데, propionyl CoA를 propionyl carnitine 형태로 전환시켜 배설을 증가시킴으로써 지방산산화를 정상화하고 산증을 개선시킨다^{22,23}. Biotin은 propionyl-CoA carboxylase의 조효소이기 때문에 시도해 볼 수 있고(10-20 mg/day) 치료효과를 거둔 예들이 보고되었다²⁴. 암모니아 해독하기 위해 sodium benzoate를 사용할 수 있고 최근에 carbamylglutamate (50-100 mg/kg/day) 투여를 통해 고암모니아혈증을 향상시켰다는 보고가 있다^{25,26}. 첫 수 시간 이내에 내과적 치료에 반응하지 않는 환자는 복막투석이나 혈액투석을 통해 독성 대사산물을 제거해야 한다.

지속적 치료시 영양공급은 저단백고열량식이, propiogenic substrate가 없는 비타민과 미량 원소의 보충으로 하며 비위관과 위루를 통해 음식을 공급하여 식욕부진을 극복하고 영양 상태를 유지할 수 있다. 카르니틴은 결핍을 예방하기 위해 L-carnitine(50-100 mg/kg/24 hr)을

보충한다. 예방적 치료로 급성염증에 대한 적극적인 치료를 포함해서 장내 세균에 의한 propionic acid가 생성을 막기 위해서 neomycin(50mg/kg)이나 metronidazole (10-20mg/kg) 등을 투여할 수 있으며, 변비는 고암모니아혈증을 재촉하고 악화시키므로 치료해야 한다. 최근 보존적인 내과적 치료에 대체하여 기저 대사 결함을 치료하기 위한 방법으로 간이식이 시도되고 있으나 독성 대사물의 배설이 감소하지만 대사 이상이 완전히 교정되는 것은 아니며 신경학적 증상을 호전시킨 증거는 불충분하다^{27,28)}.

참고문헌

- 1) Ravi Ramachandran, Jeffrey Pietz. Propionic acidemia without acidemia : A casereport. *J Perinatol* 1995;15:71-3.
- 2) Childs B, Nyhan WL, Borden MA, Bard L, Cooke RE. Idiopathic hyperglycemia and hyperglycinuria, a new disorder of amino acid metabolism. *Pediatrics* 1961;27:522.
- 3) Hsia E, Scully KJ, Rosenburg LE. Defective propionate carboxylation in ketotic hyperglycinemia. *Lancet*. 1969;11:757.
- 4) Yeoum WS, Lee KW, Chae BH, Lim BK, Lee HJ. A Case of Propionic Acidemia. *J Korean Pediatr Soc*. 1999;42:1159-64.
- 5) Desviat LR, Perez B, Perez-Cerda C, Rodriguez-Pombo P, Clavero S, Ugarte M. Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. *Mol Genet Metab* 2004;83:28-37.
- 6) Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;15:142:104-12
- 7) Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Vol. II, 8th edition. New York:McGraw-Hill. 2001:2176
- 8) Bergman AJ, Van-der-Knaap MS, Smeitink JA, Duran M, Dorland L, Valk J, et al. magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in propionic acidemia : clinical and biochemical consideration. *Pediatr Res* 1996;40:404-9.
- 9) Matsuishi T, Stumpf DA, Chrislip K: The effect of malate onpropionate mitochondrial toxicity. *Biochem Med Metabol Biol* 1991;46:177-84.
- 10) Keegan CE, Martin DM, Quint DJ, Gorski JL. Acute extrapyramidal syndrome in mild ornithine transcarbamylase deficiency: metabolic stroke involving the caudate and putamen without metabolic decompensation. *Eur J Pediatr* 2003;162: 259-63.
- 11) Trinh BC, Melhem ER, Barker PB. Multislice proton MR spectroscopy and

- diffusion weighted imaging in methylmalonic acidemia: Report of two cases and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2001;22:831-3.
- 12) Thomas Lucke, Celia Perez-Cerda, Matthias Baumgartner, Brian Fowler, Stefanie Sander, Michael Sasse, Sabine Scholl, et al. Propionic Acidemia: Unusual Course With Late Onset and Fatal Outcome. *Metabolism* 2004;53:809-10
 - 13) Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2005;85:286-90.
 - 14) Burlina AB, Dionisi-Vici C, Piovan S, Saponara I, Bartuli A, Sabetta G, Zacchello F. Acute pancreatitis in propionic acidemia. *J Inher Metab Dis* 1995;18:169-2.
 - 15) Ando T, Rasmussen K, Wright JM, Nyhan WL. Isolation and identification of methylcitrate, a major metabolic product of propionate in patients with propionic acidemia. *J Biol Chem* 1972;247:2200-4.
 - 16) Coude FX, Ogier H, Grimber G, Parvy PH, Dinh DP, charpentier C, et al. Correlation between blood ammonia concentration and organic acid accumulation in isovaleric and propionic acidemia. *Pediatrics* 1982;69: 115-7.
 - 17) Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M, Longo N. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2006;88:123-30.
 - 18) Naylor G, Sweetman L, Nyhan WL, Hornbeck C, Griffiths J, Morch L, Brandange S. Isotope dilution analysis of methylcitric acid in amniotic fluid for the prenatal diagnosis of propionic and methylmalonic acidemia. *Clin Chim Acta* 1980;107:175-83.
 - 19) Jakobs C, Dorland L, Sweetman L, Duran M, Nyhan WL, Wadman SK. Identification of methyl-branched chain dicarboxylic acids in amniotic fluid and urine in propionic and methylmalonic acidemia. *Pediatr Res* 1984;18:1185-91.
 - 20) Coude FX, Ogier H, Grimber G, Parvy PH, Dinh DP, charpentier C, et al. Correlation between blood ammonia concentration and organic acid accumulation in isovaleric and propionic acidemia. *Pediatrics* 1982;69: 115-7.
 - 21) Ogier de Baulny H, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: Management and outcome. *J Inher Metab Dis* 2005;28:415-23.
 - 22) Roe CR, Milington DS, Maltby DA, Bohan TP. L-Carnitine enhances excretion of propionyl coenzyme A as propionylcarnitine in propionic acidemia. *J Clin Invest* 1984;73:1785-8.

- 23) Kurezynski TW, Hoppel CL, Goldblatt PJ, Gunning WT. Metabolic studies of carnitine in a child with propionic acidemia. *Pediatr Res* 1989;26:63-6.
- 24) Saunders M, Sweetman L, Robinson B, Roth K, Cohn R, Gravel RA. Biotin-respons organicaciduria : Multiple carboxylase defects and complementation studies with propionic acidemia in cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 1979;64:1695.
- 25) Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, Sewell A, Bohles H. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab* 2003;79:303-4.
- 26) Gebhardt B, Dittrich S, Parbel S, Vlaho S, Matisika O, Bohles H. N-Carbamylglutamate protects patients with decompensated decompensated propionic aciduria from hyperammonemia. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:241-4.
- 27) Kuhara T. Diagnosis of inborn errors of metabolism using filter paper urine, urease treatment, isotope dilution and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;758:3-25.
- 28) Leonard JV, Walter JH, McKiernan PJ. The management of organic acidaemias: the role of transplantation. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24:309-11.