

晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型家系快速诊断、治疗与随诊

段晓慧 郝莹 顾卫红 张瑾 汪仁斌

【摘要】 目的 总结晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型两家系 4 例患儿临床表型、治疗原则及预后, 探讨其病理生理学机制。方法与结果 采用外显子组测序技术快速诊断晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型两家系。家系 1 姊妹存在 *MMACHC* 基因外显子 4 c.482G > A (p.Arg161Gln) 和 c.615C > A (p.Tyr205X) 复合杂合突变, 分别来自其父母。先证者主要表现为智力减退、下肢痉挛性运动障碍伴癫痫发作; 其妹则呈现以轴索损害为主的四肢周围神经病变和视神经萎缩, 而智力减退症状相对较轻。家系 2 兄妹存在 *MMACHC* 基因外显子 4 c.440_441del (p.Gly147fs) 和 c.482G > A (p.Arg161Gln) 复合杂合突变, 分别来自其父母。先证者表现为智力减退、精神行为异常和双下肢无力伴锥体束征, 呈髓鞘和轴索混合性损害的周围神经病变; 其妹症状相似但发病年龄较早。采用维生素 B₁₂、叶酸、左卡尼汀等药物联合治疗 6 个月患儿智力水平明显提高、癫痫发作得以控制, 但均遗留不同程度双下肢运动障碍。**结论** 晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型临床表现复杂多样, 可广泛累及大脑皮质、锥体束、锥体外系、周围神经等, 目标区域捕获联合第二代测序技术可以快速明确诊断, 早期诊断、积极治疗对改善患者预后至关重要。

【关键词】 甲基丙二酸; 高胱氨酸尿; *MMACHC* 基因(非 *MeSH* 词); 突变; 系谱

Rapid diagnosis, treatment and follow-up of pedigrees with late-onset methylmalonic aciduria and homocystinuria cobalamin C type

DUAN Xiao-hui, HAO Ying, GU Wei-hong, ZHANG Jin, WANG Ren-bin

Movement Disorder & Neurogenetics Research Center, Department of Neurology, China - Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: GU Wei-hong (Email: jane55.gu@vip.sina.com)

【Abstract】 Objective To summarize phenotype, treatment principles and prognosis of 4 patients from 2 pedigrees with late-onset methylmalonic aciduria (MMA) and homocystinuria cobalamin C (cblC) type, so as to explore the pathophysiological mechanism of this disease. **Methods and Results** Exome sequencing was applied to rapidly diagnose 2 pedigrees of late-onset MMA and homocystinuria cblC type. The *MMACHC* gene mutations of the sisters in pedigree 1 were exon 4 c.482G > A (p.Arg161Gln) and c.615C > A (p.Tyr205X). Their parents carried the gene mutation respectively. The proband presented intelligence deterioration, spastic motor dysfunction of lower limbs and epilepsy. The younger sister presented axonal peripheral neuropathy and optic nerve atrophy, while the mental retardation was mild. For the brother and sister in pedigree 2, c.440_441del (p.Gly147fs) and c.482G > A (p.Arg161Gln) in exon 4 of *MMACHC* gene were identified which came from their parents respectively. The proband presented mental retardation and behavior disorder, weakness of lower limbs with pyramidal sign, and myelinated and axonal mixed peripheral neuropathy. His younger sister had similar symptoms and suffered earlier. After treated by vitamin B₁₂, folic acid and levocarnitine for 6 months, all patients showed intelligence improved and seizures controlled, while still suffered from different degrees of dyskinesia of lower limbs. **Conclusions** The clinical symptoms of late-onset MMA and homocystinuria cblC type are complex and variable. Cerebral cortex, pyramidal system, extrapyramidal system and peripheral nerve could be widely involved. Target region gene capture combined with next-generation sequencing technology can be used to diagnose the disease rapidly, and early diagnosis and treatment are crucial to improve the prognosis.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.06.007

作者单位: 100029 北京, 中日友好医院神经科运动障碍与神经遗传病研究中心

通讯作者: 顾卫红, Email: jane55.gu@vip.sina.com

【Key words】 Methylmalonic acid; Homocystinuria; *MMACHC* (not in *MeSH*); Mutation; Pedigree

Conflicts of interest: none declared

甲基丙二酸尿症(MMA)亦称甲基丙二酸血症,是临床最常见的有机酸代谢障碍性疾病,系甲基丙二酰辅酶A变位酶(MCM)或异构酶(MCE)缺陷及其辅酶维生素B₁₂代谢障碍所致。目前文献报道的12种亚型中共检出13个致病基因^[1-2],其中cblC型是国人主要亚型,系*MMACHC*基因突变导致甲基钴胺素和腺苷钴胺素代谢障碍,使体内甲基丙二酸和同型半胱氨酸蓄积,因此称为甲基丙二酸尿症合并高同型半胱氨酸血症^[3]。该亚型具有高度表型变异性^[4],根据发病年龄分为早发型(发病年龄≤1岁)和晚发型(发病年龄≥4岁)两种,晚发型较少见,临床表现复杂多样,多伴神经系统受累,部分伴其他系统受累,早期诊断、积极治疗者预后良好^[5-6]。本研究采用外显子组测序技术快速诊断晚发型甲基丙二酸尿症cblC型两家系,并对其临床表型、实验室、影像学、电生理学和病理学特点,以及诊断、治疗和预后进行总结,以期提高临床医师对疾病的认识,减少漏诊、误诊和误治。

临床资料

家系1先证者 女性,13岁。主因反应迟钝、行走不稳、间断性意识丧失且伴抽搐发作3年,于2014年5月12日至我院运动障碍与神经遗传病研究中心就诊。3年前(10岁)患儿家人发现其反应迟钝、智力减退,学习成绩明显下降,并伴行走不稳、步态异常易跌倒,上楼或蹲起困难;1年前(12岁)无明显诱因出现发作性意识丧失伴四肢抽搐、口唇发绀,每次发作时间为5~6min,可以自行缓解,共发作3次,之后不能回忆发作过程,上述精神行为异常呈进行性加重。患儿为头胎首产,足月顺产,无窒息史和产伤史,10岁前生长发育正常,自幼不喜食肉类、蛋类、牛奶等。父母非近亲婚配,身体健康,其妹有类似表现。体格检查:神志清楚,表情呆滞,语速缓慢,计算力、理解力较差,简易智能状态检查量表(MMSE)评分19分,韦氏儿童智力量表第4版(WISC-IV)评分62分;脑神经检查无异常;双上肢肌力和肌张力正常,双下肢肌力4⁺级、肌张力增高,呈痉挛步态;双手快复轮替动作缓慢,双侧跟-膝-胫试

验欠稳准,Romberg征阳性;双上肢腱反射对称引出,双下肢腱反射活跃;双侧病理征阳性。实验室检查:血常规血红蛋白(Hb)109g/L(130~175g/L),血清叶酸和维生素B₁₂于正常值范围,同型半胱氨酸62.50μmol/L(≤15μmol/L);尿蛋白定量28.01mg/L(<20mg/L);尿液有机酸测定[气相色谱-串联质谱(GC-MS)法]甲基丙二酸水平55.80μmol/L(0.22~5.60μmol/L)。头部MRI显示脑萎缩,双侧侧脑室旁白质呈轻度脱髓鞘改变(图1)。脑电图提示前头部弥漫性慢波,偶见中波幅的棘慢复合波和重叠低波幅的复形慢波。分别采集患儿及其父母和其妹外周静脉血各5ml,采用外显子组测序技术(北京金准基因科技有限责任公司)检测865个遗传代谢性疾病相关基因,结果显示,患儿存在*MMACHC*基因外显子4 c.482G>A(p.Arg161Gln)和c.615C>A(p.Tyr205X)复合杂合突变[致病性证据参照美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)分级为PS1+PS4+PM1+PM2+PM3+PP1+PP5和PVS1+PS1+PM2+PM3;PS,强证据;PM,中等证据;PP,支持证据;PVS,非常强证据],其中c.482G>A(p.Arg161Gln)源自其父,c.615C>A(p.Tyr205X)源自其母(图2),临床明确诊断为晚发型甲基丙二酸尿症cblC型。予维生素B₁₂1mg/d、甲基四氢叶酸6mg/d、左卡尼汀1g/d肌肉注射,2周后改为口服维生素B₁₂500μg/次(3次/d)和左卡尼汀1g/d维持治疗,同时口服叶酸5mg/d、甜菜碱3g/d,预期疗程1年,并辅以低蛋白、高热量饮食。治疗6个月后随访,智力基本恢复正常,可正常生活和学习,但遗留双下肢运动障碍、步态异常、跑跳困难;实验室检查血尿常规、血清叶酸、维生素B₁₂、同型半胱氨酸、尿液有机酸于正常值范围;脑电图未见痫样放电,偶见少量慢波,提示边缘状态;WISC-IV评分为89分。目前仍在随访中。

家系1先证者之妹 女性,11岁。与其姊同时至我院运动障碍与神经遗传病研究中心就诊。患儿9岁时出现轻度反应迟钝,智力稍减退,学习成绩中等偏下,视物模糊,肢体无力,上肢不能提重物,行走困难,症状呈进行性加重,至11岁时无法独立行走。患儿足月顺产,无窒息史和产伤史,8岁前生

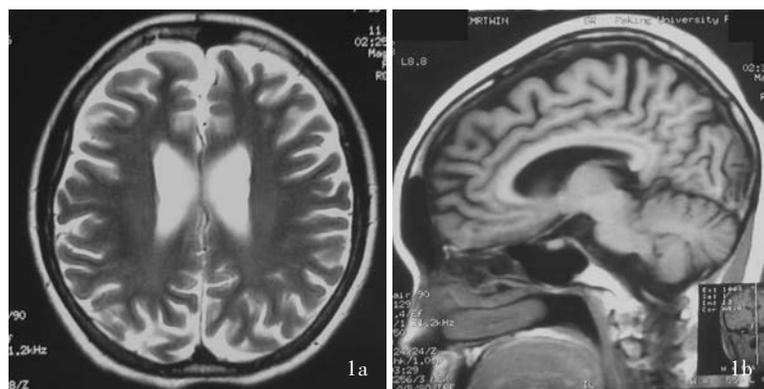


图 1 家系 1 先证者头部 MRI 显示脑萎缩, 双侧侧脑室旁白质轻度脱髓鞘改变 1a 横断面 T₂WI 1b 矢状位 T₁WI
Figure 1 Head MRI of the proband in pedigree 1 showed cerebral atrophy, and mild demyelination of bilateral lateral ventricular white matter. Axial T₂WI (Panel 1a). Sagittal T₁WI (Panel 1b).

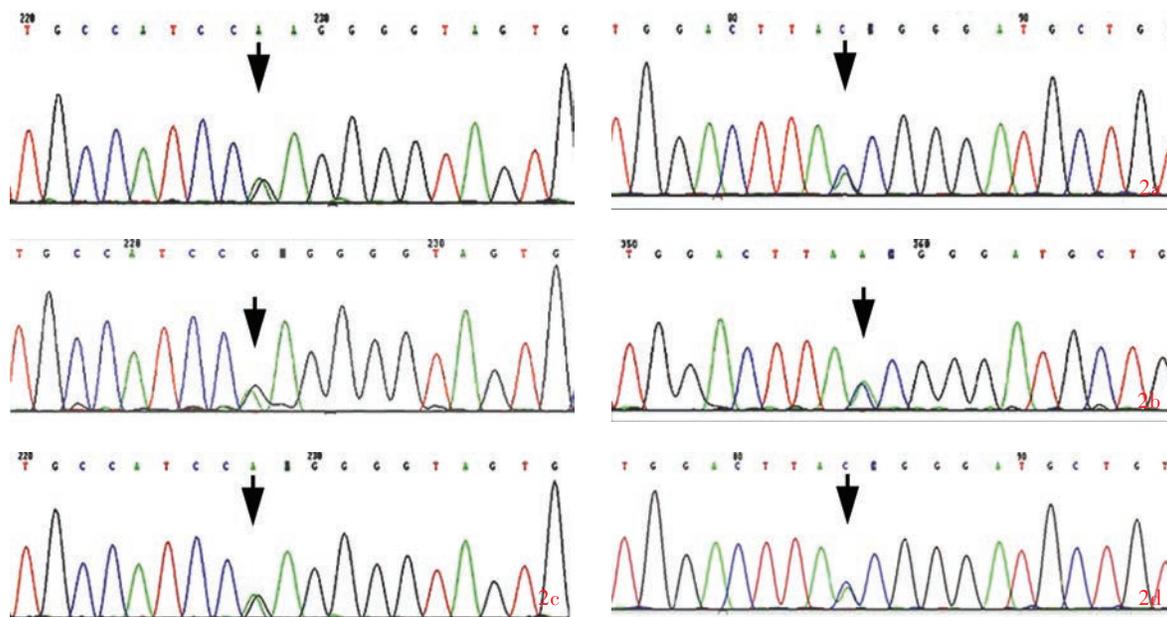


图 2 家系 1 基因检测 2a 先证者呈 *MMACHC* 基因外显子 4 c.482G > A (p.Arg161Gln) 和 c.615C > A (p.Tyr205X) 复合杂合突变 (箭头所示) 2b 先证者之妹存在相同突变 (箭头所示) 2c 先证者之父呈 *MMACHC* 基因 c.482G > A (p.Arg161Gln) 突变 (箭头所示) 2d 先证者之母呈 *MMACHC* 基因 c.615C > A (p.Tyr205X) 突变 (箭头所示)
Figure 2 *MMACHC* gene mutations of pedigree 1 Heterozygous mutations c.482G > A (p.Arg161Gln) and c.615C > A (p.Tyr205X) of *MMACHC* gene were present in the proband (arrows indicate, Panel 2a). The proband's younger sister had the same mutations (arrows indicate, Panel 2b). The proband's father carried c.482G > A (p.Arg161Gln) mutation (arrow indicates, Panel 2c). The proband's mother carried c.615C > A (p.Tyr205X) mutation (arrow indicates, Panel 2d).

长发育正常, 自幼不喜食肉类、蛋类、牛奶等。体格检查: 神志清楚, 言语模糊, 计算力差, 理解力尚可, MMSE 评分 21 分, WISC-IV 评分 61 分; 左眼视力 0.6、右眼 0.4, 余脑神经检查未见异常; 四肢远端肌萎缩, 双上肢肌力 4 级、双下肢 4 级, 肌张力均正常; 四肢远端震动觉和针刺觉减弱; 双侧膝腱反射减弱、跟腱反射未引出, 双侧病理征可疑阳性。实验室检查: 血常规血红蛋白 112 g/L, 血清叶酸和维生素 B₁₂ 于正常值范围, 同型半胱氨酸 58.40 μmol/L; 尿液有机酸测定 (GC-MS 法) 甲基丙二酸 64.50 μmol/L。电生理学检查: 眼底彩色成像可见视神经苍白、萎缩。肌电图神经传导检测双侧胫神经感觉和运动

神经传导速度均减慢, 波幅降低; 双侧正中神经感觉神经传导速度正常、运动神经传导速度减慢, 波幅均降低; 双侧尺神经感觉和运动神经传导速度正常, 感觉神经波幅降低, 提示四肢周围神经源性损害, 感觉和运动神经均受累, 以轴索损害为主。腓肠神经活检: 大直径有髓纤维减少、薄髓纤维增多, 可见再生簇样结构, 提示慢性轴索病变 (图 3)。基因检测: 显示与其姊相同的 *MMACHC* 基因外显子 4 c.482G > A (p.Arg161Gln) 和 c.615C > A (p.Tyr205X) 复合杂合突变 (图 2b), 临床诊断为晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型。治疗方案同其姊。治疗 6 个月随访, 一般情况良好, 双眼视力维持于 0.8, WISC-IV

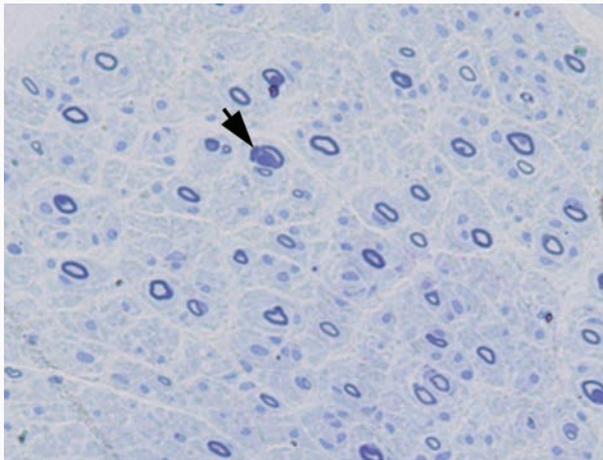


图3 家系1先证者之妹腓肠神经活检显示,大直径有髓纤维减少、薄髓纤维增多,可见再生簇样结构(箭头所示),提示慢性轴索病变 半薄切片甲苯胺蓝染色 $\times 400$

Figure 3 The sural nerve biopsy from the younger sister of the proband in pedigree 1. Large diameter myelinated fibers were decreased, and thin myelinated fibers were increased. There were occasional clusters of regenerating fibers (arrow indicates), which suggested chronic axonal degeneration. Semithin section toluidine blue staining $\times 400$

评分91分。目前仍在随访中。

家系2先证者 男性,14岁。主因行为异常、智力减退、行走不稳2年,于2015年1月17日至我院运动障碍与神经遗传病研究中心就诊。2年前(12岁)患儿家人发现其记忆力减退,注意力不集中,学习成绩下降,不愿与外界交流,同时出现腰痛伴双下肢无力,行走缓慢且不稳,易疲劳,症状呈进行性加重,至14岁时无法独立行走。患儿头胎首产,足月顺产,无窒息史和产伤史。轻度贫血3年,平素食欲不振,以素食为主。父母非近亲婚配,身体健康,其妹有类似表现。体格检查:体型消瘦,皮肤和结膜略苍白,弓形足;神志淡漠,语速缓慢,计算力、定向力较差,MMSE评分20分,WISC-IV评分62分;脑神经检查无异常。双上肢肌力正常,双下肢近端肌力4级、远端3级,肌张力正常;双下肢远端震动觉和针刺觉减弱;四肢腱反射减弱,双侧病理征阳性。实验室检查:血常规血红蛋白102 g/L,血清叶酸于正常值范围,维生素 B_{12} 为98 pmol/L(133~675 pmol/L),同型半胱氨酸46.50 $\mu\text{mol/L}$,乳酸0.35 mmol/L(0.50~2.96 mmol/L);尿液有机酸测定(GC-MS法)甲基丙二酸46.70 $\mu\text{mol/L}$ 。影像学检查:头部MRI显示脑萎缩(图4)。电生理学检测:脑电图呈中度异常,表现为弥漫性慢波。肌电图神经传导检测,四肢感觉和运动神经传导速度减慢、波

幅降低,提示四肢周围神经源性损害,感觉和运动神经受累,髓鞘和轴索混合性损害。腓肠神经活检:大直径有髓纤维明显减少、薄髓纤维增多,可见不典型“洋葱球”样结构,偶可见再生簇样结构,提示髓鞘和轴索混合性病变(图5)。基因检测:分别采集患儿及其父母和其妹外周静脉血各5 ml,行外显子组测序(北京金准基因科技有限责任公司)。结果显示,患儿存在MMACHC基因外显子4 c.440_441del(p.Gly147fs)和c.482G>A(p.Arg161Gln)复合杂合突变(致病性证据参照ACMG分级为PVS1+PS1+PM2+PM3和PS1+PS4+PM1+PM2+PM3+PP1+PP5),其中c.440_441del(p.Gly147fs)源自其父,c.482G>A(p.Arg161Gln)源自其母(图6)。临床诊断为晚发型甲基丙二酸尿症cblC型。予维生素 B_{12} 1 mg/d、甲基四氢叶酸6 mg/d、左卡尼汀1 g/d肌肉注射,于2周后改为维生素 B_{12} 500 μg /次(3次/d)、左卡尼汀1 g/d口服维持治疗,同时口服叶酸5 mg/d、甜菜碱3 g/d,预期疗程1年,并辅以低蛋白、高热量饮食。治疗6个月后随访,智力和情绪基本恢复正常,升入高中继续学习,但遗留摇摆步态;血尿常规、血清叶酸、维生素 B_{12} 、同型半胱氨酸、乳酸、尿液有机酸等实验室指标均于正常值范围;脑电图未见痫样放电,偶见少量慢波,提示边缘状态;WISC-IV评分92分。目前仍在随访中。

家系2先证者之妹 女性,6岁。因其兄诊断为晚发型甲基丙二酸尿症cblC型,行家系基因检测证实为MMACHC基因突变,于2015年4月21日至我院运动障碍与神经遗传病研究中心就诊。患儿足月顺产,无窒息史和外伤史,智力发育及行走、跑步均较同龄儿童差;平素食欲不振,以素食为主。体格检查:体型消瘦,神志清楚,言语较少,WISC-IV评分60分;脑神经检查未见异常;双上肢肌力正常、双下肢4级,肌张力均正常,四肢腱反射减弱,双侧病理征呈阴性。实验室检查:血红蛋白111 g/L,血清叶酸、维生素 B_{12} 均于正常值范围,同型半胱氨酸42.50 $\mu\text{mol/L}$;尿液有机酸测定(GC-MS法)甲基丙二酸52.30 $\mu\text{mol/L}$ 。基因检测:显示与其兄相同的MMACHC基因外显子4 c.440_441del(p.Gly147fs)和c.482G>A(p.Arg161Gln)复合杂合突变(图6b)。临床诊断为晚发型甲基丙二酸尿症cblC型。治疗方案同其兄。治疗6个月后随访,一般状况良好,智力和运动发育显著进步,但运动能力仍较同龄儿童

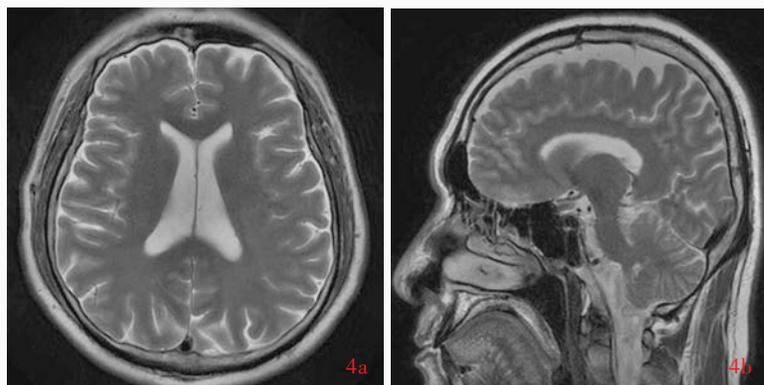


图 4 家系 2 先证者头部 MRI 显示脑萎缩 4a 横断面 T₂WI 4b 矢状位 T₂WI

Figure 4 Head MRI of the proband in pedigree 2 showed cerebral atrophy. Axial T₂WI (Panel 4a). Sagittal T₂WI (Panel 4b).

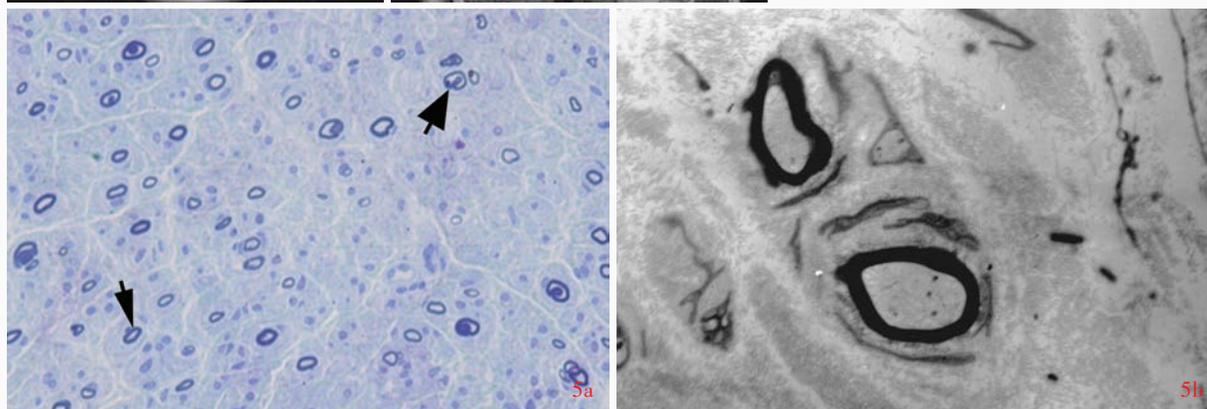


图 5 家系 2 先证者腓肠神经活检所见 5a 光学显微镜观察,大直径有髓纤维减少、薄髓纤维增多,可见不典型“洋葱球”样结构(细箭头所示),偶见再生簇样结构(粗箭头所示),提示髓鞘和轴索混合性病变 半薄切片甲苯胺蓝染色 ×400 5b 透射电子显微镜观察可见不典型“洋葱球”样结构 枸橼酸铅与醋酸铀双重染色 ×3000

Figure 5 The sural nerve biopsy of the proband in pedigree 2 Optical microscope showed large diameter myelinated fibers were decreased, and thin myelinated fibers were increased. There were occasional atypical "onion bulbs" formation (thin arrow indicates) and rare clusters of regenerating fibers (thick arrow indicates), which suggested mixed demyelination and axonal degeneration (Panel 5a). Semithin section toluidine blue staining ×400 Electron microscope showed atypical "onion bulbs" formation (Panel 5b). Uranyl acetate and lead citrate double staining ×3000

差, WISC-IV 评分 81 分。目前仍在随访中。

讨 论

Oberholzer 等^[7]于 1967 年首次报告甲基丙二酸尿症,共有 12 种亚型(13 个相关致病基因)^[2]:甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷(*MUT* 基因)和甲基丙二酰辅酶 A 异构酶缺陷(*MCEE* 基因);辅酶缺陷包括 *cb1A* 型(*MMAA* 基因)、*cb1B* 型(*MMAB* 基因)、*cb1C* 型(*MMACHC* 基因)、*cb1D* 型(*MMADHC* 基因)、*cb1F* 型(*LMBRD1* 基因)、*cb1J* 型(*ABCD4* 基因)、钼辅因子缺乏症 A(*MOCS1* 基因)、钼辅因子缺乏症 B(*MOCS2* 基因)、钼辅因子缺乏症 C(*GPHN* 基因);线粒体 DNA 缺失综合征 9(*SUCLG1* 和 *SUCLG2* 基因)。其中, *cb1C* 型、*cb1D* 型、*cb1F* 型、*cb1J* 型,以及钼辅因子缺乏症 A、B、C 可同时导致辅酶脱氧腺苷钴胺素和甲基钴胺素合成障碍,引起甲基丙二酸和同型半胱氨酸

蓄积,故称为甲基丙二酸尿症合并高同型半胱氨酸血症。由于甲基丙二酸尿症相关致病基因有多种,若采用聚合酶链反应(PCR)和 Sanger 测序技术进行检测,不仅耗时、成本高,而且不能检出缺失或重复突变。而目标区域捕获联合第二代高通量测序(第二代测序)技术则可在同一张芯片上高特异性和高覆盖率捕获目标外显子区域,直接解析数据、筛选出突变位点,具有快速、准确、成本低等优点,并可同时检测多种突变类型,本研究即采用外显子组测序技术快速诊断晚发型甲基丙二酸尿症 *cb1C* 型两家系。

cb1C 型是国人甲基丙二酸尿症的主要表型。2006 年, Lerner-Ellis 等^[8]确定 *cb1C* 型编码基因 *MMACHC* 定位于染色体 1p34.1,包括 5 个外显子,可读框(ORF)长度 846 bp,编码包含 282 个氨基酸的辅酶蛋白,主要功能是催化钴胺素还原脱氢并合

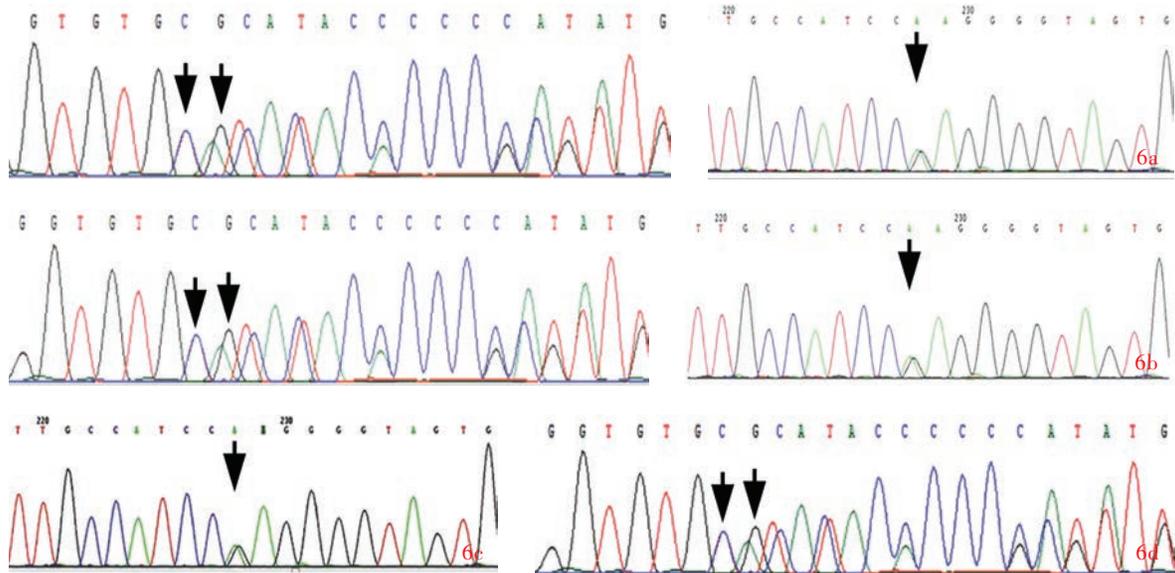


图6 家系2基因检测 6a 先证者呈 *MMACHC* 基因外显子4 c.440_441del(p.Gly147fs)和 c.482G > A(p.Arg161Gln)复合杂合突变(箭头所示) 6b 先证者之妹存在相同突变(箭头所示) 6c 先证者之母呈 *MMACHC* 基因 c.482G > A(p.Arg161Gln)突变(箭头所示) 6d 先证者之父呈 *MMACHC* 基因 c.440_441del(p.Gly147fs)突变(箭头所示)

Figure 6 *MMACHC* gene mutations of pedigree 2 Heterozygous mutations c.440_441del (p.Gly147fs) and c.482G > A (p.Arg161Gln) of *MMACHC* gene were present in the proband (arrows indicate, Panel 6a). The proband's younger sister had the same mutations (arrows indicate, Panel 6b). The proband's mother carried c.482G > A (p.Arg161Gln) mutation (arrow indicates, Panel 6c). The proband's father carried c.440_441del (p.Gly147fs) mutation (arrows indicate, Panel 6d).

成腺苷钴胺素和甲基钴胺素。目前人类基因突变数据库(HGMD, www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)中的 *MMACHC* 基因突变类型有近百种,其中导致晚发型的突变不足20%^[9]。本研究两家系均携带 c.482G > A(p.Arg161Gln)杂合突变,对该突变位点的相关文献^[4,9-10]进行复习,共有13例携带该杂合突变的患者被诊断为晚发型甲基丙二酸尿症 cblC型,推测 c.482G > A(p.Arg161Gln)杂合突变与晚发型甲基丙二酸尿症 cblC型存在一定关联性,且该突变位点在我国的出现率亦较高^[11]。本文家系1还携带 c.615C > A(p.Tyr205X)终止突变,该突变位点国外文献已有报道,但国内鲜有报道。Lerner-Ellis等^[8]报告一携带 c.482G > A(p.Arg161Gln)和 c.615C > A(p.Tyr205X)复合杂合突变的晚发型甲基丙二酸尿症 cblC型家系,临床表型以智力下降为特征。本文家系2还携带 c.440_441del(p.Gly147fs)移码突变,导致氨基酸编码在第180位提前终止,该突变位点定位于 *MMACHC* 蛋白重要功能结构域——维生素 B₁₂结合区,此位点在国外文献中尚无报道,国内王珺等^[12]报告1例 c.440_441del(p.Gly147fs)和 c.609G > A(p.Trp203X)复合杂合突变致早发型甲基丙二酸尿症 cblC型病例,推测移码突变和终止突变

对蛋白质结构的影响较大且致病性较强,故临床表型早发并十分严重。本研究家系2为晚发型甲基丙二酸尿症 cblC型,考虑与同时携带的 c.482G > A(p.Arg161Gln)错义突变对蛋白质结构的影响相对较弱有关。此外,本研究3种突变位点均发生在 *MMACHC* 基因外显子4,提示该区域属于目前已知突变的热点区域。

迄今晚发型甲基丙二酸尿症 cblC型(发病年龄 ≥ 4岁)病例临床较为少见,症状与体征复杂多样,大多数患者可伴有神经系统受累,部分伴其他系统受累^[10]。本研究两家系均为晚发型甲基丙二酸尿症 cblC型,但临床表型各不相同:家系1先证者主要表现为智力减退、下肢痉挛性运动障碍伴癫痫发作,结合MRI显示的脑萎缩、双侧侧脑室旁白质脱髓鞘改变,以及脑电图异常慢波,考虑以大脑皮质、锥体束和锥体外系损害为主。其妹表现为四肢周围神经病变和视神经萎缩,轻度智力减退,结合肌电图和腓肠神经活检结果,提示以轴索损害为主的周围神经病变。2003年,Roze等^[13]报告一家系中2例类似晚发型甲基丙二酸尿症 cblC型患儿,1例表现为智力减退、精神异常伴双下肢无力,另1例则表现为脊髓亚急性联合变性(SCD)综合征。本研究家

系 2 先证者表现为智力减退,性格改变,情绪异常,双下肢肌力下降伴锥体束征,结合 MRI、脑电图、肌电图和腓肠神经活检结果,提示大脑皮质、锥体束和周围神经系统均受累;其妹发病年龄更早,也累及神经系统。总结本研究两家系并复习既往文献报道的晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型病例,精神行为异常、进行性智力和运动功能减退是最为常见的临床表现,与早发型相比,晚发型患者发病隐匿,运动障碍症状与体征突出,智力障碍相对较轻^[10-11],常伴有脊髓、周围神经系统、视神经、锥体外系等损害;脑电图提示广泛性大脑皮质损害,少数可见明显的痫样放电,发作症状表现为强直-阵挛发作、强直发作、阵挛发作和部分运动性发作^[14];MRI 显示脑室周围白质异常,脑萎缩,脑室扩张,脊髓萎缩等异常^[15-16];病理改变以脑和脊髓多灶性脱髓鞘改变为特征,周围神经病变包括轴索变性、髓鞘变薄、神经纤维再生,提示慢性轴索病变或髓鞘和轴索混合性病变;眼底成像可见视神经萎缩和视网膜色素变性,对疾病诊断有一定提示意义^[17];其他系统损害以血液系统最为常见,例如巨幼细胞贫血、血小板计数减少等,肾脏^[10,18]、骨骼^[10,14]、肝脏受累等也有报道。

甲基丙二酸尿症 cblC 型系由体内转钴胺素 II 缺陷、肠道吸收维生素 B₁₂ 障碍和维生素 B₁₂ 代谢障碍,使甲基丙二酸和同型半胱氨酸蓄积而引起的全身多系统疾病。血液中过表达的甲基丙二酸可以引起线粒体功能障碍、神经元凋亡、氧化应激、兴奋性毒性、神经细胞骨架磷酸化等,从而导致多系统、多脏器损害^[19];同型半胱氨酸水平升高可以引起磷酸化障碍、血管氧化应激和炎症反应、能量代谢障碍、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)过度激活、神经元凋亡、DNA 损害等,导致神经、血管等多组织功能障碍^[20],进而产生广泛性临床症状。智力减退是晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型的常见症状,与同型半胱氨酸水平升高致神经元凋亡或坏死有关^[21];癫痫发作可能与 NMDAR 过度激活、 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元功能障碍、大脑皮质谷氨酸脱羧酶(GAD)代谢受抑制有关^[22];下肢显著的周围神经病变与同型半胱氨酸水平升高致有髓纤维脱髓鞘、轴突肿胀、间质水肿等有关^[23]。

甲基丙二酸尿症的治疗原则以减少毒性代谢产物生成并加速清除为主旨,常用药物包括:(1)维生素 B₁₂,增强 *MMACHC* 基因突变致异常酶蛋白的

活性,促进维生素 B₁₂ 代谢所需辅酶的合成。(2)叶酸和甜菜碱,二者作为甲基供体,主要发挥激活同型半胱氨酸重甲基化旁路途径的作用。(3)维生素 B₆,提供同型半胱氨酸转硫化的辅酶。(4)左旋肉碱,预防肉碱缺乏,促进毒性代谢产物的清除。多数学者认为,羟钴胺优于氰钴胺,肌肉注射或皮下注射优于口服^[24],本研究两家系 4 例患儿先予羟钴胺肌肉注射而后改为口服维持治疗,亦支持这一观点。关于是否限制天然蛋白质的摄入尚未达成共识,由于患者自身蛋氨酸合成障碍,特殊饮食限制可能进一步加重蛋氨酸缺乏,本研究治疗早期先限制蛋白质摄入,治疗 6 个月后鼓励正常饮食。

甲基丙二酸尿症患者的长期预后由疾病分型、发病年龄、诊断与治疗及时性、患者依从性和治疗药物有效性共同决定,尤其是晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型患儿的早期诊断与治疗尤为重要,可以延缓疾病进程,甚至完全逆转神经系统损害。本研究两家系 4 例患儿均有智力减退表现,经维生素 B₁₂ 治疗后显著改善,考虑与血清同型半胱氨酸水平下降、大脑皮质神经元功能恢复有关,但均遗留行走困难、步态异常,与文献报道相符^[25-26],考虑与下肢神经纤维走行较长、能量代谢障碍、氧化应激等有关。目前尚无有关视神经损害的文献报道,其发病机制和治疗效果有待进一步探讨。

综上所述,甲基丙二酸尿症是致病基因较多、临床变异性较高、个体差异性较大而又可治愈的遗传代谢性疾病。晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型的早期诊断与积极治疗至关重要,采用目标区域捕获联合第二代测序技术可以快速明确诊断,经维生素 B₁₂、叶酸、甜菜碱、维生素 B₆ 和左旋肉碱联合治疗,可有效改善病情,但最终预后仍取决于疾病分型、早期诊断和长期治疗。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Liu Y, Liu YP, Zhang Y, Song JQ, Zheng H, Dong H, Ma YY, Wu TF, Wang Q, Li XY, Ding Y, Li DX, Jin Y, Li MQ, Wang ZX, Yuan Y, Li HX, Qin J, Yang YL. Heterogeneous phenotypes, genotypes, treatment and prevention of 1003 patients with methylmalonic acidemia in the mainland of China [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2018, 56:414-420. [刘怡,刘玉鹏,张尧,宋金青,郑宏,董慧,马艳艳,吴桐菲,王峤,李溪远,丁圆,李东晓,金颖,李梦秋,王朝霞,袁云,李海霞,秦炯,杨艳玲. 中国 1003 例甲基丙二酸血症的复杂临床表型、基因型及防治情况分析[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56:414-420.]
- [2] Ren GF, Zhang HZ, Wang D. The clinical characteristics and the pathogenic gene mutations in two infants with methylmalonic

- aciduria[J]. *Zhongguo Dang Dai Yi Yao*, 2016, 23:104-106.[任广芳, 张豪正, 王东. 2例甲基丙二酸血症患儿的临床和致病基因突变研究[J]. *中国当代医药*, 2016, 23:104-106.]
- [3] Yang Y, Sun F, Song J, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Zhang Y, Jiang Y, Qin J, Wu X. Clinical and biochemical studies on Chinese patients with methylmalonic aciduria [J]. *J Child Neurol*, 2006, 21:1020-1024.
- [4] Liu MY, Yang YL, Chang YC, Chiang SH, Lin SP, Han LS, Qi Y, Hsiao KJ, Liu TT. Mutation spectrum of MMACHC in Chinese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55:621-626.
- [5] Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology and treatment [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34:127-135.
- [6] Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, Burlina A, Cerone R, Couce ML, Garcia-Cazorla A, la Marca G, Pasquini E, Vilarinho L, Weisfeld-Adams JD, Kozich V, Blom H, Baumgartner MR, Dionisi - Vici C. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40: 21-48.
- [7] Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA, Young WF. Methylmalonic aciduria: an inborn errors of metabolism leading to chronic metabolic acidosis[J]. *Arch Dis Child*, 1967, 42:492-504.
- [8] Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, Doré C, Atkinson JL, Watkins D, Morel CF, Fujiwara TM, Moras E, Hosack AR, Dunbar GV, Antonicka H, Forgetta V, Dobson CM, Leclerc D, Gravel RA, Shoubridge EA, Coulton JW, Lepage P, Rommens JM, Morgan K, Rosenblatt DS. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type[J]. *Nat Genet*, 2006, 38:93-100.
- [9] Wu LY, An H, Liu J, Li JY, Han Y, Zhou AH, Wang F, Jia JP. Manic - depressive psychosis as the initial symptom in adult siblings with late-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinemia, cobalamin C type [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130:492-494.
- [10] Wang SJ, Yan CZ, Liu YM, Zhao YY. Late-onset cobalamin C deficiency Chinese sibling patients with neuropsychiatric presentations[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33:829-835.
- [11] Hu S, Mei SY, Liu N, Kong X. Molecular genetic characterization of cblC defects in 126 pedigrees and prenatal genetic diagnosis of pedigrees with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19:154.
- [12] Wang J, Li EZ, Wang LW, Yang SH, Hu T, Wang ZL, Zhou Q. Application of gene capture technology combined with next generation sequencing technology on methylmalonic academia [J]. *Zhonghua Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2014, 29: 1548-1551.[王珺, 李尔珍, 王立文, 杨圣海, 胡涛, 王志龙, 周巧. 基因捕获联合高通量测序技术在甲基丙二酸血症诊断中的应用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29:1548-1551.]
- [13] Roze E, Gervais D, Demeret S, Ogier de Baulny H, Zittoun J, Benoist JF, Said G, Pierrot - Deseilligny C, Bolgert F. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60:1457-1462.
- [14] Lei RY, Liu YR, Ji YF, Ma XR, Wang JT, Cui HW, Wang Z, Wang CE, Zhang BA. Clinical features and gene analysis of three cases of late-onset methylmalonic aciduria, cblC type[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2014, 47:101-106.[雷如意, 刘艳茹, 籍扬飞, 马兴荣, 王景涛, 崔红卫, 王震, 王长娥, 张博爱. 晚发型甲基丙二酸血症cblC型三例临床特点和基因分析[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47:101-106.]
- [15] Huemer M, Scholl-Bürgi S, Hadaya K, Kern I, Beer R, Seppi K, Fowler B, Baumgartner MR, Karall D. Three new cases of late-onset cblC defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors metabolism beyond infancy [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9:161.
- [16] Carrillo - Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I: clinical presentations, diagnosis and management [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2012, 35:91-102.
- [17] Ouyang M, Liu L, Liang P, Cheng HB, Wang Y, Liu GQ, Liu XY, Fan N. Clinical and molecular analysis of cobalamin C type methylmalonic aciduria with homocystinuria in a Chinese family [J]. *Zhonghua Shi Yan Yan Ke Za Zhi*, 2014, 32:723-727.[欧阳明, 刘璐, 梁平, 成洪波, 王云, 刘桂琴, 刘旭阳, 樊宁. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症cblC型家系的临床与分子遗传学研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32:723-727.]
- [18] Wang ZX, Zhang W, Yang YL, Yuan Y. Clinical and radiological features of the late-onset methylmalonic aciduria: a review of three cases[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2004, 37:327-330.[王朝霞, 张巍, 杨艳玲, 袁云. 迟发型甲基丙二酸血症三例临床和影像学分析[J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37: 327-330.]
- [19] Richard E, Jorge-Finnigan A, Garcia-Villoria J, Merinero B, Desviat LR, Gort L, Briones P, Leal F, Pérez-Cerdá C, Ribes A, Ugarte M, Pérez B; MMACHC Working Group. Genetic and cellular studies of oxidative stress in methylmalonic aciduria (MMA) cobalamin deficiency type C (cblC) with homocystinuria (MMACHC)[J]. *Hum Muta*, 2009, 30:1558-1566.
- [20] Papatheodorou L, Weiss N. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9:1941-1958.
- [21] Liu YR, Ji YF, Wang YL, Zhang BA, Fang GY, Wang JT, Sun GF, Lu H. Clinical analysis of late - onset methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type with a neuropsychiatric presentation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:472-475.
- [22] Malfatti CR, Perry ML, Schweigert ID, Muller AP, Paquetti L, Rigo FK, Figuera MR, Garrido - Sanabria ER, Mello CF. Convulsions induced by methylmalonic acid are associated with glutamic acid decarboxylase inhibition in rats: a role for GABA in the seizures presented by methylmalonic academic patients [J]? *Neuroscience*, 2007, 146:1879-1887.
- [23] Yu W, Liu XJ, Zhang ZC. Effect of hyperhomocysteinemia on structure and function of peripheral nerve in rats[J]. *Zhongguo Shen Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2009, 35:581-585.[于伟, 刘学军, 张哲成. 高同型半胱氨酸血症对大鼠周围神经结构和功能的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35:581-585.]
- [24] Foese DS, Zhang J, Healy S. Mechanism of vitamin B12: responsiveness in cblC methylmalonic aciduria with homocystinuria[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 98:338-343.
- [25] Zhao YY, Yan CZ, Qi FY, Wang SJ, Li W, Zhao XH, Wang CL, Liu YM. Characteristics of clinical manifestations and molecular genetics of late-onset cobalamin C deficiency [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2018, 51:863-870.[赵玉英, 焉传祝, 亓法英, 王胜军, 李伟, 赵秀鹤, 王翠兰, 刘艺鸣. 晚发型钴胺素C缺陷病临床及分子遗传学特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51:863-870.]
- [26] Huang Z, Han LS, Ye J, Qiu WJ, Zhang HW, Gao XL, Wang Y, Ji WJ, Li XY, Gu XF. Outcomes of patients with combined methylmalonic acidemia and homocystinuria after treatment [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2013, 51:194-198.[黄焯, 韩连书, 叶军, 邱文娟, 张惠文, 高晓岚, 王瑜, 季文君, 李晓燕, 顾学范. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症患者治疗效果分析[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51:194-198.]