

Acidúria metilmalónica com homocistinúria, tipo cobalamina c: fenótipo oftalmológico

Ana Figueiredo¹, Mafalda Macedo^{2,7}, Vasco Miranda³, Ricardo Parreira⁴, Salomé Gonçalves⁵, Pedro Menéres^{6,7}

¹Interna de Formação Específica em Oftalmologia do Centro Hospitalar do Porto, EPE (CHP)

²Assistente Hospitalar do Centro Hospitalar do Porto, EPE

³Assistente Hospitalar do Centro Hospitalar do Porto, EPE

⁴Assistente Hospitalar do Centro Hospitalar do Porto, EPE

⁵Ex-Chefe de Serviço de Oftalmologia do Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia

⁶Assistente Hospitalar Sénior do Centro Hospitalar do Porto, EPE

⁷Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS- UP)

Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, EPE

Director de Serviço: Dr. Pedro Menéres

RESUMO

Introdução: A acidúria metilmalónica com homocistinúria constitui um distúrbio genético raro resultando da conversão deficiente da vitamina B12 proveniente da dieta nas suas formas metabolicamente activas. Caracteriza-se por atraso de desenvolvimento, alterações hematológicas, disfunção neurológica, maculopatia progressiva e, por vezes, atrofia do nervo óptico.

Caso clínico: Os autores apresentam o caso clínico de uma criança de sexo masculino, internada aos 27 dias de vida em estado comatoso, tendo sido feito o diagnóstico de acidúria metilmalónica com homocistinúria, tipo cobalamina C. Desde então, mantém-se medicado com vitamina B12, suplementos de betaína, carnitina e cumpre restrições dietéticas rigorosas. Aos 7 meses de idade identificou-se um nistagmo manifesto pendular horizontal de baixa amplitude e frequência rápida. No primeiro ano de vida era capaz de seguir e fixar objectos, não havendo alterações fundoscópicas. Durante o segundo ano de vida desenvolveu uma lesão arredondada e amarelada circunscrita à fóvea bilateralmente. A lesão aumentou progressivamente adquirindo um tom acinzentado, com áreas periféricas de pigmentação em formato de espículas ósseas. Com a progressão da maculopatia a criança desenvolveu uma fixação extrafoveal, bem definida por volta dos seis anos, com aparente preservação do campo visual periférico. Os autores apresentam as fotografias, retinografias e o estudo electrofisiológico ocular na documentação do caso.

Conclusão: A acidúria metilmalónica com homocistinúria de início precoce surge quase sempre associada a manifestações oftalmológicas. O tratamento preconizado visa aumentar os níveis de metionina, e muito embora se acredite que este possa restabelecer a sensibilidade normal dos fotorreceptores, não reverte a maculopatia ou a resposta retiniana anómala. Com efeito, a observação oftalmológica assume-se mandatária a fim de tentar assegurar que o melhor potencial visual seja atingido. Por outro lado, muito embora seja uma entidade de ocorrência rara torna-se crucial que o Oftalmologista tenha presente esta patologia nos diagnósticos diferenciais das maculopatias infantis.

Palavras-chave

Acidúria metilmalónica, homocistinúria, maculopatia infantil, fenótipo ocular.

ABSTRACT

Introduction: The methylmalonic aciduria with homocystinuria is a rare genetic disorder of vitamin B12 metabolism, impairing its conversion from dietary sources into its metabolically active forms. It is characterized by developmental delay, hematological disorders, neurological dysfunction, progressive maculopathy and sometimes optic nerve atrophy.

Clinical Case: The authors present the case of a boy hospitalized in a coma at the 27th day of life and eventually diagnosed with methylmalonic aciduria with homocystinuria, cobalamin C type. Since then, he has been treated with vitamin B12, betaine and carnitine supplements and strict dietary restrictions. Regular ophthalmological observation identified at 7 months of age a horizontal pendular nystagmus of low amplitude and fast frequency. Visual behavior in the first year of age was adequate and no fundoscopic alterations were apparent. During the second year of life, there was a gradual appearance of a smooth, yellowish round well-circumscribed lesion in the fovea. This lesion gradually increased acquiring a greyish dotted aspect with areas of bone spicule pigmentation. With the maculopathy progression, the boy gradually developed an extrafoveal fixation, well established by age 6. His peripheral field of vision was apparently preserved. The authors present photos, retinographies and an ocular electrophysiology study to document this case.

Conclusion: The methylmalonic aciduria with homocystinuria is almost always associated with ophthalmic manifestations. Although the treatment increases the levels of methionine and may restore normal sensitivity of the photoreceptors, it does not reverse the anomalous retinal response associated with maculopathy. Ophthalmologic observation is mandatory in order to ensure that the best visual potential is reached. Moreover, although this is a very rare entity it is crucial that the ophthalmologist has this pathology in the differential diagnosis of childhood maculopathies.

Keywords

Methylmalonic aciduria, homocystinuria, child maculopathy, ocular phenotype.

INTRODUÇÃO

A acidúria metilmalónica com homocistinúria por défice de cobalamina do tipo C, uma doença autossómica recessiva (AR), constitui o distúrbio congénito do metabolismo da vitamina B12 mais comum¹¹. Caracteriza-se pela deficiência hereditária de dois derivados coenzimáticos activos da vitamina B12, adenosilcobalamina e metilcobalamina, essenciais respectivamente, para a actividade da enzima mitocondrial (metilmalonil CoA mutase) e da enzima citoplasmática (metionina sintase) conduzindo a um quadro de acidúria metilmalónica com elevados níveis plasmáticos de homocisteína²³ (Figura 1). O gene envolvido – MMACHC - localiza-se no cromossoma 1p34.1, e está associado a diferentes mutações, resultando numa significativa heterogenicidade clínica, devido à influência provável de outras variáveis como polimorfismos noutros genes, ambiente, etnia e dieta⁶. Lerner-Ellis *et al*¹⁵ e Morel *et al*¹⁸ demonstraram existir uma correlação entre o genótipo e a idade de início, tendo

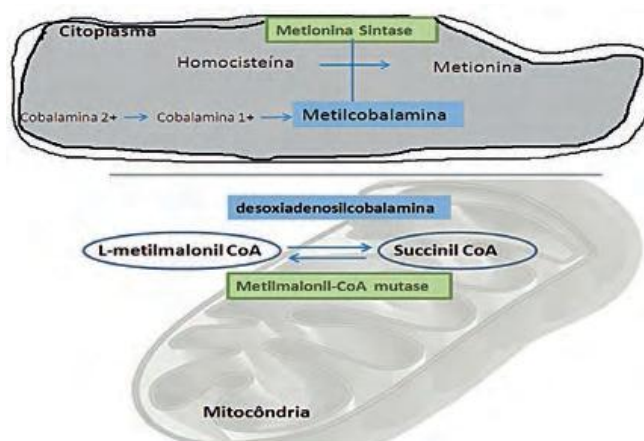


Fig. 1 | Diagrama esquemático dos dois derivados da cobalamina. Os derivados desoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina funcionam como coenzimas nesta cadeia e a sua presença revela-se essencial, respectivamente, para a actividade da enzima mitocondrial (metilmalonil CoA mutase) e da enzima citoplasmática (metionina sintase).

ainda identificado um efeito fundador das mutações entre determinadas etnias. A doença tem sido classificada em duas formas com base na idade de início: de **início precoce** (infantil) e de **início tardio** (não infantil). A forma de **início precoce** caracteriza-se pelo aparecimento dos sintomas *antes do primeiro ano de idade*, por atingimento sistémico grave cujo espectro clínico inclui dificuldade na alimentação, défices de crescimento, atraso de desenvolvimento, hipotonia, crises convulsivas, anemia megaloblástica, trombocitopenia, neutropenia e microangiopatias^{11,12,23}. A doença de **início tardio** manifesta-se *após o primeiro ano de vida* caracterizando-se por disfunções neurológicas como défice cognitivo, anomalias da marcha, sintomas extrapiramidais, distúrbios psiquiátricos e degenerescência subaguda da espinal medula, mas sem expressão em termos retinianos^{3,11,12,28}. O rastreio precoce dos recém-nascidos permite a detecção de casos muitas vezes antes do início dos sintomas e a instituição imediata de tratamento. O tratamento sistémico da doença inclui tipicamente compostos como a hidroxicobalamina, betaína, suplementação vitamínica e carnitina¹¹.

O atingimento oftalmológico pode ser significativo e inclui redução da acuidade visual (AV), estrabismo, nistagmo e doença retiniana progressiva (que varia desde uma diminuição ligeira da espessura da camada de fibras nervosas até situações de atrofia macular e óptica com pigmentação em padrão de “espículas ósseas”⁹). Estas alterações ocorrem habitualmente na forma de doença de início precoce e raramente naqueles com doença de início tardio.

Um número limitado de relato de casos ou estudos longitudinais incidindo no envolvimento oftalmológico associado a esta doença foi publicado até à actualidade^{1,8,10,13,17,19,21,22,24,27,29}.

CASO CLÍNICO

Menino nascido às 40 semanas de gestação por parto eutócico sem complicações, Apgar de 9 ao primeiro minuto e 10 ao quinto minuto (9/10) e peso ao nascer de 2700g. À data da gravidez a mãe tinha 28 anos e o pai 32 anos, eram ambos saudáveis e sem relação de consanguinidade. Tinham um filho mais velho saudável.

Aos 27 dias de vida é admitido no serviço de urgência por insuficiência respiratória, hipotonia, encefalopatia, hipotermia, desnutrição, desidratação e ausência de resposta a estímulos. Os exames complementares de diagnóstico efetuados revelaram acidose metabólica, anemia megaloblástica, neutropenia, trombocitopenia e disfunção hepática. Analiticamente apresentava também

um aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína e presença de ácido metilmalónico na urina. A Tomografia computadorizada (TC) cerebral, a ressonância magnética (RM) e a ecografia transfontanelar após o nascimento não revelaram alterações de relevo. O exame oftalmológico efectuado nesta altura não apresentava alterações. Diversos exames foram realizados para investigação etiológica sendo de destacar o estudo genético, o qual permitiu concluir tratar-se de um caso de acidúria metilmalónica com homocistinúria do tipo cobalamina C – homozigotia para a mutação.271dupA (p.R91Kfs*14) no gene MMACHC.

Foi iniciado um esquema terapêutico específico que incluiu injeções intramusculares de hidroxicobalamina, suplementação com carnitina, betaína e folato oral bem como implementado um rigoroso plano de restrição proteica. Os marcadores bioquímicos são desde então monitorizados semestralmente o que permite um ajuste concertado destas diferentes variáveis. Em termos de crescimento o rapaz cruzou percentis de forma descendente, mantendo-se actualmente estável, apresentando ainda défice intelectual e microcefalia. Mantém seguimento multidisciplinar em consultas de Pediatria, Cirurgia Pediátrica, Oftalmologia, Neurologia e Cardiologia Pediátrica.

Aos 3 anos foi-lhe diagnosticada epilepsia, estando actualmente medicado com valproato de sódio, mantendo-se sem crises convulsivas desde 2009. Foi-lhe ainda documentada uma dilatação ligeira e não progressiva da raiz da aorta, pelo que está medicado com atenolol; o último ecocardiograma realizado evidenciava um coração estrutural e funcionalmente sem alterações relevantes. Aos 8 anos foi detectada criptorquidia, motivo pelo qual foi cirurgicamente intervencionado e mantém seguimento em consulta de Cirurgia Pediátrica.

Em termos oftalmológicos o exame efectuado ao nascimento e aos 2 meses de vida não revelou alterações de relevo. Contudo, aos 7 meses foi identificado nistagmo manifesto pendular horizontal rápido e de baixa amplitude. Aos 2 anos, o nistagmo mantinha as mesmas características, fixava e seguia os objectos, os reflexos pupilares estavam presentes e eram simétricos, com retinoscopia cicloplégica (sob atropina) de +1.00 D. Bilateralmente, o exame fundoscópico revelava a presença de uma área de atrofia do epitélio pigmentado da retina (EPR) envolvendo a fóvea e ocupando a parte inferior da mácula com restante retina e papila sem alterações. Aos 5 anos foi pela primeira vez observada uma exotropia alternante com preferência de fixação do olho esquerdo e ângulo variável. A retinoscopia cicloplégica (atropínica) era nessa altura de +2.75 D bilateralmente. Aos 6 anos a exotropia mantinha características semelhantes mas tornou-se evidente um padrão de fixação extrafoveal. A



Fig. 2 | A: Padrão de fixação extrafoveal; B: boa orientação espacial na caminhada; C-D: baixa visão central.

retinoscopia cicloplégica (atropínica) bilateralmente era de +3.00+1.00x180°; a melhor acuidade visual para longe obtida em binocularidade foi de 3/10 (*Snellen*). Na fundoscopia era de destacar a ausência de alterações do disco óptico, com presença de alterações pigmentares da retina que compreendiam a área papilomacular e as arcadas que a limitam; a lesão era amarela, ovalada com dimensão próxima de metade do disco óptico; a restante retina tinha coloração ligeiramente acinzentada. Aos 8 anos

era evidente um déficit visual central grave; no entanto apesar deste déficit central a orientação espacial era boa: caminhava, subia e descia escadas com facilidade. Não apresentava queixas de nictalopia, fotofobia ou hemeralopia. Aos 13 anos a acuidade visual mantém-se difícil de obter e pouco fiável dado o atraso em termos de desenvolvimento cognitivo. As características do nistagmo e o comportamento visual permaneciam inalterados (Figura 2 A-D). O fundo ocular apresenta as características já



Fig. 3 | Retinografia do olho direito evidenciando palidez do disco óptico, atrofia macular exibindo um aspecto de aglomeração pigmentar placóide central e retina periférica em padrão de espículas ósseas.



Fig. 4 | Retinografia do olho esquerdo evidenciando palidez do disco óptico, atrofia macular exibindo um aspecto de aglomeração pigmentar placóide central e retina periférica em padrão de espículas ósseas.

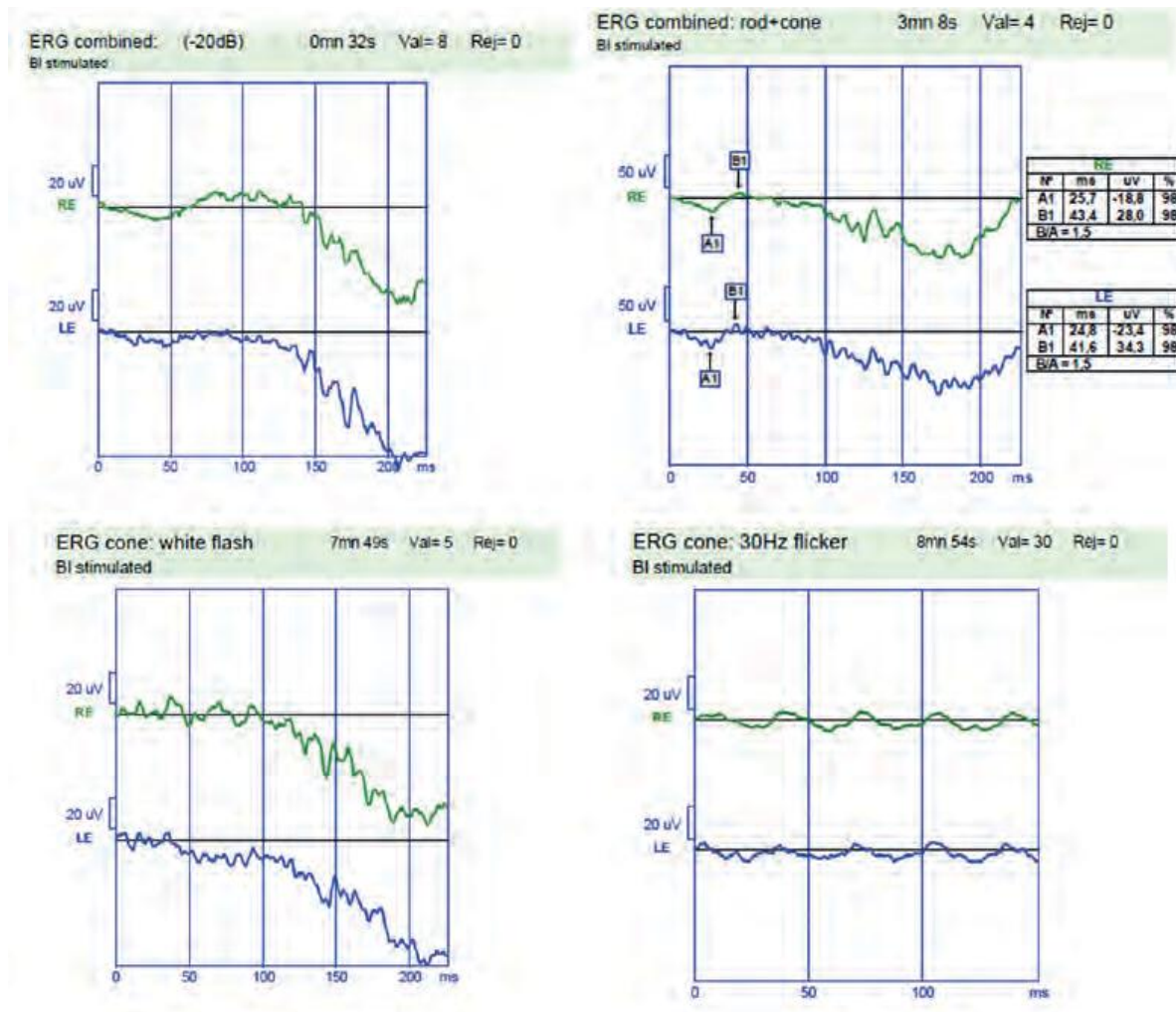


Fig. 5 | Electroretinograma (EGG) de campo total.

descritas, acrescentando ainda a presença de vasos retinianos maculares atenuados e pigmentação em padrão de espículas ósseas na média periferia (Figura 3 e 4). Foi efectuada eletrorretinografia de campo total com eléctrodos cutâneos segundo as recomendações do ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*), após midríase farmacológica com tropicamida e fenilefrina (diâmetro pupilar 9 mm) que evidenciou uma diminuição moderadamente grave de amplitude das ondas **a** e **b** e atraso da sua latência, quer em condições escotópicas, quer em condições fotópicas, o que é compatível com uma disfunção generalizada moderadamente grave da retina a nível dos fotorreceptores. Estas alterações deverão posteriormente ser confirmadas através da realização de ERG de campo total com eléctrodos de folha de ouro, quando a colaboração do doente assim o permitir (Figura 5).

DISCUSSÃO

A acidúria metilmalónica com homocistinúria de tipo cobalamina C constitui um distúrbio AR do metabolismo da vitamina B12 que afecta múltiplos sistemas de órgãos, incluindo o sistema visual, mesmo com a instituição de um tratamento precoce.

Há que referir que um pequeno volume de casos está reportado em todo o mundo, havendo poucos dados publicados no que se refere à evolução oftalmológica a longo prazo. Um total de 22 casos com alterações oftalmológicas documentadas foi descrito na literatura^{11,19, 21 22, 24, 27, 29}.

O fenótipo ocular relacionado com esta doença é extremamente variado, parecendo estar intimamente relacionado com a idade de início. A sua avaliação é particularmente desafiante face aos défices cognitivos que alguns destes casos podem apresentar. No que respeita à acuidade visual,

esta é extremamente variável, variando de percepção luminosa até aos 10/10^{11,12}. Em termos de erros refractivos, o espectro é igualmente amplo, contemplando casos de hipermetropia entre hipermetropia (+1.25 a +5.0 D) e miopia elevada (-10.0 D)¹¹.

As características morfológicas da maculopatia são também heterogêneas: desde maculopatia em alvo até diferentes padrões de alterações pigmentares e atróficas da retina, vários foram já descritos¹¹, constituindo elementos úteis e muitas vezes cruciais para o diagnóstico definitivo da doença. Quando ocorre maculopatia esta geralmente surge muito precocemente e é provável que se desenvolva antes do nascimento, ao invés do que sucede com outras maculopatias hereditárias cujo aparecimento se faz em idades mais tardias⁹. A mutação identificada neste doente aparece associada a AV muito reduzida em casos idênticos publicados na literatura, estando ainda relacionada com situações de maculopatia grave e atrofia óptica^{11,17}.

No caso descrito coexistem além da maculopatia, alterações pigmentares periféricas. Foi ainda identificado nistagmo e palidez papilar moderada (referidos mais raramente na literatura)^{20,30}. Segundo alguns autores, a palidez do disco pode ser explicada pela presença simultânea de algum grau de retinopatia pigmentar¹². Outros sugerem que a anormal formação ou perda de mielina que caracterizam esta entidade possa contribuir para a palidez do nervo óptico^{5,12}. A Deficiência de S-adenosilmetionina (SAM), o principal substrato em muitas reacções de metilação, tem sido apontado como contribuindo para a desmielinização em pacientes com defeitos de metilação²⁶.

Foi ainda identificada no nosso caso a presença de estrabismo, como já descrito anteriormente em algumas séries de casos¹².

O ERG de campo total que revelou disfunção generalizada do tipo cones-bastonetes tanto na resposta fotópica quanto escotópica. Segundo vários autores a deterioração do ERG ocorre precocemente e vai evoluindo de forma progressiva afectando cones e bastonetes^{10,11,22,24}. Ao mesmo tempo, no que se remete à sua história natural estudos apontam para uma degenerescência progressiva da retina que se inicia nos primeiros meses de vida e progride rapidamente ao longo dos primeiros anos de vida²⁴. Num estudo conduzido por Gaillard e colaboradores¹⁰ não se estabeleceu qualquer correlação entre a aparência do fundo de olho e o tipo de disfunção de fotorreceptores. Já a microscopia electrónica evidenciou inclusões granulares finas nas células ganglionares da retina e do epitélio pigmentar bem como mitocôndrias de tamanho aumentado compondo os fotorreceptores²⁷. Assim sendo, acredita-se mais que esta doença seja responsável por uma

degenerescência retiniana progressiva ao invés da hipótese da existência de base de um desenvolvimento retiniano deficitário²⁴. Contudo, a patogénese da doença retiniana permanece mal esclarecida. É possível que a proteína MMACHC possa desempenhar um papel específico nos tecidos oculares⁵. No entanto, a ausência de uma forma característica de retinopatia e maculopatia em pacientes com outras formas de acidúria metilmalónica e na maioria dos defeitos da metilação sugere um mecanismo fisiopatológico distinto. Por oposição, uma das teorias existentes aponta para que esta degenerescência retiniana progressiva possa resultar dos baixos níveis de metionina associados à acidúria metilmalónica com homocistinúria^{24,29}. A metionina condiciona a produção de baixos níveis de glutatona, um importante protector de *stress* oxidativo do EPR²⁵. Todavia, apesar do tratamento utilizado restabelecer a sensibilidade normal dos fotorreceptores (principalmente dos bastonetes), este não reverte a maculopatia ou as respostas retinianas anómalas já estabelecidas²⁹. O tratamento pré ou pós-natal desta entidade também parece não prevenir o desenvolvimento de nistagmo ou retinopatia¹⁴.

Apesar dos níveis de homocisteína elevados serem uma importante característica desta doença, casos de *ectopia lentis* não foram até agora descritos, contrastando com a homocistinúria clássica (défice enzimático da cistiotina β sintase) na qual a luxação do cristalino se assume como um achado típico¹².

A acidúria metilmalónica com homocistinúria associada a déficit de cobalamina tipo C é apenas diagnosticada através de rastreio em alguns países². A referenciação de doentes com lesões oftalmológicas suspeitas permitirá a rápida intervenção dietética e farmacológica⁶. Uma intervenção precoce possibilita obter melhorias a nível do crescimento, *status* neurológico e hematológico, muito embora não tenha sido documentado até ao presente qualquer efeito no curso da doença oftalmológica⁵. Na verdade, alguns doentes parecem apresentar alguma resposta ao tratamento¹⁶ muito embora, em termos de saúde global, este pareça não oferecer benefícios significativos⁵. Por outro lado, a eventual descoberta dos verdadeiros factores responsáveis pela degenerescência retiniana poderá abrir portas ao desenvolvimento de uma terapêutica eficaz.

Com efeito, a acidúria metilmalónica com homocistinúria representa uma entidade menos conhecida no seio da Oftalmologia correspondendo a uma das possíveis causas de maculopatia na infância.

O fenótipo ocular assume-se extremamente variável, estando a sua gravidade correlacionada com a idade de início da doença e com um importante envolvimento oftalmológico descrito nas formas de início precoce¹¹. No entanto,

o escasso número de casos na literatura contemplando uma descrição detalhada da função visual não permitem ainda estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo^{11,12}.

Neste contexto, a monitorização oftalmológica destes doentes é fundamental para garantir que o melhor potencial visual seja atingido. É também muito importante a integração destas crianças em programas de intervenção precoce a fim de compensar o défice visual na sua aprendizagem e desenvolvimento psicomotor.

Apesar de ser uma entidade de ocorrência rara é importante que o Oftalmologista tenha presente esta patologia no seio do leque de diagnósticos diferenciais das maculopatias infantis.

REFERÊNCIAS

1. Andersson HC, Shapira E. Biochemical and clinical response to hydroxocobalamin versus cyanocobalamin treatment in patients with methylmalonic acidemia and homocystinuria (cblC). *J Pediatr* 1998; 132:121-4.
2. Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. *J Inher Metab Dis* 2007;30: 515-21.
3. Ben-Omran TI, Wong H, Blaser S, Feigenbaum A. Late-onset cobalamin-C disorder: A challenging diagnosis. *Am J Med Genet* 2007; 143A:979-84.
4. Bodamer OA, Sahoo T, Beaudet AL, O'Brien WE, Bottiglieri T, Stockler-Ipsiroglu S, Wagner C, Scaglia F. Creatine metabolism in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Ann Neurol*. 2005;57:557-560
5. Carrillo-Carrasco N, Charles P, Venditti C P. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inher Metab Dis*. 2012 Jan; 35(1): 103-114.
6. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2012; 35:91-102.
7. Debray FG, Boulanger Y, Khiat A, Decarie JC, Orquin J, Roy MS, Lortie A, Ramos F, Verhoeven NM, Struys E, Blom HJ, Jakobs C, Levy E, Mitchell GA, Lambert M. Reduced brain choline in homocystinuria due to remethylation defects. *Neurology*. 2008;71:44-49
8. Francis J H, Rao L, Rosen R B; Methylmalonic aciduria and homocystinuria-associated maculopathy. *Eye* (2010) 24, 1731-1732;
9. Fuchs LR, Robert M, Ingster-Moati I, et al. Ocular manifestations of cobalamin C type methylmalonic aciduria with homocystinuria. *J AAPOS*. 2012 Aug;16(4):370-5
10. Gaillard MC, Matthieu JM, Borruat FX. Retinal dysfunction in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (Cblc) disease: a spectrum of disorders. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225:491-494
11. Gerth C, Morel CF, Feigenbaum A, Levin AV. Ocular phenotype in patients with methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type. *J AAPOS*. 2008 Dec;12(6):591-6
12. Gizicki R, Robert MC, Gómez-López L, et al. Long-term visual outcome of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):381-6
13. Grant LW, McCandless SE, Traboulsi EI. Maculopathy due to cobalamin C (cblC) disease in an Amish child. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; Oct 2:1-3.
14. Huemer M, Simma B, Fowler B, Suormala T, Bodamer OA, Sass JO. Prenatal and postnatal treatment in cobalamin C defect. *J Pediatr*. 2005;147:469-72.
15. Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, Dore C, Atkinson JL, Watkins D, et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat Genet* 2006; 38:93-100.
16. 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 Pediatr* 2009; 155:924-7.
17. Mitchell GA, Watkins D, Melancon SB, Rosenblatt DS, Geoffroy G, Orquin J, et al. Clinical heterogeneity in cobalamin C variant of combined homocystinuria and methylmalonic aciduria. *J Pediatr* 1986;108: 410-5.
18. Morel CF, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): Phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations. *Mol Genet Metab* 2006; 88:315-21.
19. Patton N, Beatty S, Lloyd IC, Wraith JE. Optic atrophy in association with cobalamin C (cblC) disease. *Ophthalmic Genet* 2000; 21:151-4.
20. Pinar-Sueiro S, Martinez-Fernandez R, Lage-Medina S, Aldamiz-Echevarria L, Vecino E. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia: the role of neuroprotection. *J Inher Metab Dis*. 2010
21. Ricci D, Pane M, Deodato F, Vasco G, Rando T, Caviglia S, et al. Assessment of visual function in children with methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Neuropediatrics* 2005; 36:181-5.
22. Robb RM, Downton SB, Fulton AB, Levy HL. Retinal degeneration in vitamin B12 disorder associated with

- methylmalonic aciduria and sulfur amino acid abnormalities. *Am J Ophthalmol* 1984; 97:691-6.
23. Rosenblatt DS, Fenton WA. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AF, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3897-933.
24. Schimel AM, Mets MB. The natural history of retinal degeneration in association with cobalamin C (cbl C) disease. *Ophthalmic Genet* 2006;27:9-14.
25. Sternberg P Jr, Davidson P, Jones DP, et al. Protection of retinal pigment epithelium from oxidative injury by glutathione and precursors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:3361-8.
26. Surtees R. Demyelination and inborn errors of the single carbon transfer pathway. *Eur J Pediatr*. 1998; 157 (Suppl 2):S118-S121.
27. Traboulsi EI, Silva JC, Geraghty MT, Maumenee IH, Valle D, Green WR. Ocular histopathologic characteristics of cobalamin C type vitamin B12 defect with methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:269-80.
28. Tsai AC, Morel CF, Scharer G, Yang M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS, et al. Late-onset combined homocystinuria and methylmalonic aciduria (cblC) and neuropsychiatric disturbance. *Am J Med Genet* 2007;143 A:2430-4
29. Tsina EK, Marsden DL, Hansen RM, Fulton AB. Maculopathy and retinal degeneration in cobalamin C methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Arch Ophthalmol*. 2005 Aug;123(8):1143-6.
30. Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, Feldon SE, Arnold GL, Eggenberger E, Mejico LJ. Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:929- 933.

Todos os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse, assumem que este trabalho científico nunca foi publicado e cedem os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia

CONTACTO

Ana Figueiredo
Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, EPE
Serviço de Oftalmologia
Largo Professor Abel Salazar – Edifício Neoclássico
4099-001 Porto
E-mail: anamarcosfigueiredo@gmail.com