

Anomalies hématologiques comme point d'appel d'un défaut du métabolisme intracellulaire de la cobalamine – rapport de cinq cas

Elise Osterheld¹, Lutz Bindl¹, Wolfgang Boehm¹, Leon Bofferding¹, Jean Bottu¹, Christine Geron¹, Sandra Heck¹, Charlotte Pierron¹, Moritz Vogel¹, Linda De Meirleir², Geert Martens², Luc Regal², Emmanuel Scalais¹

Hematologic abnormalities as a manifestation of a defect of intracellular cobalamin metabolism – report of five cases

Intracellular cobalamin (IC) and its two coenzymes, adenosylcobalamin and methylcobalamin, are necessary for the homeostasis of methylmalonic acid and homocysteine (Hcy). Defects of intracellular cobalamin metabolism are responsible for isolated methylmalonic aciduria (MMA), isolated increased Hcy, or both. MMA occurs when adenosylcobalamin, a cofactor of methylmalonic-CoA mutase, is low, thereby causing elevated MMA and decreased succinyl-CoA. A lack of methylcobalamin, a cofactor for methionine synthase, impairs the transformation of Hcy into methionine, thus leading to increased Hcy and low methionine levels.

KEY WORDS

Methylmalonic acid, cobalamin metabolism

La cobalamine intracellulaire (CI) et ses deux coenzymes, l'adénosylcobalamine et la méthylcobalamine, sont nécessaires pour l'homéostasie de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine (Hcy). Les défauts du métabolisme intracellulaire de la cobalamine causent une acidurie méthylmalonique isolée (AMM), une augmentation de l'homocystéine (Hcy), ou les deux.

L'acidurie méthylmalonique survient lorsque l'adénosylcobalamine, cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase, est basse, causant une élévation de l'acide méthylmalonique et une diminution du succinyl-CoA. Un manque de méthylcobalamine, cofacteur de la méthionine synthase, empêchera pour sa part la transformation d'homocystéine en méthionine, entraînant une élévation de l'homocystéine et des valeurs basses de méthionine.

Que savons-nous à ce propos ?

Les manifestations cliniques sont très variables, rendant le diagnostic difficile. Le délai de traitement ayant une grande influence sur le pronostic (notamment neurologique) du patient, le diagnostic précoce est primordial.

Que nous apporte cet article ?

La description des cas existants pouvant contribuer au diagnostic précoce des cas à venir, nous décrivons dans cet article cinq cas de défaut du métabolisme intracellulaire de la cobalamine ayant présenté des anomalies hématologiques comme point d'appel.

What is already known about the topic?

The clinical manifestations are very variable, thus rendering the diagnosis difficult. Since the timing of treatment initiation influences the prognosis (namely on the neurological level), early diagnosis is crucial.

What does this article bring up for us?

Given that the description of existing cases is helpful for the early diagnosis of further cases, we here described five cases of intracellular cobalamin metabolism defect with hematologic abnormalities.

RAPPEL SUR LE MÉTABOLISME DE LA VITAMINE B12

La vitamine B12, aussi appelée cobalamine, est essentielle à un fonctionnement neurologique optimal ainsi qu'à l'hématopoïèse.

Contenue dans des aliments de source animale tels que la viande, le foie, les œufs et le lait, elle est ingérée sous une forme liée aux protéines, dont elle se dissocie sous l'effet de l'acidité gastrique. Le facteur intrinsèque (FI), produit par les cellules pariétales de l'estomac, va ensuite se lier à la B12 au niveau duodénal. Le complexe FI-B12 est absorbé au niveau de l'iléon distal. Le FI est dégradé par les lysosomes des entérocytes, tandis que la vitamine B12 atteint la circulation sanguine, où elle se lie à la transcobalamine (TC). Le complexe TC-B12 peut alors être absorbé par les hépatocytes et les cellules de la moelle osseuse. La TC est ensuite dégradée et la B12 intracellulaire métabolisée en adénosylcobalamine et méthylcobalamine.

La vitamine B12 a de multiples fonctions. Elle intervient dans la synthèse de l'ADN en recyclant le 5-méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate, permettant ainsi la synthèse de purines et pyrimidines.

Une carence en vitamine B12 se traduira donc par une diminution du nombre de mitoses et par une majoration du volume des cellules à renouvellement fréquent telles que les cellules épithéliales et hématopoïétiques, avec notamment une anémie mégalo-blastique.

La transformation du 5-méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate est couplée à la transformation d'homocystéine en méthionine, nécessaire à la synthèse de S-adénosylméthionine (SAM). Cette dernière intervient dans la méthylation de l'ADN, entraînant des changements dans l'expression de certains gènes. La SAM intervient également dans la méthylation de certains lipides et de la protéine basique de la myéline; son dysfonctionnement peut causer une démyélinisation.

PRÉSENTATION DES CAS

CAS A ET B

Il s'agit de jumelles nées à terme après une grossesse sans particularité, avec un poids de naissance de respectivement 2260g (P3) et 2370g (P3-10).

À 5 jours de vie, elles sont référées dans le service de néonatalogie de l'hôpital périphérique ou elles sont nées pour difficultés alimentaires, puis à 24 jours de vie, dans un service de néonatalogie intensive pour prise en charge de prise pondérale insuffisante avec neutropénie persistante (Cas A : neutrophiles entre 240 et 650/mm³, Cas B : neutrophiles entre 370 et 600/mm³) et acidurie méthylmalonique à respectivement 1425 et 2229 micromol/mmol créat. L'examen clinique montre une hypotonie axiale, sans autre particularité.

Un dosage de l'homocystéinémie est rapidement fait, et montre des taux élevés à 174 et 197 micromol/L, respectivement. La méthionine est non détectable.

L'IRM cérébrale montre un signal de la substance blanche hyperintense en T2.

A noter que l'analyse rétrospective du test de Guthrie montre un taux d'acylcarnitine C3 déjà élevé à j3 de vie.

Sur base de ces résultats, le diagnostic d'acidurie méthylmalonique avec homocystéinémie est évoqué. L'analyse génétique confirmera un déficit en ClbC.

Le traitement initial a consisté en de l'hydroxycobalamine 1mg SC journalièrement, de la bétaine, de la L-carnitine, et de l'acide folinique.

Leur évolution a été spectaculaire au niveau alimentaire et pondéral. Au niveau neurologique également, le tonus et l'éveil se sont nettement améliorés. Au niveau hématologique, la neutropénie est résolue après une semaine de traitement.

CASC

L'enfant est né à terme, après une grossesse sans particularité, et avec une bonne adaptation néonatale. Le poids de naissance est de 3150g (P25).

A l'âge de quatre semaines, l'enfant est présenté aux urgences pour difficultés alimentaires et altération de l'état général. On note une perte de poids et une hypothermie à 34.5°C. Le nourrisson présente un syndrome de détresse respiratoire aigüe avec insuffisance respiratoire, une défaillance cardiaque avec nécessité de support inotrope, et une atteinte rénale sous forme d'un SHU atypique. Il présente également une dermatite périnéale.

La biologie montre un syndrome inflammatoire important (CRP à 124 mg/L), une anémie normocytaire sévère à 7.7 g/dL avec présence de schizocytes et une thrombopénie à 11 G/L. Les globules blancs sont à 7.25 G/L et les neutrophiles à 1.60 G/L. Le lactate est à 32.3 mg/dL, les LDH à 688 U/L, l'urée à 117 mg/dL, la créatinine à 0.41 mg/dL. La coagulation est normale.

La gazométrie montre une acidose métabolique avec un pH à 7.28, un base excess (BE) à -11, des bicarbonates à 15.7 mmol/L. Le trou anionique est augmenté à 24.5 mmol/L.

L'ammoniac est normal, il n'y a pas de céto-génèse ni d'hypoglycémie.

Sur base du tableau septique, une antibiothérapie est démarrée dès l'arrivée de l'enfant aux urgences. Les prélèvements infectieux reviendront finalement négatifs.

Le bilan est complété sur base d'une hypothèse métabolique. L'homocystéine est élevé à 184 micromol/L et la méthionine n'est pas détectable. L'AMM urinaire, quant à lui, s'élève à 925 micromol/mmol créat. Le profil des acylcarnitines est normal.

L'IRM cérébrale montre une ventriculomégalie et un signal de la substance blanche hyperintense en T2.

Le diagnostic d'acidurie méthylmalonique avec hyperhomocystéinémie est posé ; l'analyse génétique confirmera un déficit en ClbC.

L'enfant a été traité par de l'hydroxycobalamine 5mg dose de charge puis 1 mg IV/SC journalièrement, de la bétaine, de la L-carnitine, de l'acide folinique et de la riboflavine. Les apports en protéines ont été transitoirement arrêtés hormis un apport en méthionine à 40 mg/kg.

L'évolution est favorable sous traitement. L'enfant a récupéré un tonus normal et s'est bien développé au niveau psycho-moteur. La seule anomalie neurologique qui persiste à l'âge de 6 mois est un nystagmus invalidant et une absence de poursuite visuelle. Les anomalies hématologiques se sont normalisées.

CAS D

L'enfant est né à terme, après une grossesse sans particularité, et avec une bonne adaptation néonatale. Le poids de naissance est de 3030g (P10-25).

À cinq mois de vie, l'enfant est référé à l'hôpital par son pédiatre pour cassure importante de la courbe staturo-pondérale avec hypotonie majeure, tant axiale que périphérique. Du point de vue psychomoteur, l'enfant ne tient pas encore bien sa tête et ne se retourne pas tout seul. La maman décrit un enfant faible, différent de sa fratrie. Il présente également une inappétence depuis trois jours ainsi que des vomissements. L'examen clinique montre un enfant déshydraté et apathique.

La gazométrie montre une acidose métabolique avec un pH à 7.34, un BE à -15 et des bicarbonates à 10.5 mmol/L. Le trou anionique augmenté à 40 mmol/L. On note une cétonurie (acétone 100 mg/dL) sans hypoglycémie (79 mg/dL). Les neutrophiles sont abaissés à 810/mm³.

L'acide méthylmalonique urinaire est augmenté à 844 µmol/mmol creat. La méthionine est normale, à 16 µmol/L. Le diagnostic d'acidurie méthylmalonique est posé. Il s'agit d'une forme vitamino-sensible.

Le traitement a consisté en l'administration d'hydroxycobalamine 1 mg journalièrement, de suppléments de L-carnitine et en une restriction protéique. L'évolution de l'enfant est favorable. Il n'a plus représenté de crise métabolique importante, à l'exception de périodes avec un accroissement métabolique (épisode infectieux ou chirurgie) qui ont été associés à une majoration relative de l'acidurie méthylmalonique. Du point de vue hématologique, les neutrophiles sont dans les valeurs normales à basses.

CAS E (DÉCRIT EN DÉTAIL DANS LES ARTICLES DE SCALAIS ET AL) (1,2)

L'enfant est né à terme, après une grossesse sans particularité, et avec une bonne adaptation néonatale. Le poids de naissance est de 3870g (P85).

Il présente une encéphalopathie épileptique sévère, avec des convulsions dès cinq jours de vie. L'enfant est hypotonique, avec une apathie fluctuante et il présente un cri aigu.

La gazométrie artérielle, avec glycémie, 3-hydroxybutyrate sérique, et calcium est normale.

La biologie montre une macrocytose (MCV à 103.4) sans anémie. Les neutrophiles sont hypersegmentés et l'évolution des biologies montre une neutropénie relative intermittente (1360-1670/mm³).

L'analyse du LCR montre un taux de glycine élevé à 69 micromol/L, avec un rapport Glycine LCR/Glycine sérum élevé à 0.30 (VN <0.5).

L'acide méthylmalonique urinaire est à 73 µmol/mmol creat. L'homocystéinémie est à 47.1 µmol/L.

L'IRM montre des anomalies de myélinisation.

Devant ce tableau clinique et biologique, une hyperglycinémie sans cétose est initialement suspectée. Étonnamment, aucune mutation des gènes AMT, GLDC ou GCSH n'est retrouvée, et la culture de fibroblastes montre une lipoylation normale.

Un traitement d'essai par hydroxo-cobalamine 1mg SC 1x/jour montre une amélioration des paramètres biochimiques (MMA urinaire et LCR, Hcy plasmatique et Glycine du LCR); la clinique reste inchangée. Une interruption de ce traitement conduit à une réaugmentation de ces valeurs. La recherche de mutation de MMACHC et MMADHC est négative. On identifie par contre une séquence pathologique de HCFC1, qui est lié à l'X et qui est un régulateur de transcription du gène MMACHC.

L'enfant, actuellement âgé de sept ans, présente toujours un retard neuro-développemental franc, une absence de poursuite visuelle et une épilepsie réfractaire, bien qu'une amélioration soit notée. La dernière biologie montre une hémoglobine normale à 13.7 g/dL avec persistance de macrocytose (MCV 105 fl). Les neutrophiles sont à 1.32 G/L.

Tableau récapitulatif. Tous les médicaments sont donnés per os, hormis l'hydroxy-cobalamine qui est donnée en sous-cutané.

	A	B	C	D	E
Âge au diagnostic	3 semaines	3 semaines	4 semaines	5 mois	5 ans
Signes cliniques	Hypotonie Difficultés alimentaires Mauvaise prise pondérale	Hypotonie Difficultés alimentaires Mauvaise prise pondérale	Hypotonie Difficultés alimentaires Mauvaise prise pondérale Hypothermie SDMV	Hypotonie Difficultés alimentaires Mauvaise prise pondérale Vomissements	Hypotonie Encéphalopathie épileptique
Atteintes hématologiques	Neutropénie	Neutropénie	Anémie, Thrombopénie	Neutropénie	Macrocytose Neutropénie relative Hypersegmentation des neutrophiles
AMM (< 15 µmol/ mmolcreat)	1425	2229	925	844	73
Hcy (< 15 µmol/L)	174	197	184	-	47.1
Acidose métabolique	-	-	++	++	-
Cétones	-	-	-	+	-
Diagnostic	Déficit CblC	Déficit CblC	Déficit CblC	AMM Cbl-dépendante	Déficit CblX
Traitement	OH-cbl Bétaine L-carnitine Acide folinique	OH-cbl Bétaine L-carnitine Acide folinique	OH-cbl Bétaine L-carnitine Acide folinique Méthionine	OH-cbl L-carnitine Régime pauvre en protéines	OH-cbl L-carnitine Acides folique et folinique Acide lipoiique Antiépileptiques Régime cétogène

Légende

Hcy: homocysteine.

MMA: acide méthylmalonique.

OH-cbl: hydroxy-cobalamine.

SDMV: syndrome de défaillance multiviscérale

DISCUSSION

Les présentations cliniques des défauts du métabolisme intracellulaire de la cobalamine sont très variées (3). Les symptômes peuvent apparaître dès la période prénatale, comme ils peuvent apparaître beaucoup plus tard (4). On parle de « late-onset » en cas d'apparition des symptômes après l'âge de quatre ans (5).

La mauvaise évolution staturo-pondérale (qui peut survenir déjà *in utero*) (4) ainsi que les difficultés alimentaires sont l'une des manifestations les plus fréquentes de ces maladies (6).

Du point de vue neurologique, les enfants atteints peuvent présenter entre autres une microcéphalie ou une hydrocéphalie, une hypotonie, un déficit cognitif et une encéphalopathie épileptique (7); en cas de présentation

« late-onset », une démyélinisation multifocale de la moëlle épinière peut être présente. Ces atteintes neurologiques sont la conséquence de l'augmentation du taux d'homocystéine dans le liquide céphalo-rachidien, et de la diminution des taux de S-adenosylméthionine et de méthionine (7). Le mécanisme physio-pathologique est repris en détail dans l'article de Carrillo-Carrasco *et al* (6).

Du point de vue hématologique, on retrouve fréquemment des cytopénies (anémie, thrombopénie, neutropénie) (4) ainsi qu'une macrocytose (6). D'une part, l'acide méthylmalonique exerce un effet toxique direct sur la maturation des cellules hématopoïétiques. Par ailleurs, en cas de diminution de la méthylcobalamine, la conversion de l'homocystéine en méthionine ne se fait pas, résultant en un trapping de folate sous la forme de méthyl-tétrahydrofolate. La synthèse de novo de purines et pyrimidines s'en trouve insuffisante

par dysfonctionnement du métabolisme du folate, et le cycle cellulaire s'en trouve prolongé par défaut de synthèse d'ADN. La macrocytose est liée au maintien des capacités de synthèse de l'ARN et des protéines. Les cellules principalement affectées sont celles se divisant et proliférant rapidement, c'est-à-dire essentiellement les cellules hématopoïétiques de la moëlle osseuse, où l'on retrouve des cytopénies, des mégalo blasts et des neutrophiles hypersegmentés par manque de division cellulaire.

Des atteintes ophtalmologiques (allant jusqu'à la cécité), rénales (y compris un SHU), cardiaques, vasculaires (avec complications thrombo-emboliques), hépatologiques et cutanées peuvent également être présentes (6).

BILAN

En cas de suspicion clinique de défaut du métabolisme intracellulaire de la cobalamine, une analyse des acides organiques urinaires, de l'acide méthylmalonique, de l'homocystéine, des acides aminés sanguins et un dosage des acylcarnitines doit être réalisé de toute urgence. Le dosage de l'homocystéine plasmatique totale est plus fiable que le dosage de l'homocystéine libre. On procède également à une analyse génétique afin de rechercher le gène mis en cause. La forme la plus fréquente est un déficit en CblC (8, 9), qui se manifeste par un acide méthylmalonique et une homocystéine augmentés, et une méthionine abaissée.

TRAITEMENT

L'administration d'hydroxycobalamine constitue la base du traitement. Pour être efficace, l'hydroxycobalamine doit être administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, la forme orale n'entraînant pas de bonnes réponses métaboliques (10).

La fréquence d'administration associée avec le meilleur *outcome* est journalière, un espacement des doses étant associé avec un moins bon pronostic. Afin d'améliorer la compliance thérapeutique, on peut avoir recours à un cathéter sous-cutané que l'on remplace toutes les semaines (5).

La dose optimale n'est pas connue. La dose habituelle d'hydroxycobalamine est de 1 mg 1x/jour (4, 10, 11) et n'est pas toujours ajustée en fonction du poids, ce qui réduit la dose administrée par kilogramme au fur et à mesure que l'enfant grandit. Matos *et al.* (12) proposent de dorénavant calculer la dose par kilogramme, afin d'améliorer la précision.

Van Hove *et al.* (10) décrivent la réponse métabolique et clinique de deux patients âgés initialement de 4 et 12 ans et atteints de microangiopathie thrombotique rénale chronique dans un contexte de déficit en CblC. En majorant progressivement la dose d'OHcbl administrée de 1 mg/jour à 5 mg/jour, les auteurs ont observé un meilleur contrôle métabolique et une meilleure réponse

clinique. La B12 sérique atteignait 1×10^6 pg/ml pour une dose d'OHcbl de 5 mg/jour.

Carillo-Carrasco *et al.* (11) rapportent le cas clinique d'un patient de 13 ans atteint de déficit en CblC chez qui la dose d'OHcbl administrée a été progressivement majorée de 1 mg/jour à 20 mg/jour IM. L'équipe a observé une réponse métabolique dose-dépendante, avec une diminution des taux plasmatiques de MMA de -80%, de la tHcy de -55% et une majoration de la Méthionine de plus de 50% lorsque la dose de OHcbl administrée était majorée à 20 mg/jour. La B12 sérique se majorait de façon proportionnelle à la dose de OHcbl, et atteignait 4×10^6 pg/ml pour une dose d'OHcbl de 20 mg/jour, ce qui correspondait à la meilleure réponse métabolique. Ce taux sérique est similaire à celui rapporté dans l'article de Van Hove *et al.*

Suite à la publication de cet article, Matos *et al.* (12) ont augmenté progressivement les doses d'OHcbl de 5 patients suivis jusqu'à l'âge de 5 à 14 ans, avec des doses initiales variant de 0.02 à 0.2 mg/kg/jour et une augmentation jusque 0.1 à 0.35 mg/kg/jour. Une amélioration des paramètres métaboliques a été observée en particulier chez les enfants moins bien contrôlés au départ. Les paramètres métaboliques des patients chez qui la tHcy était < 50 micromol/L ont peu changé. Cliniquement, une amélioration de la communication et du comportement a été observée, surtout chez les patients avec un phénotype neurologique plus sévère. La B12 sérique atteignait > 1004 pg/mL (valeur maximale détectée par le laboratoire) à la fin de l'augmentation des doses.

Ces données semblent montrer que les complications de la maladie pourraient être limitées en majorant la dose d'hydroxycobalamine administrée, bien que certaines complications pourraient être intrinsèques à la maladie et non dûes à un contrôle métabolique suboptimal (12).

Selon Carrillo-Carrasco *et al.* (11), la dose devrait être titrée en visant une normalisation des paramètres biochimiques. Une dose élevée est potentiellement nécessaire, et la valeur sérique de B12 devrait atteindre au minimum 1.000.000 pg/mL (la valeur normale est de 170-800 pg/mL) afin d'avoir une bonne réponse métabolique.

Bien que l'usage à court terme de doses élevées de OHcbl semble sécuritaire (13), leur utilisation n'a pas encore été étudiée à long terme, et des études complémentaires seront nécessaires afin de pouvoir établir un protocole de traitement.

La bétaine, qui reméthyle l'homocystéine en méthionine, est une autre composante importante du traitement et agit de façon synergique avec l'hydroxycobalamine. La carnitine facilite l'excrétion des groupes propionyl. L'acide folinique, la forme méthylée de l'acide folique, sert de by-pass au 5-méthyl-tétrahydrofolate accumulé par le manque d'activité de la méthionine synthase. La restriction alimentaire en protéines (avec ou sans supplément de méthionine) est un sujet débattu et à considérer au cas par cas.

Le traitement est une urgence thérapeutique et doit être initialisé en cas de toute suspicion clinique, sans attendre

les résultats métaboliques. La réponse clinique est en général spectaculaire.

Dans les cinq cas décrits ci-dessus, l'évolution a été rapidement favorable, avec une amélioration voire une normalisation du statut neurologique et des atteintes hématologiques sous traitement.

CONCLUSION

Il est indispensable d'inclure un dépistage métabolique dans le bilan d'un enfant présentant des anomalies hématologiques inexpliquées, et en particulier en cas d'association avec une hypotonie. Un dépistage précoce est important car le pronostic de cette maladie, souvent sévère, en dépend.

RÉFÉRENCES

1. Scalais E, Osterheld E, Weitzel C, De Meirleir L, Mataire F, Martens G *et al.* "X-linked cobalamin disorder (HCF1) mimicking nonketotic hyperglycinemia with increased both CSF glycine and methylmalonic acid". *Pediatric Neurology*. 2016; doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.003.
2. Scalais E. *et al.* "Cobalamin X (HCF1 deficiency) mimicking nonketotic hyperglycinemia with increased CSF glycine and methylmalonic acid – a case report." *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38 (Suppl 1):S35-S378
3. Han B *et al.* "Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cblC type) in Shandong province, China." *Brain Dev*. 2015;
4. Jimenez Varo, I. *et al.* "[Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria; a case report]." *Nutr Hosp*. 2015; 31(4): 1885-1888.
5. Carrillo-Carrasco N., *et al.* "Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management." *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(1): 91-102.
6. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. "Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes." *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(1): 103-114.
7. Biancheri R *et al.* "Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features." *Epilepsia* 43.2002; (6): 616-622.
8. Yu HC *et al.* "An X-linked cobalamin disorder caused by mutations in transcriptional coregulator HCF1." *Am J Hum Genet*. 2013; 93(3): 506-514.
9. Wang J *et al.* "Genetic analysis of four cases of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type." *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(8): 9337-9341.
10. Van Hove JL *et al.* "Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy." *Am J Med Genet*. 2002; 111(2): 195-201.
11. Carrillo-Carrasco N. *et al.* "Hydroxocobalamin dose escalation improves metabolic control in cblC." *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32(6): 728-731.
12. Matos IV *et al.* "Clinical and biochemical outcome after hydroxocobalamin dose escalation in a series of patients with cobalamin C deficiency." *Mol Genet Metab*. 2013; 109(4): 360-365.
13. Uhl W *et al.* "Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study." *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44 Suppl 1: 17-28.

AFFILIATIONS

- ¹ Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL), Luxembourg
- ² AZ- VUB, Bruxelles, Belgique

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Une chromatographie des acides organiques urinaires couplée à un dosage plasmatique de l'homocystéine et un statut redox (afin d'exclure une glycogénose de type I, qui peut également se présenter par des anomalies hématologiques) permet d'exclure une acidurie méthylmalonique, avec ou sans homocystéinémie.

CORRESPONDANCE

Dr. ELISE OSTERHELD

Centre Hospitalier du Luxembourg
Service de Pédiatrie
Rue Ernest Barblé 4
L-1210 Luxembourg
elise.osterheld@student.uclouvain.be