

華人族群中甲基丙二酸尿症之基因突變圖譜 Mutation Profile of Methylmalonic Aciduria in Chinese Populations

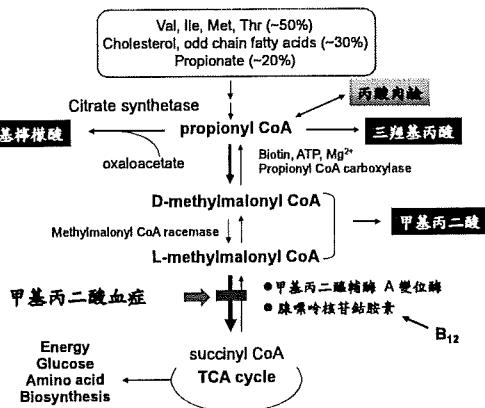
蕭廣仁
Kwang-Jen Hsiao, Ph.D.

預防醫學基金會
&
台北市立聯合醫院

甲基丙二酸尿症 (MMA)

- 臨床症狀
 - 嗜睡、脫水、反覆嘔吐、呼吸障礙(呼吸急促)、低肌張力、發育遲緩
- 實驗室檢驗發現
 - 重複發生代謝性酮酸血症
 - 在血液和尿液中發現甲基丙二酸之堆積
 - 間歇發生酮性高甘氨酸血症
 - 高血氨症
- 遺傳模式
 - 體染色體隱性遺傳。
- 為最常見的有機酸血症之一
 - 台灣新生篩查測得之發生率 1/95,000
 - 浙江新生兒篩查測得之發生率 1/65,000
 - 上海新生兒篩查測得之發生率 1/28,000

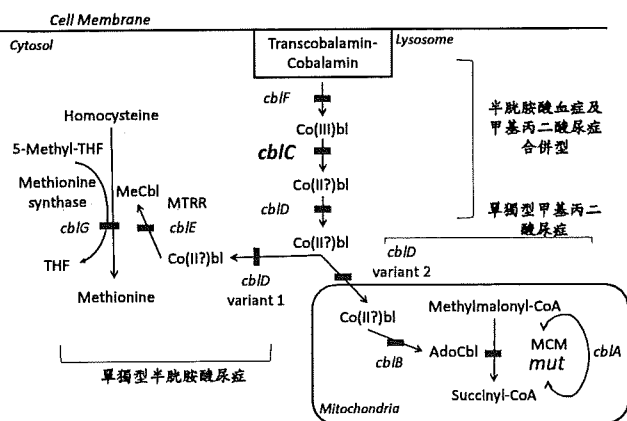
甲基丙二酸代謝途徑



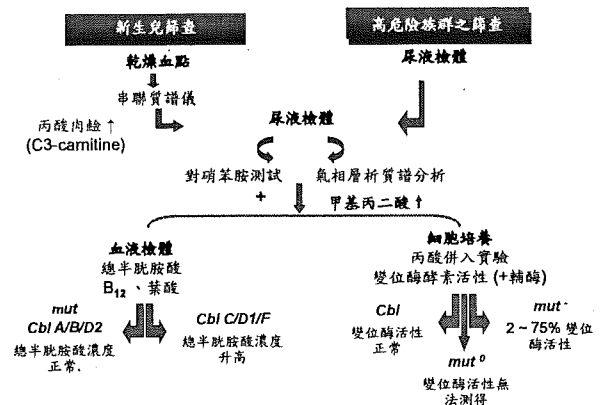
mut type MMA

- MIM 251000
- 甲基丙二酸輔酶 A 變位酶缺失 (methylmalonyl CoA mutase apoenzyme, MCM, EC 5.4.99.2)
- 生化及臨床表現
 - 血液及尿液中有甲基丙二酸之堆積
 - 反覆發生代謝性酮酸血症
 - 高血氨症
 - 嗜睡、脫水、嘔吐、肌肉低張力、發育遲緩、昏迷
- Two types:
 - mut^o type: 細胞內MCM酵素活性低於正常範圍的0.1%，無法順利被偵測。
 - mut type: 患者細胞保留有2-75%的MCM酵素。

細胞內鈷胺素代謝途徑



甲基丙二酸尿症之鑑別診斷



華人甲基丙二酸血症患者

總半胱胺酸濃度檢測	甲基丙二酸血症亞型					
	mut		cbIA	cbIC		cbID
	MCM (-)	MCM (ND)	MCM (+)	MCM (+)	MCM (ND)	MCM (+)
陽性 n = 79			22	57		
			28%	72%		
陰性 n = 40	15	19	1			5
	37%	46%	2%			15%
未檢測 n = 25	8	5		3	7	1
	33%	21%		13%	25%	4%
Total n = 144	47	1	89	1	6	4.9%
	32.6%	0.7%	61.1%	0.7%		

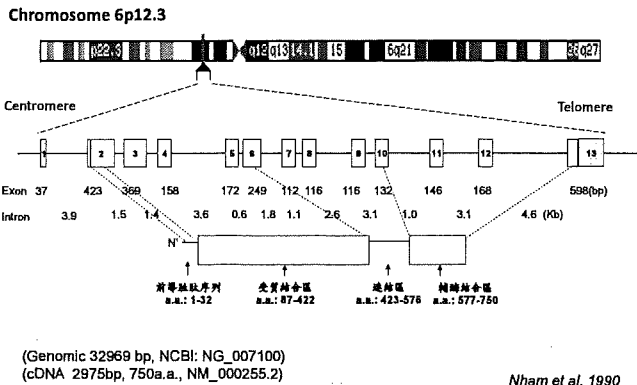
ND: not determined, 未檢測

南北方華人甲基丙二酸血症亞型之分布

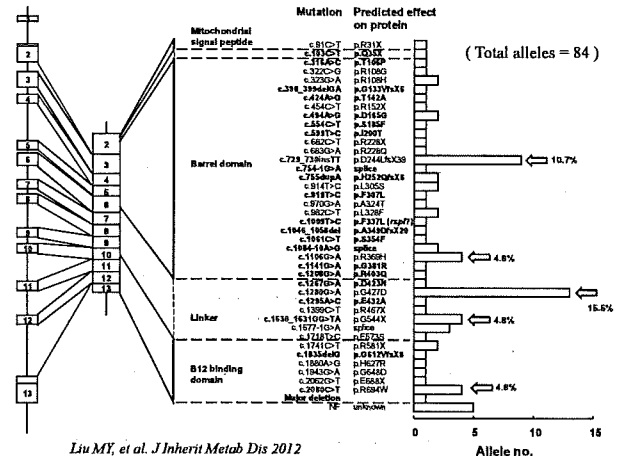
患者來源	cbIC (n = 89)	mut (n = 47)	cbIC/mut
南方	5	16	1/3
北方	84	27	3/1
南北方混合		1	
不明		3	

● 南北方華人族群中 *cbIC* 及 *mut* 型發生比率不同

MUT 基因結構



42名華人mut型患者中所發現的MUT基因突變



MUT 突變基因型與表現型間之關聯

患者編號	性別	疾病發生年齡	MCM 酵素活性	突變 1	突變 2	族裔
M155	M	3 days	<0.05	c.454C>T	c.1280G>A	南方
M126	F	NS	<0.05	c.755dupA	c.1280G>A	南方
M114	F	3.5 years	0.84	c.919T>C	c.1280G>A	南方
M117	F	NS	0.44	c.1280G>A	c.1280G>A	南方
M121	F	NS	<0.05	c.1280G>A	c.1280G>A	南方
M007	F	6 days	0.26	c.1280G>A	c.1630_1631GG>TA	南方
M018	F	5 days	<0.05	c.1280G>A	c.1677-1G>A	南方
M115	M	NS	<0.05	c.1280G>A	c.1677-1G>A	南方
M034	M	3 months	ND	c.1280G>A	c.1835delG	北方
M005	M	3 days	<0.05	c.1280G>A	NF	南方
M173	F	NS	<0.05	c.1280G>A	NF	南方

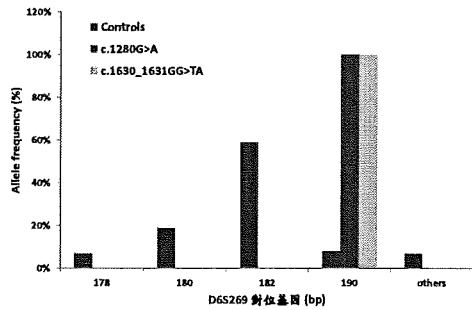
- *c.1280G>A* 突變可能與早發型之表現相關
- *c.919T>C* 突變可能與患者發病時程較晚、程度較輕之臨床表現相關

華人MUT基因中常見的突變

核苷酸改變	胺基酸改變	南方人	北方人	不明	總計
c.729_730insTT	p.D244LfsX39	0	8 (16.3%)	1	9 (10.7%)
c.1106G>A	p.R369H	0	3 (6.1%)	1	4 (4.8%)
c.1280G>A	p.G427D	12 (38.7%)	1	0	13 (15.5%)
c.1630_1631GG>TA	p.G544X	4 (12.9%)	0	0	4 (4.8%)
c.2080C>T	p.R694W	0	4 (8.2%)	0	4 (4.8%)
Others		15	33	2	50
對位基因數目		31	49	4	84

- 南方患者最常發現的 *mut* 基因突變為 *c.1280G>A* 及 *c.1630_1631GG>TA*
- 北方患者較常見的 *mut* 基因突變為 *c.729_730insTT*、*c.2080C>T* 及 *c.1106G>A*

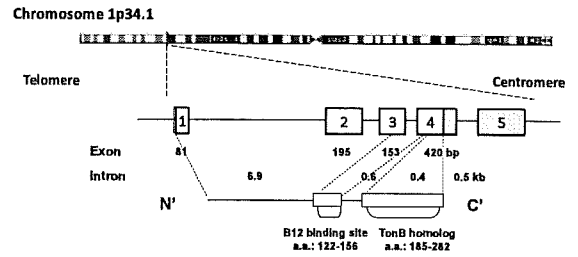
南方華人 *MUT* 基因突變之連鎖分析



> *P<0.001
 > c.1280G>A 及 c.1630_1631GG>TA 在南方華人中的發生可能具有方丹效應。

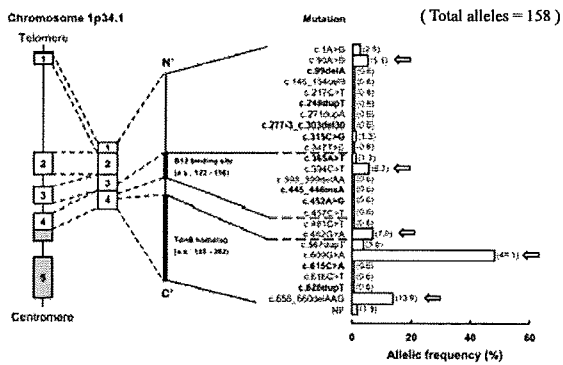
MMACHC 基因

- *cbIC* type MMA (MIM 277400)
- 在白種人 *cbIC* 型甲基丙二酸尿症患者所發現的致病對位基因中，40~55% 為 c.271dupA 突變。
- 在東亞人種中發現 c.609G>A 基因突變。



Lerner-Ellis, et al., (2006)

華人 *cbIC* 型患者中發現的 *MMACHC* 基因突變



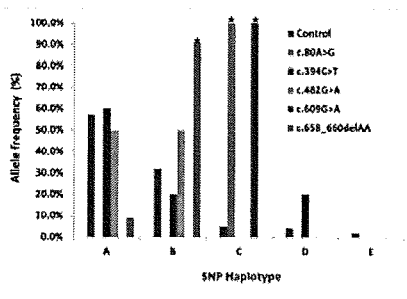
Liu MY et al. J Hum Genet 2010;55:621

MMACHC 突變基因型與表現型間之關聯

基因型		患者數目	發病年齡 (歲)		
突變 1	突變 2		<1	1-4	>4
c.609G>A	c.609G>A	17	14	3	
c.609G>A	c.452A>G	1			1
c.609G>A	c.658_660delAAG	9	9		
c.609G>A	others	25	24	1	
c.658_660delAAG	others	7	6	1	
c.482G>A	c.482G>A	1	1		
c.482G>A	others	8		1	7
c.394C>T	others	9	7	2	
others		3	3		
對位基因數		80	64	8	8

- c.609G>A 與早發型有關
- c.482G>A 可能與晚發型之表現相關

華人患者 *MMACHC* 基因突變之連鎖分析



> *P<0.01
 > 華人患者中 c.80A>G、c.609G>A 及 c.658_660delAAG 之發生可能有方丹效應
 > The c.482G>A and c.394C>T 對位基因與 SNP 單體標本 (單倍體) 無連鎖關係

結論 (1)

- 華人患者中各甲基丙二酸尿症亞型之分布
 - 北方華人患者中 *cbIC* 型之發生比例較 *mut* 型為高。
 - 南方華人患者中以 *mut* 型為主。
 - *cbIC* 型甲基丙二酸尿症為甲基丙二酸尿症合併半胱胺酸尿症之患者的主要病因。
 - 單獨型甲基丙二酸尿症患者中 *mut* 型之發生率大於 *cbIC* 型。

結論 (2)

● 華人族群中所發現的 *MUT* 基因突變

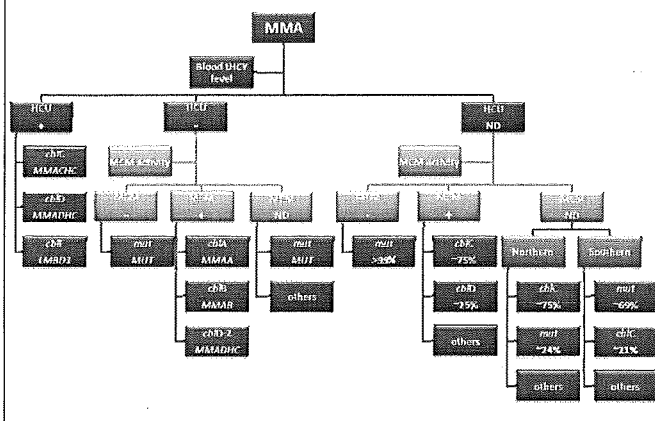
- 在 47 位華人 *mut* 型甲基丙二酸血症患者中共發現了 43 個 *MUT* 突變，其中有 21 個新發現的突變。
- 常見突變 *c.1280G>A*、*c.729_730insTT*、*c.1106G>A*、*c.1630_1631GG>TA* 及 *c.2080C>T* 突變，共占 40.5% 致病對位基因。
- *c.1280G>A* 與疾病早發型表現相關。
c.919T>C 與疾病晚發型表現相關。
- *c.1280G>A* (36.4%) 及 *c.1630_1631GG>TA* (12%) 突變在南方華人具有方舟效應。
- 在北方華人中，*c.729_730insTT* 突變之發生具有方舟效應。

結論 (3)

● 華人所發現的 *MMACHC* 基因突變

- 在 89 個華人 *cbIC* 型患者中，共發現了 24 *MMACHC* 突變，其中有 9 個為新突變。
- 5 個常見突變，包括 *c.609G>A* (48.3%)、*c.658_660delAAG*、*c.482G>A*、*c.394C>T* 及 *c.80A>G*，共佔所有致病對位基因的 80%。
- *c.609G>A* 與疾病的早發型相關，
c.482G>A 則可能與晚發型性狀相關。
- *c.609G>A*、*c.658_660delAAG* 及 *c.80A>G* 在華人患者中之傳遞可能與方舟效應有關。


結論 (4)



致謝

- | | |
|-------------|-------------|
| ● 國立陽明大學 台北 | 劉孜孜博士 劉美瑛博士 |
| ● 台北榮民總醫院 | 牛道明醫師 |
| ● 台北馬偕醫院 | 林炫沛醫師 |
| ● 高雄榮民總醫院 | 邱寶琴醫師 |
| ● 高雄醫學大學 | 鍾育志醫師 趙美琴醫師 |
| ● 北京大學第一醫院 | 楊艷玲醫師 戚璋教授 |
| ● 上海新華醫院 | 韓連書醫師 |
| ● 廣州婦幼醫院 | 江劍輝醫師 |
| ● 國立成功大學醫院 | 林秀娟醫師 |

Thank You!



第五届全国新生儿疾病筛查技术与管理
新进展学术研讨会

论文汇编

主办单位：中华预防医学会儿童保健专业委员会

新生儿疾病筛查学组

支持单位：卫生部妇幼保健与社区卫生服务司

承办单位：浙江省新生儿疾病筛查中心

湖南省新生儿疾病筛查中心

| 2012.10.17-19 |

| 湖南·长沙 |

