

**BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ
ETHYLMALONIC ENCEPHALOPATHY ĐANG SỬ DỤNG CHẾ ĐỘ ĂN
“LOW METHIONIN AND CYSTEIN”**

Huỳnh Ngọc Khôi Cát
Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng

DOI: 10.47122/VJDE.2023.63.16

ABSTRACT

*Case of ethylmalonic encephalopathy on a
“low methionine and cysteine” diet*

Ethylmalonic encephalopathy (EE) is a rare metabolic disorder caused by dysfunction of ETHE1 protein, a mitochondrial dioxygenase involved in hydrogen sulfide (H₂S) detoxification. EE is usually a fatal disease with a severe clinical course mainly associated with developmental delay and regression, recurrent petechiae and chronic diarrhoea. Clinical symptoms may present from birth or several months after birth. Treatment includes antioxidants, antibiotics that reduce H₂S level and antispastic medications, which are not curative. The mutations causing absence of the ETHE1 protein, as in the case for the described patient, usually entail a severe fatal phenotype. Although a few rare cases mild clinical findings were reported, the mechanism resulting in these milder cases is also unclear. In this article, we describe a 5-year-old boy with a mutation in the ETHE1 gene, with chronic diarrhea, microscopic hematuria, motor and language retardation, who is on a “low methionine and cysteine” diet and in consideration of changing into oral medications.

TÓM TẮT

Ethylmalonic encephalopathy là một chứng rối loạn chuyển hóa hiếm gặp do rối loạn chức năng của gen ETHE1 (1 dạng di truyền lặn), một dioxygenase của ty thể liên quan đến quá trình giải độc hydro sunfua (H₂S). EE thường là một căn bệnh gây tử vong với diễn biến lâm sàng nghiêm trọng

chủ yếu liên quan đến chậm phát triển và thoái triển, trương lực cơ yếu, chấm xuất huyết trên da tái phát và tiêu chảy mãn tính. Các triệu chứng lâm sàng có thể xuất hiện từ lúc mới sinh hoặc vài tháng sau sinh. Điều trị bao gồm các chất chống oxy hóa, thuốc kháng sinh làm giảm nồng độ H₂S. Các đột biến gây ra sự vắng mặt của protein ETHE1, như trường hợp của bệnh nhân được mô tả, thường kéo theo một kiểu hình gây tử vong nghiêm trọng. Mặc dù có những trường hợp hiếm gặp được báo cáo với các biểu hiện lâm sàng nhẹ, nhưng cơ chế dẫn đến những trường hợp nhẹ hơn này cũng chưa rõ ràng. Hiện tại là một trường hợp bé trai 5 tuổi bị đột biến gen ETHE1, bị tiêu chảy mãn tính, tiểu máu vi thể, chậm phát triển vận động, ngôn ngữ; đang sử dụng chế độ ăn “giảm methionine và cysteine” và cân nhắc sử dụng thuốc uống.

Tác giả liên hệ: Huỳnh Ngọc Khôi Cát

Ngày nhận bài: 7/6/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 15/6/2023

1. TỔNG QUAN

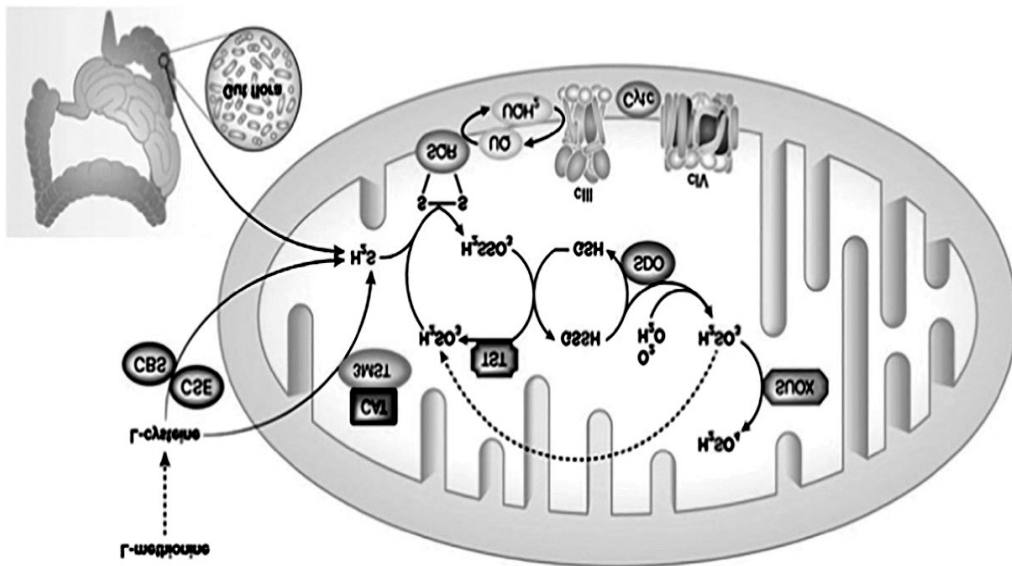
Bệnh não do ethylmalonic (EE) là một rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường ở trẻ sơ sinh ảnh hưởng đến não, đường tiêu hóa và các mạch ngoại vi. Rối loạn này được đặc trưng bởi sự chậm phát triển thần kinh, co giật, chấm xuất huyết tái phát và tiêu chảy mãn tính [1]. Chụp cộng hưởng từ não (MRI) cho thấy tổn thương hoại tử lan rộng trong cấu trúc chất xám sâu [12]. Khởi phát và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng này khác nhau ở từng bệnh nhân, thậm chí với cùng

một đột biến, nhưng hầu hết xảy ra sớm trong quá trình phát triển [9].

ETHE1 là một polypeptide 30-kDa nằm trong ty thể, tham gia vào quá trình oxy hóa dị hóa hydro sunfua (H₂S) thành sunfat [14]. Nồng độ thấp (<125 μM) của H₂S có nhiều chức năng sinh lý ở người khỏe mạnh, bao gồm truyền tín hiệu giữa các tế bào thần kinh, bảo vệ tim mạch, điều hòa nhịp tim, giãn mạch, hình thành mạch và tác dụng chống oxy hóa, chống viêm và bảo vệ tế bào trong biểu mô. Mặc dù H₂S ở dạng vết hoạt động như một tác nhân bảo vệ tế bào, nhưng ở nồng độ cao, nó là một tác nhân độc hại mạnh ức chế một số enzyme quan trọng có tác dụng chống oxy hóa và tạo năng lượng [3].

Một trong chức năng là của ty thể chịu trách nhiệm cho loại bỏ H₂S từ các mô. H₂S

ban đầu được cố định bởi sulfide quinone oxyoreductase (SQR) gắn màng. Các điện tử được chiết xuất từ H₂S đi vào chuỗi hô hấp ở cấp độ nhóm quinone (UQH/UQ), sau đó được chuyển sang phức hợp III (cIII) và cuối cùng được cố định bởi cytochrom c oxidase (phức hợp IV, cIV) thành oxy phân tử với sự hình thành của nước. Sulfur dioxygenase (SDO/ETHE1), hiện diện dưới dạng dime liên kết Fe trong chất nền ty thể, oxy hóa nguyên tử lưu huỳnh của H₂S được cố định trong gốc persulfide (H₂SO₃) thành sulfite (SO₃²⁻) trong phản ứng bao gồm oxy phân tử và nước (Hình 1). Sulfite tiếp tục bị oxy hóa thành sunfat (SO₄) bởi sulfite oxidase [13]. Các hệ thống này có thể có chức năng sinh lý quan trọng trong việc duy trì nồng độ H₂S ở mô thấp.



Sự thiếu hụt enzyme ETHE1 có chức năng sẽ ngăn không cho sulfide bị phân hủy, cho phép phân tử này tích tụ trong tế bào. Sự tích tụ sulfua cản trở khả năng sản xuất năng lượng của ty thể và làm hỏng các mô và cơ quan khắp cơ thể. Các nhà nghiên cứu tin rằng tác động của lượng sulfua dư thừa trong não, cơ, mạch máu và niêm mạc ruột là cơ sở cho hầu hết các đặc điểm chính của bệnh não do ethylmalonic.

Một vài trường hợp được báo cáo có sử dụng chế độ ăn “Low methionine and cysteine” để tránh làm tăng thêm dư thừa sulfua trong các mô cơ thể.

2. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP BỆNH

Trường hợp bệnh nhi nam, 58 tháng đến khám vì thoái triển vận động, chậm phát triển ngôn ngữ, tăng trưởng kém và tiêu phân lỏng.

Tiền sử gia đình:

Em họ của mẹ (con dì ruột 1): sốt sau đó chậm đứng và liệt nửa người

Em họ của mẹ (con dì ruột 5): chậm đứng, vánh tai dính

Cả 2 chưa từng làm các xét nghiệm di truyền trước đây

Tiền sử bản thân:

Sơ sinh:

Trẻ sinh thường đủ tháng, cân nặng lúc sinh 3,1kg, chiều dài 50cm, làm sàng lọc sau sinh 5 mặt bệnh: kết quả chưa ghi nhận bất thường, đo OAE: OAE hai tai trong giới hạn bình thường, siêu âm tim: hình thái chức năng tim trong giới hạn bình thường.

Quá trình mang thai mẹ chưa ghi nhận bất thường

Bệnh lý:

Trẻ bắt đầu xuất hiện triệu chứng tiêu lỏng lúc 1 tháng tuổi. Trẻ đến khám vì tiêu phân lỏng nhiều lần ~ 8-10 lần/ ngày được điều trị

với men vi sinh, kẽm, giảm sữa đầu.

Lúc 7 tháng tuổi: trẻ đến khám vì nổi chấm xuất huyết toàn thân, không sốt, tinh táo, ăn bú được, không nôn.

Lúc 12 tháng tuổi: đi khám vì chậm tăng cân → SDD trung bình (CN: 8,2kg <-2sd)

Sau 12 tháng tuổi trẻ đi khám nhiều đợt vì chấm xuất huyết trên da + tiêu phân lỏng nhiều đợt (tiêu phân lỏng > 5 lần/ ngày)

Trẻ không tiêu phân thành khuôn, thường tiêu phân sệt ~ 1-2 lần/ ngày, có nhiều đợt trong năm tiêu phân lỏng toé nước hoặc tiêu phân nhầy cần phải đi khám.

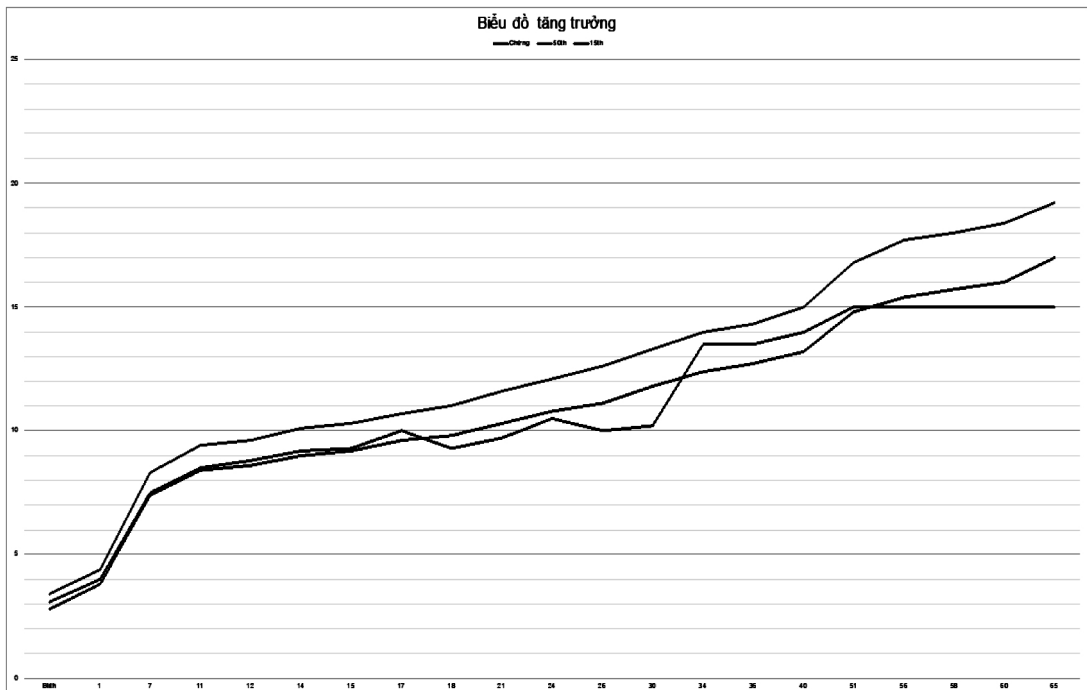
Dinh dưỡng:

Trẻ bú mẹ kết hợp sữa công thức từ sau sinh

Mẹ cho trẻ ăn đa dạng, lượng thức ăn đủ

Sữa công thức > sữa tươi, lượng sữa phù hợp với từng độ tuổi theo khuyến cáo bộ y tế

Chậm tăng trưởng từ 12 tháng



Vận động:

12 tháng: mới biết bò, đứng phải có người vịn, ngồi được chưa vững

15 tháng: chưa biết đi, đứng phải có người vịn

Chậm phát triển ngôn ngữ

Không hiểu các hiệu lệnh ngôn ngữ đơn giản

53 tháng tuổi trẻ đi khám nhận thấy chậm phát triển về nhận thức, ngôn ngữ và vận động, tăng trưởng kém, đi khám và điều trị nhiều nơi nhưng chưa cải thiện, được giới thiệu vào trung tâm xét nghiệm di truyền tại thành phố Hồ Chí Minh làm các xét nghiệm phân tích acid hữu cơ niệu tăng, đột biến NST và đột biến Gen có kết quả:

Thông tin lâm sàng: Chẩn đoán nghi ngờ: td rối loạn chuyển hóa, chậm phát triển tâm vận (xem thêm hồ sơ đính kèm)

KẾT QUẢ	
NST1-22 và NST giới tính	Không phát hiện bất thường số lượng, vi mất đoạn và vi lặp đoạn nhiễm sắc thể
KẾT LUẬN: Không phát hiện CNV (*)	
* Đề nghị tư vấn với bác sĩ điều trị và chuyên gia tư vấn di truyền để hiểu rõ mối liên hệ giữa kết quả và dấu hiệu bệnh.	

KẾT QUẢ							
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến theo Clinvar
ETHE1	Lặn	Đồng hợp	chr19: 43511454	NM_014297.5: c.488G>A (NP_055112.2: p.Arg163Gln)	Đột biến sai nghĩa	Ethylmalonic encephalopathy (AR)	Gây bệnh

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

1. Phát hiện 01 biến thể đồng hợp được phân lớp gây bệnh trên gen **ETHE1** (dạng di truyền lặn). Đột biến trên gen này có thể liên quan đến Ethylmalonic encephalopathy (AR), có khả năng liên quan lâm sàng.
2. Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ lâm sàng về kết quả này.

10/8/2022: Trẻ đi khám vì sốt cao liên tục, họng đỏ loét, tiêu màu sậm, tiêu phân nhầy lỏng nhiều lần trong ngày được chẩn Viêm loét họng/ Viêm ruột/ Suy dinh dưỡng, các bác sỹ có chỉ định khám dinh dưỡng ghi nhận được:

Chậm đạt các mốc tăng trưởng, trẻ hiện tại không ngồi được, không đứng được, chưa biết đi, chậm phát triển ngôn ngữ, không hiểu các hiệu lệnh ngôn ngữ đơn giản

CN/ T: 15kg < -2sd

CC/ T: 98 cm <-2sd

CN/CC >-1sd

Tình trạng dinh dưỡng: Suy dinh dưỡng trung bình

Tình

Ăn uống được, không nôn

Tim phổi thường

Bụng mềm, không chướng

Tiểu đậm màu , HC (+)

Tiêu phân lỏng, không thành khuôn từ sau sinh

Chế độ ăn:

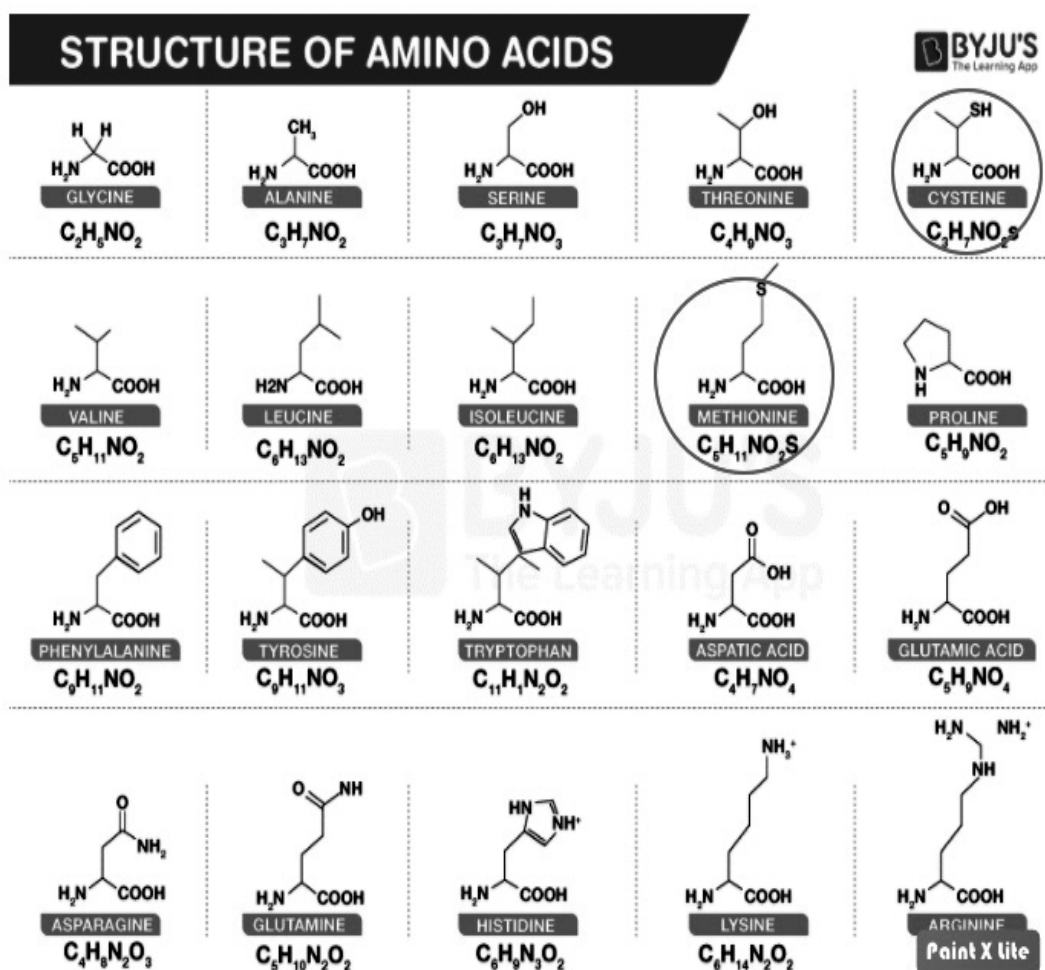
Sữa: sử dụng sữa tươi TH true milk ~ 500ml/ ngày

Đánh giá năng lượng ~ 1000 kcalo/ngày

Bổ sung vitamin A theo lịch tại địa phương

Bổ sung vitamin D đến 18 tháng

Kế hoạch điều trị: song song với các thuốc điều trị, hỗ trợ men vi sinh; về mặt dinh dưỡng, chúng tôi cho áp dụng chế độ ăn Low methionine and cystein, bổ sung men vi sinh và theo dõi. Trong có các chất dinh dưỡng đa lượng sinh năng lượng, có 2 acid amin có lưu huỳnh trong cấu trúc: Methionine và cystein. Chế độ ăn này sẽ làm góp phần làm giảm tình trạng dư thừa sulfua trong các mô, tránh làm nặng hơn các triệu chứng lâm sàng của bệnh



Cụ thể:

BẢNG THỰC PHẨM TÍNH TOÁN LƯỢNG METHIONINE

METHIONINE <100MG	
Táo	Nho
Các quả mọng (dâu, việt quất, mâm xôi,...)	Bông cải xanh
Dưa leo	Khoai lang
Xà lách	Hạt dẻ
Quả lê	Bắp
Dưa hấu	Đậu Hà lan
Cà chua	Khoai tây
Chuối	Đậu trắng (nấu sốt cà-đóng lon)
Hạt macca	Đậu nành
Cải kale (nấu chín)	Hạt óc chó

Cà rốt	Yến mạch
Đậu xanh	Đậu lăng
Nấm	Bơ đậu phộng
METHIONINE 100-300mg	
Refired beans	Hạt điều
Đậu đen	Đậu nành (edamame)
Tàu hũ	Hạt hướng dương
Surimi	Phomai, cheddar
Phomai, mozzarella stick	Bơ thực vật
Sữa 1%	Sữa chua tách béo
Tôm	
METHIONINE >300mg	
Điêu brazil	Thịt bò, cừu
Thịt xông khói	Ức gà
Cá, cá hồi	Phần đuôi tôm hùm
Gà tây	Cua
Trứng	Thịt cốt lếch
Cá ngừ	Thịt heo đóng hộp

Đối với các thực phẩm ít Methionine có thể cho trẻ ăn thường xuyên, hàng ngày, lượng không giới hạn. Đối với các thực phẩm thuộc nhóm Methionine trung bình có thể cho trẻ ăn hàng ngày, lượng ít. Đối với nhóm thực phẩm thuộc nhóm Methionine cao, cho trẻ ăn 1 tuần ~3 lần, lượng hạn chế. Có thể sử dụng Sữa đậu nành cho trẻ + bổ sung bột MCT (1 muỗng pha chung vào cỡ sữa hoặc cỡ cơm/ cháo cho trẻ)

Sau 6 tháng áp dụng thử chế độ ăn Low methionine and cystein tương đối, trẻ tiêu phân thành khuôn (trung bình ~ 1-2 lần/ ngày), giảm số lần phải đi khám vì tiêu chảy đáng kể, chưa ghi nhận lại các triệu chứng xuất huyết trên da, nhận thức tốt hơn, hiểu ngôn ngữ đơn giản khi ra hiệu lệnh (há miệng, giơ tay, cười,..), xét nghiệm nước tiểu (HC -)

Trong quá trình điều trị, trẻ chưa từng bị

hôn mê não

Những trở ngại khó khăn: Về VLTL vận động chưa được thực hiện tốt, giới hạn trong chỉ định phẫu thuật kéo dài gân gót Aschille, chưa có phác đồ điều trị cụ thể

3. BÀN LUẬN

EE là một rối loạn chuyển hóa là một chứng rối loạn chuyển hóa hiếm gặp do rối loạn chức năng của gen ETHE1 (1 dạng di truyền lặn), một dioxygenase của ty thể liên quan đến quá trình giải độc hydro sunfua (H₂S) dẫn đến chậm phát triển và thoái triển, trương lực cơ yếu, chàm xuất huyết trên da tái phát và tiêu chảy mãn tính. Xét nghiệm sinh hoá bao gồm nhiễm axit lactic máu, tăng acylcarnitine C4 và C5 trong huyết tương cũng như acylglycine C4-6 và tăng bài tiết rõ rệt axit ethylmalonic qua nước tiểu. Mặc dù thực tế là phần lớn các

trường hợp điển hình đều có biểu hiện nghiêm trọng và dẫn đến tử vong, một số trường hợp không điển hình cũng đã được báo cáo [4,6]. Người ta cũng biết rằng có một số trường hợp có biểu hiện không điển hình nhẹ, các triệu chứng thường xuất hiện sau 5 tuổi, chẩn đoán thường bị trì hoãn cho đến tuổi vị thành niên hoặc trưởng thành [7]. Hiện tại có 70 trường hợp được ghi nhận trên toàn thế giới, tập trung chủ yếu vùng Địa Trung Hải và Ả Rập, chưa tìm thấy báo cáo về trường hợp bệnh tại Việt Nam

Điều trị chủ yếu là hỗ trợ, bao gồm chất chống oxy hóa, thuốc giãn cơ và thuốc chống động kinh [8,17]. Trong số các loại thuốc này, NAC và metronidazole nổi bật trong điều trị do tác dụng khử H₂S của chúng. NAC là tiền chất thấm qua tế bào của glutathione (GSH), một hợp chất dồi dào trong ty thể, nơi nó hoạt động như một trong những chất nhận sinh lý nguyên tử lưu huỳnh của H₂S thông qua SQR [5,11,15]. Metronidazole là một loại kháng sinh được sử dụng rộng rãi để chống nhiễm trùng kỵ khí bằng cách giảm lượng vi khuẩn trong ruột già, đây là nguồn chính tạo ra khí H₂S [10]. Tác dụng có lợi của cả hai tác nhân đã được thể hiện trong hầu hết các trường hợp bị ảnh hưởng [11,15], nhưng cho đến nay, điều trị chữa bệnh vẫn chưa đạt được. Liệu pháp gen và cấy ghép gan, được báo cáo trong một số ấn phẩm, không phải là phương pháp điều trị thông thường và tác dụng của chúng rất đáng khích lệ, nhưng số lượng các trường hợp không đủ để chứng minh rõ ràng hiệu quả của chúng [2,16]. Phẫu thuật kéo dài gân Achilles, được thực hiện ở một số trường hợp để giảm tình trạng co cứng chi dưới tiến triển xảy ra để cải thiện chất lượng cuộc sống, đặc biệt là trong những trường hợp phát triển nhận thức thần kinh tốt. Hỗ trợ dinh dưỡng theo chế độ ăn “Low methionin and cystein” cũng đã được ghi nhận có hiệu quả hỗ trợ trong các một các báo cáo trường hợp bệnh- Đây là chế độ dinh

dưỡng tránh làm nặng hơn sự ứ đọng H₂S trong các mô cơ thể từ thức ăn. Các trường hợp được báo cáo trên thế giới được áp dụng chế độ ăn “Low methionin and cystein” có hiệu quả điều trị khả quan hơn những trường hợp điều trị thuốc + VLTL đơn thuần.

4. KẾT LUẬN

Bệnh não do ethylmalonic thường biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng và dễ tử vong. Trường hợp báo cáo của chúng tôi có triệu chứng lâm sàng xuất hiện sớm, các triệu chứng điển hình: tiêu chảy mãn tính, hay có các chấm xuất huyết toàn thân, chậm phát triển tâm vận và thoái triển- đang được điều trị dinh dưỡng bằng chế độ ăn “Low methionine and cystein”, chưa ghi nhận hôn mê, có cải thiện về mặt nhận thức, tiêu phân ổn định, giảm đáng kể các lần đi khám vì tiêu chảy hay xuất huyết trên da. Chúng tôi đang cân nhắc bước đến điều trị 6 tháng với NAC và metronidazol, VLTL về vận động và ngôn ngữ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. X. Chen, L. Han, H. Yao (2020). Novel compound heterozygous variants of ETHE1 causing ethylmalonic encephalopathy in a Chinese patient: A case report, *Front. Genet.*, 11 (2020), p. 341.
2. I. D.Meo, A. Auricchio, C. Lamperti, A. Burlina, C. Viscomi, M. Zeviani (2012). Effective AAV-mediated gene therapy in a mouse model of ethylmalonic encephalopathy, *EMBO Mol. Med.*, 4 (2012), pp. 1008-1014.
3. I. D. Meo, C. Lamperti, V. Tiranti (2015). Mitochondrial diseases caused by toxic compound accumulation: from etiopathology to therapeutic approaches, *EMBO Mol. Med.*, 7 (2015), pp. 1257-1266.
4. M. DiRocco, U.Caruso, E. Briem, A.Rossi, A.E.M.Allegri, D. Buzzi,

- V.Tiranti (2006). A case of ethylmalonic encephalopathy with atypical clinical and biochemical presentation, *Mol. Genet. Metab.*, 89 (2006), pp. 395-397.
5. C. Garone, C. Viscomi (2018). Towards a therapy for mitochondrial disease: an update, *Biochem. Soc. Trans.*, 46 (2018), pp. 1247-1261.
 6. L.C. Heberle, A.A. Al Tawari, D.G. Ramadan, J.K. Ibrahim (2006). Ethylmalonic encephalopathy-report of two cases, *Brain Dev.*, 28 (2006), pp. 329-331.
 7. T.M. Kitzler, I.R. Gupta, B. Osterman, C. Poulin, Y. Trakadis, P.J. Waters, D.C. Buhas (2018). Acute and chronic management in an atypical case of ethylmalonic encephalopathy, *JIMD Rep.*, 45 (2018), pp. 57-63.
 8. R. Miner, M. Rimoldi, A.B. Burlina, S. Koskull, C. Perletti, B. Heese, U. von Döbeln, P. Mereghetti, I. Di Meo, F. Invernizzi, M. Zeviani, G. Uziel, V. Tiranti (2008). Identification of new mutations in the *ETHE1* gene in a cohort of 14 patients presenting with ethylmalonic encephalopathy, *J. Med. Genet.*, 45 (2008), pp. 473-478.
 9. N. Pigeon, P.M. Campeau, D. Cyr, B. Lemieux, J.T.R. Clarke (2009). Clinical heterogeneity in ethylmalonic encephalopathy, *J. Child Neurol.*, 24 (2009), pp. 991-996.
 10. J. Samuelson (1999). Why metronidazole is active against both bacteria and parasites, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43 (1999), pp. 1533-1541.
 11. M. L. Sanchez, A. Hidalgo-Gutierrez, T.M. Hildebrandt, J. Chaves-Serrano, E. Barriocanal-Casado, A. Santos Fandila, M. Romero, R.K.A. Sayed, J. Duarte, H. Prokisch, M. Schuelke, F. Distelmaier, G. Escames, D. Acuna-Castroviejo, L.C. Lopez (2016). CoQ deficiency causes disruption of mitochondrial sulfide oxidation, a new pathomechanism associated with this syndrome, *EMBO Mol. Med.*, 9 (2016), pp. 78-95.
 12. A.Z. Tavasoli, P. Rostami, M.R. Ashrafi, P. Karimzadeh (2017). Neurological and vascular manifestations of ethylmalonic encephalopathy, *Iran J. Child Neurol.*, 11 (2017), pp. 57-60.
 13. V. Tiranti, P.D' Adamo, E. Briem, G. Ferrari, R. Miner, E. Lamantea, H. Mandel, P. Balestri, M.T. Garcia Silva, B. Vollmer, P. Rinaldo, S.H. Hahn, J. Leonard, S. Rahman, C. Dionisi Vici, B. Garavaglia, P. Gasparini, M. Zeviani (2004). Ethylmalonic encephalopathy is caused by mutations in *ETHE1*, a gene encoding a mitochondrial matrix protein, *Am. J. Hum. Genet.*, 74 (2004), pp. 239-252.
 14. V. Tiranti (2006). *ETHE1* mutations are specific to ethylmalonic encephalopathy, *J. Med. Genet.*, 43 (2006), pp. 340-346.
 15. V. Tiranti, M. Zeviani (2013). Altered sulfide (H₂S) metabolism in ethylmalonic encephalopathy, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 5 (2013), Article a011437.
 16. C. D. Vici, D. Diodato, G. Torre, S. Picca, R. Pariente, S. Giuseppe Picardo, I. Di Meo, C. Rizzo, V. Tiranti, M. Zeviani, J.D.V. De Goyet (2016). Liver transplant in ethylmalonic encephalopathy: a new treatment for an otherwise fatal disease, *Brain*, 139 (2016), pp. 1045-1051.
 17. C. Viscomi, A.B. Burlina, I. Dweikat, M. Savoirdo, C. Lamperti, T. Hildebrandt, V. Tiranti, M. Zeviani (2010). Combined treatment with oral metronidazole and N-acetylcysteine is effective in ethylmalonic encephalopathy, *Nat. Med.*, 16 (2010), pp. 869-871.