

甲基丙二酸尿症伴同型半胱氨酸尿症的眼部表现

黄秋婧, 张琦, 彭婕, 李忆安, 赵培泉

作者单位: (200023) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属新华医院眼科

作者简介: 黄秋婧, 在读博士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 赵培泉, 教授, 主任医师. zhaopeiquan@126.com

收稿日期: 2015-07-22 修回日期: 2015-11-05

Ophthalmic manifestations of methylmalonic aciduria accompanied with homocystinuria

Qiu-Jing Huang, Qi Zhang, Jie Peng, Yi-An Li, Pei-Quan Zhao

Department of Ophthalmology, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200023, China

Correspondence to: Pei-Quan Zhao. Department of Ophthalmology, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200023, China. zhaopeiquan@126.com

Received: 2015-07-22 Accepted: 2015-11-05

Abstract

• Methylmalonic aciduria (MMA) accompanied with homocystinuria is a rare autosomal-recessive with congenital metabolic disorder of Vitamin B12. There are three subtypes, cb1C, cb1D, cb1F, in which cb1C is the most common one. The diagnostic tests are tandem mass spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry. Tests for activity of enzyme in fibroblasts from skin, complementary assay and genetic analysis can be used to make the subtype clear. Early-onset patients, defined by onset of symptoms before the age of 1 year, may have severe ocular involvement, including visual loss, nystagmus, strabismus, retinopathy, maculopathy, optic atrophy, abnormal electroretinography. Late-onset patients, defined by onset of symptoms after the age of 4 year, rarely have ocular manifestations. The pathogenesis of the ophthalmic symptoms may be related to the high level of homocystine, oxidative stress and the abnormal development of nervous systems. The treatment for MMA accompanied with homocystinuria is mostly symptomatic based. Ophthalmic treatment is limited. Early supplement of methionine, GSH or other antioxidants may be helpful for retinopathy. There is no standard ophthalmological examination for those patients in China. It is critical to set

up inter-departmental cooperation and early stage examination for the treatments and outcomes of the patients.

• KEYWORDS: methylmalonic aciduria; homocystinuria; retinopathy; nystagmus; strabismus

Citation: Huang QJ, Zhang Q, Peng J, et al. Ophthalmic manifestations of methylmalonic aciduria accompanied with homocystinuria. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(12):2090-2093

摘要

甲基丙二酸尿症伴同型半胱氨酸尿症是常染色体隐性遗传病, 表现为先天性维生素 B12 代谢异常, 分为 cb1C、cb1D、cb1F 三种亚型, 以 cb1C 最多见。确诊方法为气相色谱-质谱和串联质谱检查, 皮肤成纤维细胞酶活性及互补实验和基因突变分析可明确分型。早发型 1 岁内发病, 多累及眼部, 常伴有视力下降、眼球震颤、斜视、视网膜及黄斑病变、视神经萎缩、电生理异常等表现。迟发型 4 岁后发病, 偶累及眼部, 症状较轻。眼部病变发病机制可能与高半胱氨酸水平、氧化应激及神经系统发育异常有关。眼科治疗主要为对症治疗, 早期补充蛋氨酸或谷胱甘肽等抗氧化剂可能有助于治疗或缓解视网膜病变。目前我国缺少对此病患者行常规眼科检查。建立科室间合作及早期规律眼科检查对患儿视力等预后有特殊意义。

关键词: 甲基丙二酸尿症; 同型半胱氨酸尿症; 视网膜病变; 眼球震颤; 斜视

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.17

引用: 黄秋婧, 张琦, 彭婕, 等. 甲基丙二酸尿症伴同型半胱氨酸尿症的眼部表现. 国际眼科杂志 2015; 15(12): 2090-2093

0 引言

甲基丙二酸尿症 (methylmalonic aciduria, MMA) 合并同型半胱氨酸尿症 (homocystinuria) 是先天性有机酸代谢异常中最常见的疾病之一, 为常染色体隐性遗传病, 主要是因甲基丙二酰辅酶 A 变位酶或其辅酶钴胺素 (维生素 B12) 代谢缺陷所致。其患病率美国为 1:48000; 意大利为 1:115000; 德国为 1:169000; 日本为 1:50000^[1-3]。中国尚无流行病学数据。甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症患者的临床表现复杂多样, 常累及眼部, 损害视功能, 故眼科医生的专业检查对该病的诊治及预后有特殊意义。目前我国眼科医生对此病认识欠缺, 现就其临床诊断及分型、眼科症状及治疗的研究进展综述如下。

表 1 甲基丙二酸血症分型

| | 甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷 (MCM) | 无活性者 Mut ⁰ 型 | | 6p21.1MUT 基因 |
|---------|-----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| | | 残余活性者 Mut ⁻ 型 | | |
| 甲基丙二酸血症 | 辅酶钴胺素缺陷 | 腺苷钴胺素合成缺陷 | 线粒体钴胺素还原酶缺乏 (cblA) | 4q31.1-q31.2 MMAA 基因 |
| | | | 线粒体钴胺素腺苷转移酶缺乏 (cblB) | 12q24MMAB 基因 |
| | | 胞浆和溶酶体钴胺素代谢异常 | cblC | 1p34.1MMACHC 基因 |
| | | | cblD | |
| | | | cblF | |

1 临床诊断及分型

1.1 临床诊断 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症首选的确诊方法为气相色谱-质谱检测患者尿、血、脑脊液中有有机酸及串联质谱检测血丙酰肉碱 (C₃)。患者表现为尿中出现大量甲基丙二酸、甲基枸橼酸,血液中 C₃、C₃/CO (游离肉碱) 和 C₃/C₂ (乙酰肉碱) 升高。此外,与单纯甲基丙二酸尿症患儿不同,甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症患者血清和尿液同型半胱氨酸测定示浓度增高^[1-2]。疾病分型可通过皮肤成纤维细胞酶活性及互补实验或基因突变分析确定,其中后者为确定分型最可靠的依据。

1.2 疾病分型 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症为甲基丙二酸尿症的亚型,后者根据酶缺陷的类型可分为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶 (MCM) 缺陷及其钴胺素代谢缺陷两大类,迄今已发现 7 种亚型^[1] (表 1)。其中 cblC、cblD、cblF 三型可同时导致脱氧腺苷钴胺素和甲基钴胺素合成障碍,引起体内甲基丙二酸尿症及同型半胱氨酸蓄积,故而称为甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症,以 cblC 最多见,也是本文着重讨论的类型。

此外,根据发病年龄、是否有全身症状、神经系统症状及预后,临床上将甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症分为两种类型^[4]: 1) 早发型。1 岁内发病,累及多脏器系统,常有出生后喂养困难,神经系统异常如张力减退、癫痫,生长发育迟缓,血液系统异常如巨幼红细胞性贫血、血小板减少症,同时伴有眼部异常^[4-5]。此型预后不佳,死亡率达 29.5%,幸存者多伴有严重的神经系统后遗症。2) 迟发型。多 4 岁后发病,常有步态异常、锥体外系病变、痴呆、谵妄或精神系统异常,通常无视网膜病变。预后相对较好^[6]。

2 眼部病变发病机制

甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症自然病程及发病机制目前尚不明确,仍需进一步大量研究证实,目前学者认为可能与下列因素有关: 1) 高半胱氨酸水平: 由于眼部病变在其他型甲基丙二酸尿症中罕见,故而有学者认为眼部病变与高半胱氨酸水平有关^[7]。2) 氧化应激: 研

究显示甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症患者体内细胞的活性氧类含量较高,伴随着较高的细胞凋亡率^[8]。亦有学者发现患者视杆细胞敏感度在血蛋氨酸水平最高时达到同龄正常标准,其余时间均低于正常,提示患者视网膜病变可能与血蛋氨酸低水平有关^[9]。探究其原因可能是蛋氨酸有稳定谷胱甘肽结构的作用,从而使其作用于视网膜色素上皮层,发挥抗氧化作用,因此早期补充蛋氨酸或谷胱甘肽等抗氧化剂可能对治疗或缓解视网膜病变具有重大意义^[10]。3) 神经系统发育异常: 该病患者常出现视乳头发育异常,这可能是神经髓鞘发育异常及丢失造成的,也可能因脑积水压迫而致^[11]。

3 临床表现

3.1 眼部病变 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症患者可有显著的眼部表现,如视力下降、斜视、眼球震颤、黄斑病变、视网膜色素紊乱、视神经萎缩等,多见于早发型^[12-14]。由于此病发病率较低,目前缺少大样本的临床研究,现将国内外文献共报道的 47 例病例总结如下 (表 2)。

3.1.1 视力损害 大多数甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症患者视力不佳,尤其是早发型患者,且视力变异范围较大。由于患者初诊时多为婴幼儿,视力检查配合度低,临床可根据观察其是否能固视、追物或用优先选择法评估视力。2014 年 Robert 等观察了 12 例患儿,首次眼科就诊年龄均小于 1 岁,视力范围从光感到 1.0; 平均随访 9±6 (2~23) a 后,末次就诊视力范围从固视到 0.8^[15]。患者接受正规内分泌科药物治疗后,视力可有提高^[12]。此外,大约 50% 患者可出现双侧视野缺损,并且视野损害在小于 3 岁患儿中较多见^[16]。迟发型患者偶尔可出现视力减退^[17]。

3.1.2 视网膜病变 早期出现的视网膜色素改变及黄斑病变为甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症的重要眼部临床表现^[15,18-19] (图 1)。80%~100% 患者出现视网膜病变,轻者仅有外周视网膜色素异常,重者还可合并黄斑病变如牛眼样萎缩、色素沉着; OCT 检查显示黄斑区萎缩灶视网膜变薄^[15,19]。尚未有迟发型患者出现类似视网膜病变的报道^[15,20]。此外,该病患者可出现视乳头异常。

表2 眼科文献报道甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症病例汇总

| 参数 | Ricci 等 ^[16] | Tsina 等 ^[9] | Robert 等 ^[15] | Schimmel 等 ^[22] | Fuchs 等 ^[19] | Gerth 等 ^[20] | Robb 等 ^[23] |
|--------|-------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| 病例数 | 6 | 1 | 12 | 3 | 9 | 7 | 1 |
| 视网膜病变 | 3/6 脱色素 | 异常 | 8/12 黄斑病变 | 2/3 RPE 色素异常 | 9/9 异常 | 早发型 3/3 异常 迟发型 4/4 正常 | 有 |
| 视乳头萎缩 | 未描述 | 未描述 | 6/12 有 | 2/3 有 | 2/9 有 | 1/3 有 | 有 |
| ERG | 未描述 | 异常 | 异常 | 异常 | 3/6 异常 | 早发型 3/3 异常 迟发型 3/3 正常 | 异常 |
| VEP | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 3/4 异常 | 未描述 | 未描述 |
| 眼睑颤动 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 正常 | 未描述 | 未描述 | 未描述 |
| 眼球震颤 | 6/6 有 | 1/1 有 | 8/12 有 | 3/3 有 | 6/9 有 | 早发型 2/3 有 迟发型 1/4 有 | 有 |
| 斜视 | 3/6 有 | 1/1 有 | 5/12 有 | 2/3 有 | 3/9 有 | 未描述 | 未描述 |
| 视野 | 3/6 异常 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 |
| 头颅 MRI | 5/6 异常 | 未描述 | 7/7 异常 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 |
| OCT | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 网膜变薄 | 未描述 | 未描述 |

| 参数 | Mitchell 等 ^[13] | Traboulsi 等 ^[14] | Patton 等 ^[24] | Cogan 等 ^[25] | Mamlok 等 ^[26] | Carmel 等 ^[27] |
|--------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 病例数 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 视网膜病变 | 黄斑病变 | 色素紊乱 | 正常 | 未检查 | 正常 | 椒盐样 |
| 视乳头萎缩 | 未描述 | 有 | 3/3 有 | 未检查 | 正常 | 未描述 |
| ERG | 异常 | 异常 | 正常 | 未检查 | 异常 | 未描述 |
| VEP | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 |
| 眼睑颤动 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 有 | 正常 | 未描述 |
| 眼球震颤 | 未描述 | 有 | 3/3 有 | 未描述 | 正常 | 有 |
| 斜视 | 未描述 | 未描述 | 2/3 有 | 未描述 | 正常 | 未描述 |
| 视野 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 |
| 头颅 MRI | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 |
| OCT | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 | 未描述 |

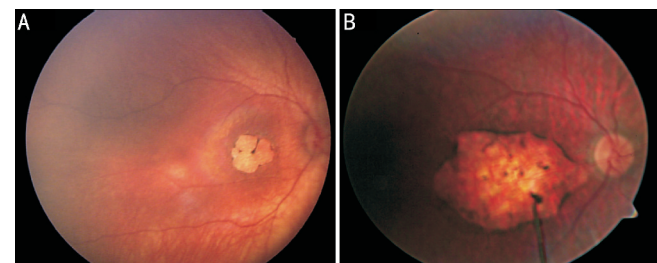


图1 A、B:同一患者进展性的黄斑萎缩。

30% ~ 60% 患者有视乳头苍白或萎缩^[15-16]。1992 年 Traboulsi 等^[14]报道了 1 例 22 月龄女性患者的眼组织病理报告,其黄斑区感光细胞丢失、RPE 层基本完好,乳斑区视网膜神经纤维层及神经节细胞层部分丢失,视乳头萎缩。

3.1.3 眼球震颤和斜视 该病患者眼球震颤及斜视的发病率也较高。眼球震颤发病率为 80% ~ 100%,斜视发病率约为 50%,且大多数病例斜视表现形式不稳定,手术治疗困难,目前报道只有 2 例患儿成功接受了斜视矫正手术^[15-16]。

3.1.4 电生理检查异常 约 40% 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症患者可出现 ERG、VEP 异常^[21]。通过 ERG 随访观察证实了该病会导致视网膜发生进行性退变,而非仅仅是发育异常^[22]。患者 ERG 于发病初期即处于同龄正常下限或降低,随着视网膜发生进行性的退变,ERG 反应进一步下降。大多数患者明视和暗视均受

损^[15]。有关视觉诱发电位的报道较少。由于该病常累及患者眼底及神经系统的发育,VEP 异常者居多。Fuchs 等^[19]报道 4 例患者 VEP 结果,其中 1 例正常,1 例无反应,1 例波形平坦,1 例 P2 波峰延迟。

3.1.5 白内障 目前只有 1 例病例报道迟发型患者出现晶状体混浊,表现为位于视轴外的板层状晶状体混浊,与常见的先天性白内障不同^[20]。

3.2 神经系统病变 头颅 MRI 显示甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症患者常见神经系统损害为胼胝体萎缩 [7/7 (100%)]、白质丢失 (83.3% ~ 85%)、第四脑室积水 [3/6 (50%)]、基底神经节病变 [2/6 (33.3%)]、髓鞘发育迟缓 [1/7 (14.3%)]^[15-16]。Ricci 等^[16]根据 6 例患儿的头颅 MRI 检查发现病变累及脑基底神经节者视力损害更为严重,提示基底神经节在视功能发育中可能发挥着重要作用。

4 治疗及预后

目前该病常规治疗为低蛋白饮食、口服羧基钴胺素、甜菜碱、肉毒碱、维生素、叶酸、甲硝唑和氨基乙酰谷氨酸等。需由小儿内分泌专科医生制定治疗方案。该病患者的预后主要取决于疾病类型、发病早晚以及治疗的依从性。早发型患者死亡率达 80%,迟发型患者预后较好。近年来,随着诊断水平及新生儿疾病筛查的普及,该病患者预后已明显改善。患者死亡平均年龄为 2 岁,5d ~ 15 岁,总死亡率为 36%^[1]。

5 展望

甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症是先天性维生素 B12 代谢异常,为常染色体隐性遗传病,其中 cblC 型最常见,为 MMACHC 基因突变所致。早发型多累及眼部,患者可出现视力下降、眼球震颤、斜视、眼底病变等。虽然目前患者存活率大大提高,但我国尚未对此病患者开展常规的眼科定期随访检查,这依旧显著地降低了存活患者的生活水平。希望我国眼科医生对此病能有更多认识,给予此类患者更多关注,提供更多病例或研究,以提高该病患者视力等预后情况,提高生活质量。

参考文献

- 1 王斐,韩连书. 甲基丙二酸血症诊治研究进展. 临床儿科杂志 2008; 26(8):724-727
- 2 常杏芝,杨艳玲,孙芳,等. 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症致多系统损害. 临床儿科杂志 2005;23(8):523-526
- 3 Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, et al. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):104-112
- 4 Thiele J, Van Raamsdonk JM. Gene discovery in methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Clin Genet* 2006;69(5):402-403
- 5 Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, et al. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inher Metab Dis* 1997;20(4):528-538
- 6 Ben-omran TI, Wong H, Blaser S, et al. Late-onset cobalamin-C disorder: a challenging diagnosis. *Am J Med Genet* 2007;984:979-984
- 7 Maestro C, Casas D, Epeldegui M, et al. High exogenous homocysteine modifies eye development in early chick embryos. *Birth Defects Res* 2003;67:35-40
- 8 Richard E, Jorge-Finnigan A, Garcia-Villoria J, et al. Genetic and cellular studies of oxidative stress in methylmalonic aciduria (MMA) cobalamin deficiency type C (cblC) with homocystinuria (MMACHC). *Hum Mutat* 2009;30(11):1558-1566
- 9 Tsina EK, Marsden DL, Hansen RM, et al. Maculopathy and retinal degeneration in cobalamin C methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Arch Ophthalmol* 2005;123(8):1143-1146
- 10 Sternberg P, Davidson PC, Jones DP, et al. Protection of retinal Pigment Epithelium From Oxidative Injury by Glutathione and Precursors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(13):3361-3368
- 11 Rossi A, Cerone R, Biancheri R, et al. Early-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria; neuroradiologic findings. *Am J Neuroradiol* 2001;22(3):554-563
- 12 Watkins D, Rosenblatt DS. Clinical heterogeneity in cobalamin C variant of combined homocystinuria and methylmalonic aciduria. *J Pediatr* 1986;108(3):410-415
- 13 Geraghty MT, Periman EJ, Martin LS, et al. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;120(6):934-937

- 14 Traboulsi EI, Silva JC, Geraghty MT, et al. Ocular histopathologic characteristics of cobalamin C type vitamin B12 defect with methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Am J Ophthalmol* 1992;113(3):269-280
- 15 Gizicki R, Robert MC, Gómez-López L, et al. Long-term visual outcome of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type. *Ophthalmology* 2014;121(1):381-386
- 16 Ricci D, Pane M, Deodato F, et al. Assessment of visual function in children with methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Neuropediatrics* 2005;36(3):181-185
- 17 Shinnar S, Ph D, Singer HS. Cobalamin C mutation (methylmalonic aciduria and homocystinuria) in adolescence - a treatable cause of dementia and myelopathy. *N Eng J Med* 1984;311(7):451-454
- 18 Brandstetter Y, Weinhouse E, Splaingard ML, et al. cor pulmonale as a complication of methylmalonic acidemia and homocystinuria (Cbl-C type). *Am J Med Genet* 1990;36(2):167-171
- 19 Fuchs LR, Robert M, Ingster-moati I, et al. Ocular manifestations of cobalamin C type methylmalonic aciduria with homocystinuria. *J AAPO* 2012;16(4):370-375
- 20 Gerth C, Morel CF, Feigenbaum A, et al. Ocular phenotype in patients with methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type. *J AAPOS* 2008;12(6):591-596
- 21 Biancheri R, Cerone R, Schiaffino MC, et al. Cobalamin (Cbl) C/D deficiency: clinical, neurophysiological and neuroradiologic findings in 14 cases. *Neuropediatrics* 2001;32(1):14-22
- 22 Schimel AM, Mets MB. The natural history of retinal degeneration in association with cobalamin C (cbl C) disease. *Ophthalmic Genet* 2006;27(1):9-14
- 23 Rm R, Sb D, Ab F, et al. Retinal degeneration in vitamin B12 disorder associated with methylmalonic aciduria and sulfur amino acid abnormalities. *Am J Ophthalmol* 1984;97(6):691-696
- 24 Patton N, Beatty S, Ic L, et al. Optic atrophy in association with cobalamin C (cblC) disease. *Ophthalmic Genet* 2000;21(3):151-154
- 25 Cogan DG, Schulman J, Porter RJ. Epileptiform ocular movements with methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Am J Ophthalmol* 1980;90(2):251-253
- 26 Mamlok RJ, Isenberg JN, Rassin DK, et al. A cobalamin metabolic defect with homocystinuria, methylmalonic aciduria and macrocytic anemia. *Neuropediatrics* 2008;17(2):94-99
- 27 Carmel R, Bedros AA, Mace JW, et al. Congenital methylmalonic aciduria - homocystinuria with megaloblastic anemia; observations on response to hydroxocobalamin and on the effect of homocysteine and methionine on the deoxyuridine suppression test. *Blood* 1980;55:570-579