

晚发型甲基丙二酸尿症合并 同型半胱氨酸血症临床及分子遗传学特点研究

陈文琳^{1,4}, 李鑫², 毛脩^{1,4}, 李楠^{1,3,4}, 曾胜^{1,4}, 杨柯^{1,4}, 唐北沙^{1,3,4}, 武国德²

1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008
2. 兰州大学附属第二医院神经内科, 甘肃省兰州市 730030
3. 中南大学湘雅医院湖南省神经退行性疾病重点实验室, 湖南省长沙市 410008
4. 医学遗传学国家重点实验室, 湖南省长沙市 410008

摘要:目的 分析 1 例晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症家系的临床及分子遗传学特点并对相关文献进行复习。方法 采用 Sanger 测序对收集的 1 例以精神症状为首发症状的该病家系进行 MMACHC 基因突变的检测并总结分析相关文献。结果 测序发现先证者 MMACHC 基因 2 号外显子的 1 个新错义突变(c. 160A > C)和 4 号外显子的一个已知错义突变(c. 482G > A)。通过文献复习提示,在该病中临床症状以认知障碍和精神行为异常最常见,MMACHC 基因突变以 c. 609G > A 和 c. 271dupA 最常见。结论 MMACHC 基因的 c. 160A > C 和 c. 482G > A 复合杂合突变是本例患者的病因,MMACHC 基因在该病具有致病作用;该疾病属于罕见疾病,临床异质性很高,临床上容易漏诊误诊,当出现不明原因的精神行为异常时宜考虑该诊断。

关键词:晚发型;甲基丙二酸尿症;同型半胱氨酸血症;精神行为异常;MMACHC 基因;新突变

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.005

Clinical and molecular genetic features of late-onset methylmalonic aciduria with homocystinemia

CHEN Wen-Lin, LI Xin, MAO Xiao, LI Nan, ZENG Sheng, YANG Ke, TANG Bei-Sha, WU Guo-De. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: Wu Guode, Email: wgdzh@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical and molecular genetic features of a family with late-onset methylmalonic aciduria and homocystinemia, and to review related articles. **Methods** Sanger sequencing was performed for one family with mental symptoms as initial symptoms to detect MMACHC gene mutations, and related articles were summarized and analyzed. **Results** A novel missense mutation, c. 160A > C, in exon 2, and a previously reported missense mutation, c. 482G > A, in exon 4 of MMACHC gene were detected in the proband. Literature review found that cognitive impairment and mental and behavioral disorders were the most common symptoms in patients with this disease, and the most common mutations of MMACHC gene were c. 609G > A and c. 271dupA. **Conclusions** The compound heterozygote mutations of c. 160A > C and c. 482G > A in MMACHC gene are the cause of late-onset methylmalonic aciduria with homocystinemia in this patient, suggesting that MMACHC gene may have a pathogenic effect in this disease. This disease is rare and has high clinical heterogeneity, which may lead to missed diagnosis and misdiagnosis. This disease should be considered in case of unexplained mental and behavioral disorders.

Key words: late-onset; methylmalonic aciduria; homocystinemia; mental and behavioral disorder; MMACHC gene; novel mutation

基金项目:国家自然科学基金(81300980);国家自然科学基金重点项目(81130021)

收稿日期:2017-01-14;修回日期:2017-04-19

作者简介:陈文琳(1991-),男,硕士研究生,医学学士,主要从事神经遗传疾病的研究。

通信作者:武国德(1969-),男,副主任,主任医师,医学硕士,主要从事脑血管介入诊疗,神经系统遗传代谢病、变性病和感染免疫病的临床研究。Email:wgdzh@163.com。

甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症 (OMIM 277400) 是由于机体内运钴胺蛋白 II 缺陷导致的维生素 B12 代谢障碍引起的一种常染色体隐性遗传代谢性疾病, 可分为早发型 (<12 个月) 和晚发型 (≥ 12 个月) 两种^[1,2]。晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症的临床表现各异, 发病年龄从 1 岁到 40 多岁不等, 临床诊断主要依靠血尿代谢检查和分子遗传学分析^[3,4]。该病的发生主要是由 MMACHC 基因突变引起, 目前已发现 50 余种与该病相关的突变。在本研究中, 我们报道一例以精神症状首发的晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症病例并系统地总结了已发表文献中晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症病例的临床及分子遗传学特点。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者为 20 岁女性, 因间歇性胡言乱语、尿床、苦笑无常 8 个月, 加重 2 个月就诊。患者父母体健, 非近亲结婚, 无类似家族史。体检: 神清, 定向力准确, 自知力存在; 表情呆板, 重复语言; 生活自理差, 意志行为减退, 活动减少; 感觉、知觉障碍及妄想无法检查; 记忆力、注意力检查不配合。双上肢肌力 5 级, 双下肢肌力 5 级。辅助检查: 尿甲基丙二酸升高 (196.64 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 正常参考值: 0.2 ~ 3.6 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 伴有血同型半胱氨酸水平升高 (90.7 μM , 正常参考值: 5.0 ~ 15.0 μM)。血常规未见异常, 叶酸、维生素 B₁₂ 水平正常。胸部 X-ray 未见异常。头颅磁共振报告脑萎缩征象。颈部血管彩超报告双侧椎动脉走行变异。故诊断考虑甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症。给予静脉羟钴胺素 (1 mg, 每日 1 次) 和口服叶酸 (5 mg, 每日 3 次) 治疗后, 患者症状明显改善。对该患者及患者父母进行病史询问, 静脉采血, 体格检查, 常规实验室检查和头颅 MRI 扫描。所有检查均获得患者家属的知情同意, 并经兰州大学附属第二医院医学伦理委员会审查同意。

1.2 方法

1.2.1 数据库检索 以 late-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type、MMACHC、cobalamin、MMA 为关键词检索 pubmed; 以晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症、cblC、MMACHC 基因为关键词检索万方数据库和中国知网数据库获取相关文献。以年龄大于 12 个月作为

纳入晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症的分析标准。

1.2.2 基因组 DNA 的提取 氯仿抽提法提取外周血淋巴细胞基因组 DNA, 无水乙醇沉淀, 置 20℃ 冰箱保存。

1.2.3 二代测序及 Sanger 测序法检测 MMACHC 基因 应用高通量测序技术检测患者 MMACHC 基因全外显子序列, 通过比对参考序列找寻基因突变位点, 并通过 Sanger 测序对患者及父母存在的 2 个 (可疑) 致病性位点进行测序验证。Sanger 测序扩增引物通过 Primer Premier 5.0 软件进行设计, 序列: MMACHC-exon2-F1: CCTGAAGGTTAAGGTGTGGG, MMACHC-exon2-R1: GGTCAGTCAGCATTCGGAGG; MMACHC-exon4-F1: CAGAGGTTTAT GTAGTCAGT, MMACHC-exon4-R1: GAGTAGGGCGATACGGTCAG。上述两对引物 PCR 反应 Tm 值为 60℃, PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分析确认, 将未纯化产物送长沙擎科公司测序。测序数据用 DNASTar 软件读取, 并用 SeqMan 软件将所测序列与 UCSC 中的基因标准序列进行比对分析, 记录序列比对结果。

2 结果

2.1 文献总结分析

通过筛选, 本次文献复习共纳入 31 例病案报道或研究, 共 61 例患者, 并对他们的临床症状、准确的发病年龄、性别和分子遗传学分析结果根据文献中提供的信息进行总结。61 例患者中男性为 24 例, 女性为 37 例, 该病发病的男女比例约为 0.64, 提示晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症在女性患者中更常见。

在表 1 中, 我们总结了 61 例患者的性别、发病年龄、临床表现和突变分析的结果, 其中 6 例病人临床信息不全, 16 例病人未进行突变分析。发病年龄从 1.25 岁到 44 岁不等, 平均发病年龄为 15 岁。目前与晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症相关的 MMACHC 基因突变有 28 个, 包括我们这次报道的新突变 (图 1)。在 45 例病人的突变分析的结果中, 最常见的是 c. 609G > A (18%), 其次是 c. 271dupA (11%) 和 c. 482G > A (11%)。

我们排除 6 例临床资料不全的病例后进行分析发现, 晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症最常见的临床表现是认知减退 (15 例, 24.6%) 和精神行为异常 (15 例, 24.6%), 其次是

溶血性尿毒综合征(13例, 21.3%)和神经病变(12例, 19.7%), 再次是脊髓病变(10例, 16.4%)、癫痫/惊厥(8例, 13.1%)、肺动脉高压(8例, 13.1%)、共济失调(7例, 11.5%)和脑萎缩(6例, 9.8%)。见图2。

尽管该病的发病年龄的范围很大, 但我们经过分析后发现临床症状与发病年龄之间存在联系。包括脊髓病变(平均发病年龄: 24.4岁)、神经病

变(平均发病年龄: 22.3岁)、认知减退(平均发病年龄: 18.3岁)和脑萎缩(平均发病年龄: 18.3岁)在内的临床表现更常见于成年人, 精神行为异常(平均发病年龄: 15.3岁)、共济失调(平均发病年龄: 12.7岁)和癫痫/惊厥(平均发病年龄: 12.9岁)在青少年患者出现的较多, 而溶血性尿毒综合征(平均发病年龄: 7.7岁)和肺动脉高压(平均发病年龄: 4.4岁)则主要见于儿童患者。见图3。

表1 61例病人的性别、发病年龄和临床特点总结

编号	性别	发病年龄	临床表现	突变		参考文献
				等位基因 1	等位基因 2	
1	女	44	认知减退;视盘苍白;静脉血栓形成;肺栓塞	c. 271dupA	c. 440G > C	[5]
2	男	41	抑郁症;神经病变;脊柱异常信号;脑室周围白质病变;脊髓病变	c. 365A > G	c. 457C > T	[6]
3	男	40	认知减退;幻觉;神经病变;脊髓病变;脑萎缩	c. 482G > A	c. 609G > A	[7]
4	男	38	高血压;癫痫;进行性意识混乱;进行性脑室周围白质病变	N/A	N/A	[8]
5	女	36	神经病变;精神症状	c. 271dupA	c. 482G > A	[9]
6	女	34	冷漠;可逆的白质异常;麻痹性痴呆;呼吸功能不全	c. 347T > C	c. 347T > C	[2]
7	女	32	血管球性肾炎;静脉血栓形成	c. 271dupA c. 365A > G	c. 457C > T	[6]
8	女	32	神经病变;脊髓病变;视盘苍白;白血球减少症	c. 271dupA	c. 440G > C	[5]
9	女	29	不典型	N/A	N/A	[10]
10	女	29	不典型	N/A	N/A	[11]
11	女	28	黄斑病变;缺铁性贫血	c. 482 G > A	c. 270_271insA	[12]
12	男	26	神经病变;亚急性脊髓联合变性;认知减退;静脉血栓形成	c. 482G > A	c. 82-1G > A	[2]
13	女	24	脊髓病变	c. 271dupA	c. 347 T > C	[13]
14	男	23	精神症状;溶血性尿毒综合征	c. 565C > A	c. 565C > A	[2]
15	男	23	认知减退;共济失调;神经病变;脊髓病变	c. 392_394del	c. 392_394del	[14]
16	女	22	由怀孕/剖腹产手术引发;反应迟缓;神经病变	c. 609G > A	c. 1A > G	[7]
17	女	20	认知减退;精神行为异常;大脑萎缩;胼胝体变薄;下肢无力	c. 160 C > A	c. 482G > A	#
18	男	20	溶血性尿毒综合征;肾衰竭;恶性高血压	c. 271dupA	c. 389A > G	[15]
19	女	18	血管球性肾炎;精神行为异常;癫痫;认知减退;复发性血栓形成;肺栓塞;神经病变;脊髓病变;皮质萎缩, 脑白质病	c. 271dupA	c. 365A > G	[6]
20	女	18	昏睡;大脑萎缩;智力迟钝	440G > A	470G > C	[16]
21	女	18	癫痫;贫血;肾损害	271dupA	c. 565C > A	[17]
22	男	17	精神行为异常;双下肢无力;昏睡	c. 482G > A	c. 482G > A	[18]
23	男	16	肾损害	N/A	N/A	[19]
24	女	16	血栓栓塞;神经病变;脊髓病变;精神行为异常	c. 271dupA	c. 347T > C	[13]
25	男	14	精神行为异常;智力迟钝	N/A	N/A	[20]
26	女	14	认知减退;抑郁症;共济失调;癫痫;神经病变;脊髓病变	c. 394C > T	c. 394C > T	[21]
27	女	14	肺动脉高压;溶血性尿毒综合征	c. 271dupA	c. 276G > T	[22]
28	男	14	嗜睡;视力下降;黄斑萎缩;眼球震颤	c. 321G > A c. 365A > T	c. 658_660delAAG	[23]
29	女	13	认知减退;共济失调	N/A	N/A	[22]
30	女	13	下肢无力;巨幼细胞性贫血;缺铁性贫血	c. 482G > A	c. 658_660delAAG	[24]
31	女	13	精神行为异常;记忆力;下降;嗜睡;食欲减退	c. 482G > A	c. 609G > A	[18]
32	男	13	妄想;抽搐;神经病变	N/A	N/A	[25]
33	女	12	共济失调;神经病变;脊髓病变;精神行为异常	N/A	N/A	[11]
34	女	12	精神行为异常;智力迟钝	c. 482G > A	c. 609G > A	[24]
35	男	12	精神行为异常;共济失调	c. 482G > A	c. 658_660delAAG	[18]
36	女	12	精神行为异常;记忆力下降	N/A	N/A	[25]
37	男	11	溶血性尿毒综合征;高血压脑病;昏迷;惊厥	N/A	N/A	[26]

续表 1

编号	性别	发病年龄	临床表现	突变		参考文献
				等位基因 1	等位基因 2	
38	女	11	认知减退;精神行为异常;共济失调	N/A	N/A	[27]
39	男	11	头痛;痉挛;嗜睡;意识改变	c.567_568insT	c.482G>A	[28]
40	女	10	认知减退;神经性厌食症;紧张症;精神错乱;癫痫;脑萎缩;胼胝体变薄	c.394C>T	c.394C>T	[4]
41	女	9	淡漠;双下肢无力;巨幼红细胞性贫血	N/A	N/A	[25]
42	女	8	溶血性尿毒综合征	N/A	N/A	[29]
43	女	7	认知减退;神经病变;脊髓病变;癫痫	c.482G>A	c.609G>A	[7]
44	女	6	溶血性尿毒综合征;肺动脉高压	N/A	N/A	[29]
45	女	4.3	共济失调;精神行为异常;巨红细胞性贫血;大脑萎缩;胼胝体变薄	c.394C>T	c.394C>T	[30]
46	女	4	嗜睡	c.321G>A c.365A>T	c.658_660delAAG	[23]
47	女	4	认知减退;脑积水	c.609G>A	c.440_441del	[28]
48	女	4	溶血性尿毒综合征	c.276G>A	c.14_24del11	[21]
49	女	4	溶血性尿毒综合征	N/A	N/A	[26]
50	男	3.5	认知减退;昏睡;惊厥	c.609G>A	c.609G>A	[31]
51	男	3	溶血性尿毒综合征;肺动脉高压	c.276G>A	c.442_444delinsA	[21]
52	男	3	溶血性尿毒综合征;肺动脉高压	c.276G>T	c.442_444delinsA	[32]
53	男	2.5	溶血性尿毒综合征;肺动脉高压	c.276G>A	c.14_24del11	[12]
54	男	2.5	不典型	N/A	N/A	[31]
55	男	2	昏睡;惊厥;肌张力减退	c.609G>A	c.394C>T	[31]
56	男	2	智力迟钝;发育迟缓	c.609G>A	c.609G>A	[33]
57	男	2	N/A	c.609G>A	c.609G>A	[20]
58	女	1.5	N/A	c.609G>A	c.658_660delAAG	[31]
59	女	1.5	N/A	c.609G>A	c.609G>A	[31]
60	男	1.5	溶血性尿毒综合征;肺动脉高压	c.464G>A	c.464G>A	[4]
61	女	1.25	溶血性尿毒综合征;肺动脉高压	c.484G>T	c.484G>T	[34]

注:N/A 为患者信息不全。

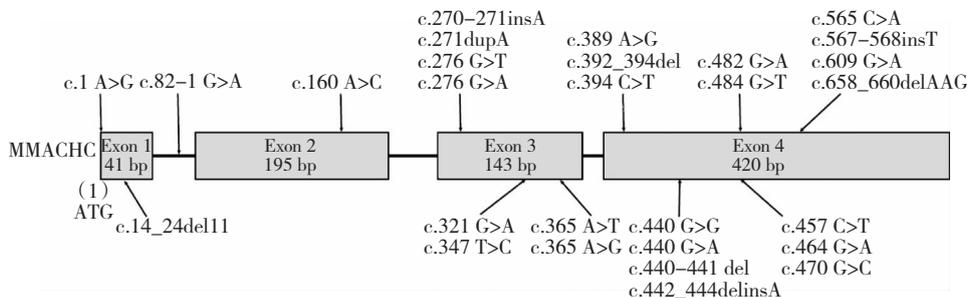


图 1 与晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症相关的 MMACHC 基因突变(共 28 个)

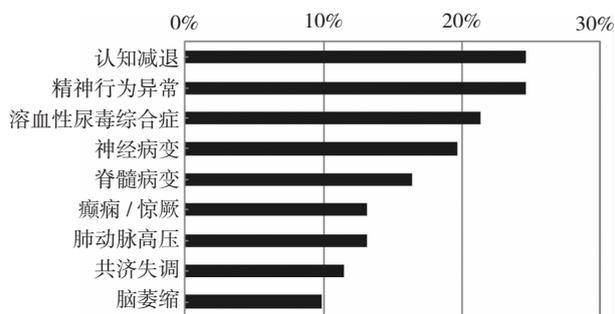


图 2 晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症主要的临床症状

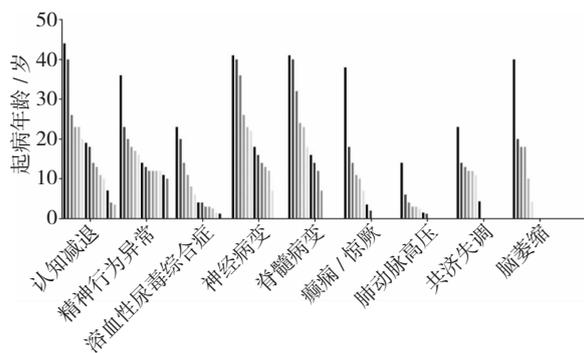


图 3 晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症主要临床症状与年龄分布

2.2 患者影像学表现

患者胸部正侧位片报告心、肺、膈未见异常。MRI 扫描可见胼胝体变薄和全脑明显萎缩(图 4A

和图 4B)。DWI 发现双侧尾状核头对称性信号增高(图 4C 和图 4D)。治疗后 CT 复查发现脑萎缩明显改善(图 4E、图 4F、图 4G 和图 4H)

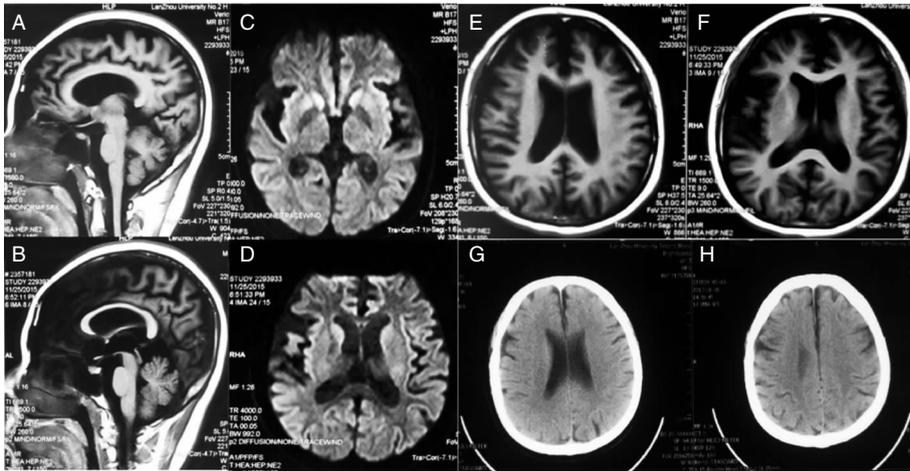


图 4 患者 MRI、DWI 和 CT 影像结果

注: A 和 B: MRI 显示患者全脑萎缩合并有胼胝体变薄; C 和 D: DWI 可见基底节区双侧尾状核头对称性信号增高; E 和 F: 患者就诊时 MRI 报告全脑萎缩; G 和 H: 治疗后复查 CT 显示患者脑萎缩明显改善。

2.3 分子遗传学研究

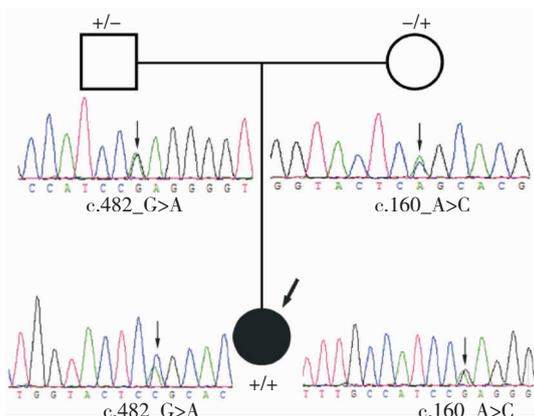
该家系呈常染色体隐性遗传,患者和父母均检测到 MMACHC 基因的突变。基因序列分析发现患者为复合杂合突变,包括 MMACHC 基因 2 号外显子一个错义突变(c. 160A > C)和 4 号外显子的一个错义突变(c. 482G > A)。Sanger 测序发现父亲携带有 MMACHC 基因 4 号外显子的一个错义突变(c. 482G > A),而母亲携带 2 号外显子一个错义突变(c. 160A > C)。见图 5。

3 讨论

晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症的发生与 MMACHC 基因的突变有着紧密联系,目前对 cblC 型缺陷患者 MMACHC 基因突变研究,已发现 50 余种突变,并且有种族特异性^[35]。c. 271dupA 主要见于欧洲人,c. 394C > T 在美洲的印第安人及中东地区的迟发型患者中较多见;c. 609G > A 则在东亚患者中常见^[1, 36]。我国早发型 cblC 缺陷患者 MMACHC 基因突变主要为 c. 609G > A 与 c. 658-660delAAG,而 c. 394 C > T 和 c. 482 G > A 突变较常见于晚发型^[37]。

本例患者中发现 MMACHC 基因的 2 个突变:2 号外显子的一个新错义突变(c. 160A > C)和 4 号外显子的一个已知错义突变(c. 482G > A)。c. 482G > A 突变导致第 161 位精氨酸错译成谷氨酰胺,c. 160A > C 突变导致第 54 位丝氨酸错译成精氨酸。

值得一提的是,该患者除了有之前报道过的 MRI 典型脑萎缩征象外,DWI 还发现基底节区双侧尾状核头对称性信号增高,这类影像学改变对代谢病的诊断具有比较明确的指导意义^[7, 38]。而且给予该患者静脉羟甲基钴胺素和口服叶酸治疗后,精神症状和脑萎缩都获得了明显的改善。由于该疾病的临床表现和发病年龄变异很大,最终的确诊要依



注:患者为复合杂合突变,包括 MMACHC 基因 c. 160A > C 和 c. 482G > A 两个突变,其中 c. 482G > A 突变来自父亲,c. 160A > C 来自母亲

图 5 家系图和 MMACHC 基因测序结果

赖血尿酸代谢实验室检查和分子遗传学分析,但是一经诊断,上述症状经治疗后多数可得到明显改善。

晚发型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症临床表现较为复杂,易漏诊误诊,因此对于临床中不明原因的神经精神疾病合并影像学的脑萎缩及双侧基底节区对称性改变要考虑代谢异常的可能性。

参 考 文 献

[1] Lerner-Ellis JP, Tironi JC, Pawelek PD, et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(1): 93-100.

[2] Huemer M, Scholl-Burgi S, Hadaya K, et al. Three new cases of late-onset cblC defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors of metabolism beyond infancy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 161.

[3] Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, et al. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC) [J]. *J Inher Metab Dis*, 1997, 20(4): 528-538.

[4] Ben-Omran TI, Wong H, Blaser S, et al. Late-onset cobalamin-C disorder: a challenging diagnosis [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143a(9): 979-984.

[5] Powers JM, Rosenblatt DS, Schmidt RE, et al. Neurological and neuropathologic heterogeneity in two brothers with cobalamin C deficiency [J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(3): 396-400.

[6] Thauvin-Robinet C, Roze E, Couvreur G, et al. The adolescent and adult form of cobalamin C disease: clinical and molecular spectrum [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(6): 725-728.

[7] Wang X, Sun W, Yang Y, et al. A clinical and gene analysis of late-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, in China [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 318(1-2): 155-159.

[8] Boxer AL, Kramer JH, Johnston K, et al. Executive dysfunction in hyperhomocystinemia responds to homocysteine-lowering treatment [J]. *Neurology*, 2005, 64(8): 1431-1434.

[9] Tsai AC, Morel CF, Scharer G, et al. Late-onset combined homocystinuria and methylmalonic aciduria (cblC) and neuropsychiatric disturbance [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143a(20): 2430-2434.

[10] Lin HJ, Neidich JA, Salazar D, et al. Asymptomatic maternal combined homocystinuria and methylmalonic aciduria (cblC) detected through low carnitine levels on newborn screening [J]. *J Pediatr*, 2009, 155(6): 924-927.

[11] Gold R, Bogdahn U, Kappos L, et al. Hereditary defect of cobalamin metabolism (homocystinuria and methylmalonic aciduria) of juvenile onset [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 60(1): 107-108.

[12] Collison FT, Xie YA, Gambin T, et al. Whole Exome Sequencing Identifies an Adult-Onset Case of Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria Type C (cblC) with Non-Syndromic Bull's Eye Maculopathy [J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36(3): 270-275.

[13] Roze E, Gervais D, Demeret S, et al. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease [J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(10): 1457-1462.

[14] Backe PH, Ytre-Arne M, Rohr AK, et al. Novel Deletion Mutation Identified in a Patient with Late-Onset Combined Methylmalonic Acidemia and Homocystinuria, cblC Type [J]. *JIMD Rep*, 2013, 11: 79-85.

[15] Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(1): 119-123.

[16] Yamamoto M, Yasui K, Watanabe Y, et al. A case of late-onset cobalamin C disease (methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type) [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2015, 55(1): 23-28.

[17] Jimenez Varo I, Bueno Delgado M, Dios Fuentes E, et al. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria; a case report [J]. *Nutr Hosp*, 2015, 31(4): 1885-1888.

[18] 雷如意, 刘艳茹, 籍扬飞, 等. 晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型三例临床特点和基因分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(2): 101-106.

[19] Brunelli SM, Meyers KE, Guttenberg M, et al. Cobalamin C deficiency complicated by an atypical glomerulopathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17(10): 800-803.

[20] Goodman SI, Moe PG, Hammond KB, et al. Homocystinuria with methylmalonic aciduria: two cases in a sibship [J]. *Biochem Med*, 1970, 4(5): 500-515.

[21] Komhoff M, Roofthoof MT, Westra D, et al. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency [J]. *Pediatrics*, 2013, 132(2): e540-e544.

[22] Shinnar S, Singer HS. Cobalamin C mutation (methylmalonic aciduria and homocystinuria) in adolescence [J]. A treatable cause of dementia and myelopathy. *N Engl J Med*, 1984, 311(7): 451-454.

[23] 欧阳明, 刘璐, 梁平, 等. 甲基丙二酸尿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(8): 723-727.

[24] 崔冬, 陈淑丽, 温鹏强, 等. 迟发型甲基丙二酸血症二家系的临床及基因突变分析 [J]. *中华儿科杂志*,

- 2010, 48(6): 469-472.
- [25] 李燕飞, 彭涛, 马兴荣, 等. 以精神症状为首发的迟发型甲基丙二酸血症 3 例报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 85-86.
- [26] Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grunewald S, et al. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 111(2): 195-201.
- [27] Augoustides-Savvopoulou P, Mylonas I, Sewell AC, et al. Reversible dementia in an adolescent with cblC disease: clinical heterogeneity within the same family [J]. *J Inherit Metab Dis*, 1999, 22(6): 756-758.
- [28] Wang J, Li E, Wang L, et al. Genetic analysis of four cases of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type# [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9337-9341.
- [29] Guignonis, V, Fremaux-Bacchi V, Giraudier S, et al. Late-onset thrombotic microangiopathy caused by cblC disease: association with a factor H mutation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(3): 588-595.
- [30] Kilic M, Ozgul RK, Dursun A, et al. Cobalamin C defect: a patient of late-onset type with homozygous p. R132 * mutation [J]. *Turk J Pediatr*, 2013, 55(6): 633-636.
- [31] Wang F, Han L, Yang Y, et al. Clinical, biochemical, and molecular analysis of combined methylmalonic acidemia and hyperhomocysteinemia (cblC type) in China [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33(Suppl 3): S435-S442.
- [32] Bouts AH, Roofthoof MT, Salomons GS, et al. CD46-associated atypical hemolytic uremic syndrome with uncommon course caused by cblC deficiency [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(12): 2547-2548.
- [33] 唐晖, 郝虎, 汤绍辉, 等. 甲基丙二酸血症一家系 MMACHC 基因突变分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2009, 26(1): 62-65.
- [34] Gunduz M, Ekici F, Ozaydin E, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension in cobalamin-dependent cobalamin C disease due to a novel mutation in the MMACHC gene [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(12): 1707-1710.
- [35] 王蓓, 赵重波, 朱雯华, 等. 晚发型甲基丙二酸血症 cblC 亚型一例 [J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(10): 742-743.
- [36] Nogueira C, Aiello C, Cerone R, et al. Spectrum of MMACHC mutations in Italian and Portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type [J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 93(4): 475-480.
- [37] 王斐, 韩连书, 胡宇慧, 等. 甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症患儿基因突变分析 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 189-193.
- [38] Hegde AN, Mohan S, Lath N, et al. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus [J]. *Radiographics*, 2011, 31(1): 5-30.