

# Clinical and Laboratory Diagnosis of Homocystinuria

Gan Luo<sup>1</sup>, Yunpeng Luo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nursing School, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (JXUTCM), Nanchang Jiangxi

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology, Medical University of Chongqing (CQMU), Chongqing

Email: [jurlyluo@gmail.com](mailto:jurlyluo@gmail.com), [yunpeng\\_luo@163.com](mailto:yunpeng_luo@163.com)

Received: Sept. 7<sup>th</sup>, 2015; accepted: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2015; published: Sept. 29<sup>th</sup>, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

Homocystinuria with increased plasma homocysteine and methionine level is an inherited disorder of the metabolism of methionine, often involves the change of cystathionine beta synthase activity. This disorder leads to a multi-systemic disease of the cardiovascular system, CNS, muscles, and connective tissue. Homocystinuria represents a group of hereditary metabolic disorders characterized by the accumulation of homocysteine in serum and elevated excretion of homocysteine in urine. Despite the lab analysis of homocysteine is complicated, it gives a clue to make a definite diagnosis of homocystinuria and especially helps to monitor therapy efficacy.

## Keywords

Homocystinuria, CBS, Homocysteine, Methionine, Lab Diagnosis

---

# 同型半胱氨酸尿症临床与实验室诊断

罗 淦<sup>1</sup>, 骆云鹏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>江西中医药大学护理学院, 江西 南昌

<sup>2</sup>重庆医科大学病理生理学教研室, 重庆

Email: [jurlyluo@gmail.com](mailto:jurlyluo@gmail.com), [yunpeng\\_luo@163.com](mailto:yunpeng_luo@163.com)

收稿日期: 2015年9月7日; 录用日期: 2015年9月23日; 发布日期: 2015年9月29日

文章引用: 罗淦, 骆云鹏. 同型半胱氨酸尿症临床与实验室诊断[J]. 医学诊断, 2015, 5(3): 54-60.

<http://dx.doi.org/10.12677/md.2015.53011>

## 摘要

同型半胱氨酸尿症, 常伴血浆同型半胱氨酸和蛋氨酸水平增高, 是一种涉及胱硫醚 $\beta$ -合成酶活性改变的蛋氨酸代谢遗传性疾病。常导致心血管系统、中枢神经系统、肌肉和结缔组织等多系统功能障碍。此种代谢疾病的特点为血清同型半胱氨酸堆积和同型半胱氨酸在尿液中排出的增加。同型半胱氨酸的实验室分析复杂, 综合分析对于确诊同型半胱氨酸尿症, 及对疾病治疗疗效的监测有所裨益。

## 关键词

同型半胱氨酸尿症, 胱硫醚 $\beta$ -合成酶, 同型半胱氨酸, 蛋氨酸, 实验室诊断

## 1. 引言

同型半胱氨酸尿症(homocystinuria, HCU), 或称高胱氨酸尿症, 属常染色体隐性遗传性代谢性疾病, 是在蛋氨酸(methionine)之异化过程中, 由于胱硫醚 $\beta$ -合成酶(cystathionine beta synthase, CBS)缺乏或缺陷, 引起机体同型半胱氨酸堆积及尿液中同型半胱氨酸过量的一种疾病。系由胱硫醚 $\beta$ -合成酶缺乏所致(Mudd等, 1964), 此症分别由 Gerritsen 与其美国同事, Carson 及其北爱尔兰同事于 1962 年描述。根据新生儿筛查和临床病例检测报告, 全球 HCU 的发生率为 34.4 万分之一, 而在爱尔兰要高得多(达 6.5 万分之一)。日本资料则显示发生率要低许多: 全球约 40 万~100 万人之中可有一人患病[1]-[3]。其间之差别估计与检测水平有关。本病好发于婴儿, 亦称假性 Marfan 综合征, 常伴智力和发育障碍、双侧晶状体脱位、四肢强直、头发稀疏、心血管系统异常等症状, 可因血栓形成致死。凡遇儿童脑卒中时则应尽力排除本证之可能[2] [3]。

## 2. HCU 的病因与发病机制

此症为常染色体遗传性代谢性疾病, 突变基因可能位于 2 号染色体短臂。为含硫氨基酸(包括蛋氨酸和胱氨酸)降解代谢障碍所致之疾病。

在蛋氨酸代谢途径中, 同型半胱氨酸(homocystine)属蛋氨酸之中间代谢产物, 同丝氨酸一道, 经 CBS 催化形成半胱氨酸。CBS 的先天不足, 引起同型半胱氨酸不能转化成半胱氨酸, 并导致同型半胱氨酸在血液中的堆积和在尿中排出增加。此外, 代谢不良还造成蛋氨酸蓄积体内, 同型半胱氨酸增高, 并在蛋氨酸合成酶作用下还原, 而具有血浆蛋氨酸浓度升高的特征。迄今, 至少发现 5 种影响含硫氨基酸降解活性的酶, 出现活性缺失。其类型包括。

### 2.1. CBS 缺乏

此型最为常见。该酶可使蛋氨酸及代谢产物(同型半胱氨酸)蓄积患儿体内, 不能合成或转化为胱硫醚(cystathionine)。已知, 胱硫醚是包括脑组织在内的多种组织之必需物质, 故 CBS 缺乏可能导致智能衰退。

### 2.2. 5N-甲基四氢叶酸(5N-Methyltetrahydrofolate, MTHF)-同型半胱氨酸甲基转移酶缺乏

此酶通过四氢叶酸(THF)甲基转移发挥作用, 是同型半胱氨酸转化为蛋氨酸的重要活性酶, 其活性依赖性尚需氰钴胺(维生素 B<sub>12</sub>)作为辅助因子。此酶活性不足时可引起患者血中蛋氨酸含量降低, 尿中大量同型半胱氨酸及甲基丙二酸(methylmalonic acid, MMA)排出。

### 2.3. 5,10N-甲烯四氢叶酸还原酶(5,10N-Methylidynel-Netetrahydrofolatase)缺乏

此酶是二甲烯 THF 还原为 MTHF 的主要活性酶, 亦为间接催化同型半胱氨酸再甲基化的关键酶, 可使血中同型半胱氨酸蓄积, 蛋氨酸水平明显降低。

### 2.4. 氰钴胺还原酶(Cyanocobalamin Reductase)缺乏

氰钴胺还原酶是维生素 B<sub>12</sub> 的主要代谢酶, 其含量不足可影响多种酶的活性。

### 2.5. 混合型酶缺乏

通常情况下, 多为 5N-甲基 MTHF-同型半胱氨酸甲基转移酶与氰钴胺还原酶缺乏。

## 3. HCU 的病理学特点

HCU 最突出之病变, 为身性血管病变, 包括脑动脉、冠状动脉及肾动脉的病理变化。血管病变显示内膜增厚, 弹力纤维断裂, 纤维结缔组织增生和瘢痕形成; 随病理过程的发展, 血小板被激活并在血管形成若干微小血栓, 如发生在脑动脉及脑静脉则可引起脑梗死发生; 在冠状动脉, 其病变可致心肌梗死; 在肺、肾等血管, 亦可见梗死灶的形成。至于同型半胱氨酸及其他含硫氨基酸之致血管内膜增生的机制, 目前仍不明了。

## 4. HCU 的临床表现

HCU 患儿, 出生时几乎均无症状。因此, 既往临床实践中均发现不少病例确诊太晚, 治疗开始延迟等等。俟诊断清楚, 病情已多笃重, 并发症之危险性必然大为增加。1 岁后, 患儿渐出现智能障碍。3 岁开始骨骼发育异常, 四肢手指异常伸张, 并可发生骨质疏松症。因本病常有家族病史, 此对诊断有重要之参考价值。

### 4.1. 典型 CBS 缺乏型

#### 4.1.1. 典型骨骼肌肉异常表现

类 Marfan 综合征表现, 纤弱高个体型、肢体细长、蜘蛛样细长指趾、肌肉细弱、脊柱侧凸及后凸等; 毛发淡黄、稀少而质脆, 面色潮红并伴网状青斑; 高弓足、膝外翻、漏斗胸及鸡胸等。

#### 4.1.2. 脂肪减少

Poloni 等<sup>[4]</sup>对 9 例典型 HCU 患者研究发现, 同型半胱氨酸和蛋氨酸水平与体重指数呈负相关, 而半胱氨酸与体重指数呈显著正相关。认为脂肪减少是典型 HCU 患者的常见临床表现之一, 并通过同型半胱氨酸和胆碱途径影响体重及血脂代谢。

#### 4.1.3. 眼部异常

晶状体异位(类似 Marfanoid 综合征之向上向下晶状体异位脱位)、近视、青光眼(Glaucoma)、视神经萎缩(Optic atrophy)、视网膜脱离(Retinal detachment)、白内障(Cataracts)、家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)样表现(突出特征为周边视网膜血管消失, 血管襻牵拉及黄斑异位, 伴视网膜下渗出物及牵引性视网膜脱离)。

#### 4.1.4. 心血管系统病变

若血中蛋氨酸浓度未能调节至正常, 则可导致血管发生病理改变, 如广泛性粥样硬化(其他类型年轻人可不侵袭冠状动脉), 青春期患者可死于血栓形成和冠状动脉闭塞。

#### 4.1.5. 轻度精神衰退及心理和精神障碍

El Bashir 等[5]经调查研究发现, 多数典型 CBS 缺乏型 HCU 患者在学习能力方面, 存在许多发育和认知障碍以及智商降低, 且青少年和成人受影响更大。本病之精神障碍可能与血栓形成性和栓塞性动脉闭塞有关, 表现为智力低下, 癫痫发作、偏瘫和失语、精神发育迟滞等。相对特异性的神经系统异常, 亦为本病与 Marfan 综合症的鉴别之要点, 因为后者智力多不受损害。

#### 4.2. 5N-甲基四氢叶酸(MTHF)-高半胱氨酸甲基转移酶缺乏型

此型患者亦多有智力障碍, 和类 Marfan 综合症的骨骼异常; 眼部无晶状体异位, 侧视可出现眼球震颤; 上肢辨距不良, 偶有癫痫发作; 血小板减少及氮质血症等。

#### 4.3. 5,10N-甲烯四氢叶酸还原酶缺乏型

除骨骼异常和眼部病变, 还可见近端肌力减弱、肌病样步态、多发性脑梗死、痴呆病性发作及多发性神经病等。此多发性神经病的临床表现, 可能与叶酸缺乏有关。与氰钴胺还原酶缺乏型一样, 患者症状均相对较轻, 且存活时间较长。

### 5. HCU 的诊断与鉴别诊断

#### 5.1. HCU 的诊断

根据临床症状, 如典型骨骼发育畸形、晶状体异位等眼症状、智力发育迟滞及精神衰退, 伴血栓形成性或栓塞性血管闭塞病变, 辅以实验室检查见血浆同型半胱氨酸、蛋氨酸增高, 即可初步确诊。

对新生儿进行大面积的疾病筛查, 采用酶法测试蛋氨酸浓度, 超过 2 mg/dL, 或再由高效液相色谱法超过 1.5 mg/dL 时, 应该结合临床表现包括症状体征和遗传史进行综合评估。

#### 5.2. HCU 的鉴别诊断

本症应与其他含硫氨基酸代谢病相鉴别。

##### 5.2.1. 胱硫醚尿症(Cystathioninuria)

此症由 Harris 等[6]于 1959 年首先报告, 为胱硫醚酶缺陷所致表现为精神发育迟滞、行为异常、骨骼畸形(肢端肥大), 血小板减少及代谢性酸中毒, 尿中排出大量胱硫醚。部分患者, 可不出现神经系统症状, 智力发育亦显正常。本病应用大量维生素 B<sub>6</sub> 治疗, 可获得较好疗效。

##### 5.2.2. 高蛋氨酸血症(Hypermethioninemia)

高蛋氨酸血症作为一种非特异性的发现, 常于无意中被发现, 故往往易被忽略。此症多发生在同一家族, Perry 等[7]于 1965 年首先对此症予以描述。已知有四种代谢缺陷(inborn errors of metabolism, IEM<sub>S</sub>)可直接干扰蛋氨酸循环而引起此证。其代谢缺陷, 可由蛋氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyltransferase, MAT)活性缺乏所致。婴儿出生早期, 常于 2 个月内出现易激惹、躁动, 并逐渐出现嗜睡、癫痫样发作。体表常有煮卷心菜水气味; 血及尿中蛋氨酸显著增高, 亦可出现其他类型的含硫氨基酸之增高。患儿通常存活 2~3 个月, 多死于出血性并发症。Bjursell 等[8]研究尚发现, 腺苷激酶(adenosine kinase)缺陷会干扰蛋氨酸循环, 造成高蛋氨酸血症、肝功能异常甚至肝性脑病。

##### 5.2.3. 蛋氨酸吸收不良综合征(Methionine Malabsorption Syndrome)

此症最早于 1958 年由 Smith 和 Strang 报道[9]。患者之代谢缺陷, 是肠道上皮相关蛋氨酸转移功能障碍。其他氨基酸代谢, 也可受到影响。常于婴儿期起病, 有智能发育迟滞, 全身毛发纤细色淡, 伴发作

性呼吸加快, 发热及癫痫样发作, 可出现全身强直性痉挛状态。尿中有干芹菜特殊气味。色谱分析结果显示, 大量  $\gamma$ -羟基丁酸及多种氨基酸粪便中有大量蛋氨酸。治疗主要是限制蛋氨酸摄入的饮食疗法。

### 5.3. 甲基丙二酸尿症(Methylmalonic Aciduria, MMA)合并 HCU (MMACHC)

细胞内钴胺素(维生素 B<sub>12</sub>)代谢紊乱系由维生素 B<sub>12</sub> 辅酶腺苷钴胺和甲钴胺合成缺陷所致。钴胺素辅酶的合成与代谢异常可致同型半胱氨酸和/或甲基丙二酸的水平升高。确诊本病可联合微细胞介导染色体转移技术(MMCT)与基因组外显子测序, 以及 MMACHC 基因突变鉴定。

### 5.4. 罕见之含硫氨基酸代谢缺陷病

如, 胱甘肽尿症、半胱氨酸尿症  $\beta$ -巯基乳酸-二硫化物半胱氨酸尿症( $\beta$ -mercaptolactate-disulfide-cysteinuria)。这些代谢缺陷病, 主要表现为精神发育迟滞及其他神经系统症状。治疗以限制相应的饮食摄入为主。

## 6. HCU 的实验室检查

1) 血浆 CBS 活性测定: Alcaide 等[10]开发出一种用于简单测定 CBS 活性敏感度的新型液相色谱质谱(LC-MS/MS)联用技术, 认为血浆 CBS 活性测定是一项检测同组不同基因型患者 CBS 缺乏状况的快捷无创操作。

2) 尿含硫氨基酸硝普钠试验: 呈强阳性见于尿中含硫氨基酸(以同型半胱氨酸、高半胱氨酸及蛋氨酸为主)大量者。

3) 血浆同型半胱氨酸 - 蛋氨酸联合血浆抗凝血酶活性测定: 血浆同型半胱氨酸和蛋氨酸水平升高, 血浆抗凝血酶活性降低, 常伴血管内血栓形成倾向。

4) 甲基丙二酸定量测定: 有机酸分析和/或定量测定甲基丙二酸有助于排除钴胺素还原酶缺乏症的鉴别诊断。

5) 血浆蛋氨酸水平评估: 血浆蛋氨酸水平增加超过正常范围 30  $\mu\text{mol/L}$  浓度者, 须监测潜在的毒性水平(超过 400  $\mu\text{mol/L}$ )。

6) 微量元素检查: 以证实有无钴胺素的缺乏。

7) 微细胞介导染色体转移术(MMCT)与基因组外显子测序: Coelho 等[11]利用 MMCT 与基因组外显子测序研究发现发现一个新基因 ABCD<sub>4</sub>, 其突变可影响到 ATPase 活性及细胞内钴胺素的代谢。。

8) MMACHC 基因突变鉴定: 新型 p.g155r MMACHC 基因突变鉴定是一种针对 MMACHC 的准确、方便的产前诊断手段[12]。

9) 干血斑胱硫醚 - 蛋氨酸 - 总同型半胱氨酸的液 - 质联用测定: Bártil 等[13]开发的干血斑(dried blood spots)胱硫醚(Cysta)-蛋氨酸(Met)-总同型半胱氨酸(tHcy)液相色谱串联质谱联合测定法, 可以预诊患者的神经精神疾病和血栓栓塞, 便于对同型半胱氨酸患者检测和监测。

10) X 线检查: 有利于骨骼畸形之识别。

11) CT 或 MRI: 见闭塞性血管病, 如脑、肾血栓及梗死。其中, 脑血栓形成或梗死可致脑萎缩, 或伴有白质受累。

## 7. HCU 的预防及治疗

### 7.1. 预防手段

通常, 遗传病治疗困难, 且疗效不确切/不满意, 因此预防就尤其显得重要。其预防措施, 包括避免近亲结婚, 推行遗传咨询, 携带者基因检测及产前诊断, 适当选择性人工流产等措施, 以防止此病患儿



出生。

## 7.2. 治疗措施

### 7.2.1. HCU 常规治疗

尚未有非常成熟的治疗 HCU 具体措施, 故新生儿筛查、早期评估和检查对疾病的诊断和治疗尤其重要。对患儿早发现早治疗, 有助于提高临床反应指数、控制难治性癫痫, 有助于神经发育状况和影像学结果方面的明显改善[14]。

1) 因 VB<sub>6</sub> 可减少高胱氨酸的分泌, 对缓解神经系统症状有一定作用, 目前, 对 VB<sub>6</sub> 敏感者, 多采用终生服用 VB<sub>6</sub> 的治疗方法。

2) 而其他者, 则须严格限制蛋氨酸的摄入量, 采用低蛋氨酸膳食, 并配合三甲基甘氨酸(trimethylglycine)进行治疗。

3) 由于半胱氨酸可合成谷胱甘肽, 故增加半胱氨酸对减少氧化应激十分重要, 偶尔在饮食中加入半胱氨酸辅以常量的叶酸对治疗有一定帮助。必要时使用抗凝剂阻止血管进一步闭塞。

4) 对于典型 HCU 者, 治疗手段主要为三甲基甘氨酸和低蛋氨酸饮食。

三甲基甘氨酸用于促进同型半胱氨酸转换成蛋氨酸, 即降低同型半胱氨酸的浓度, 通过不依赖叶酸衍生物(主要活跃在肝脏和肾脏), 在甲基化途径中增加流量。这些新生成的蛋氨酸与体蛋白结合后逐渐被清除。未被能转化成蛋白质的蛋氨酸转化为 S-腺苷蛋氨酸, 接着又形成同型半胱氨酸。故, 若被清除的蛋氨酸为少量, 则三甲基甘氨酸用于治疗是有效的。

5) 5N-甲基四氢叶酸(MTHF)-高半胱氨酸甲基转移酶缺乏型或氰钴胺还原酶缺乏型可用维生素 B<sub>12</sub> 治疗。

### 7.2.2. HCU 新治疗措施

1) 伴侣治疗(Chaperone Therapy)

Melenovská 等[15]经基因突变测试研究提出, 典型 CBS 缺乏性 HCU 可能存在特定的血红素反应性 CBS 突变, CBS 血红素袋(heme-pocket)可成为开发新疗法的重要切入点。

2) 酶替代疗法(Enzyme Replacement Therapy)

近年, 科罗拉多大学与美国罕见病研究及发展公司 Orphan Technologies Ltd.合作, 致力于研究与开发疗法治疗典型 CBS 缺乏型 HCU 并于 2014 年开始进行人体试验[16]。研究员 Jan P. Kraus 提出, 目前的 HCU 的治疗主要集中于降低单个代谢物和同型半胱氨酸的浓度, 而不至于影响到下游代谢产物的进一步变化。这些下游代谢产物, 对 HCU 的治疗可能有重要临床意义。故, Kraus 认为其团队开发的酶替代疗法能恢复机体正常的蛋氨酸代谢, 避免有毒代谢产物的积聚, 防止病情的出现或恶化, 消除饮食限制的必要性, 以期含硫氨基酸代谢恢复正常。

## 参考文献 (References)

- [1] Gerritsen, T., Vaughn, J.G. and Waisman, H.A. (1962) The identification of homocystine in the urine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **9**, 493-496. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X\(62\)90114-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X(62)90114-6)
- [2] Yap, S. and Naughten, E. (1998) Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **21**, 738-747. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1005445132327>
- [3] モシスチン尿症. <https://ja.wikipedia.org/wiki>
- [4] Poloni, S., Leistner-Segal, S., Bandeira, I.C., D'Almeida, V., de Souza, C.F.M., Spritzer, P.M., et al. (2014) Body composition in patients with classical homocystinuria: Body mass relates to homocysteine and choline metabolism. *Gene*, **546**, 443-447. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2014.05.015>

- [5] El Bashir, H., Dekair, L., Mahmoud, Y. and Ben-Omran, T. (2015) Neurodevelopmental and cognitive outcomes of classical homocystinuria: Experience from Qatar. *JIMD Reports*, **21**, 89-95. [http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2014\\_394](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_394)
- [6] Harris, H., Penrose, L.S. and Thomas, D.H.H. (1959) CYSTATHIONINURIA. *Annals of Human Genetics*, **23**, 442-453. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-1809.1959.tb01485.x>
- [7] Perry, T.L., Hardwick, D.F., Dixon, G.H., *et al.* (1965) Hypermethioninemia: A metabolic Disorder Associated with Cirrhosis, Islet Cell Hyperplasia, and Renal Tubular Degeneration. *Pediatrics*, **36**, 236-250.
- [8] Bjursell, M.K., Blom, H.J., Cayuela, J.A., Engvall, M.L., Lesko, N., Balasubramaniam, S. *et al.* (2011) Adenosine kinase deficiency disrupts the methionine cycle and causes hypermethioninemia, encephalopathy, and abnormal liver function. *The American Journal of Human Genetic*, **89**, 507-515. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.004>
- [9] Smith, A.J. and Strang, L.B. (1958) An inborn error of metabolism with the urinary excretion of  $\alpha$ -hydroxy-butyric acid and phenylpyruvic acid. *Archives of Disease in Childhood*, **33**, 109-113. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.33.168.109>
- [10] Alcaide, P., Krijt, J., Ruiz-Sala, P., Ješinab, P., Ugarte, M., Kožich, V., *et al.* (2015) Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine- $\beta$ -synthase activity in plasma using LC-MS/MS. *Clinica Chimica Acta*, **438**, 261-265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.009>
- [11] Coelho, D., Kim, J.C., Miousse, I.R., Fung, S., du Moulin, M., Buers, I., *et al.* (2012) Mutations in ABCD<sub>4</sub> cause a new inborn error of vitamin B<sub>12</sub> metabolism. *Nature Genetics*, **44**, 1152-1155. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2386>
- [12] Zong, Y.N., Liu, N., Zhao, Z.H. and Kong, X.D. (2015) Prenatal diagnosis using genetic sequencing and identification of a novel mutation in MMACHC. *BMC Medical Genetics*, **16**, 48. <http://dx.doi.org/10.1186/s12881-015-0196-8>
- [13] Bártil, J., Chrastina, P., Krijt, J., Hodík, J., Pešková, K. and Kožich, V. (2014) Simultaneous determination of cystathionine, total homocysteine, and methionine in dried blood spots by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its utility for the management of patients with homocystinuria. *Clinica Chimica Acta*, **437**, 211-217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.028>
- [14] Karimzadeh, P., Jafari, N., Alai, M., Jabbehdari, S. and Nejad Biglari, H. (2015) Homocystinuria: Diagnosis and neuroimaging findings of Iranian pediatric patients. *Iranian Journal of Child Neurology*, **9**, 94-98.
- [15] Melenovská, P., Kopecká, J., Krijt, J., Hnízda, A., Raková, K., Janošík, M., *et al.* (2015) Chaperone therapy for homocystinuria: the rescue of CBS mutations by heme arginate. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **38**, 287-294. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9781-9>
- [16] University of Colorado. Orphan Technologies to Develop New Treatment for Life-Threatening Metabolic Disorder from CU. <https://www.cu.edu/techtransfer/orphan-technologies-develop-new-treatment-life-threatening-metabolic-disorder-cu>