

HOMOCYSTINURIE.

Metabool defect:

Verskillende enzymdefecten zijn beschreven in het metabolisme van de zwavelhoudende aminozuren. In het normale metabolisme wordt alles in het werk gesteld om het essentieel aminozuur L-methionine voor de eiwitsynthese ter beschikking te houden; een kleine fractie ervan wordt afgebroken via homocysteïne, cystathionine en cysteïne.

De “klassieke” homocystinurie berust overwegend op een defect in het enzym cystathionine- β -synthetase dat de omzetting van homocysteïne naar cystathionine katalyseert. Ongeveer 50% van de patiënten is pyridoxine (vitamine B6) gevoelig met als onderliggend defect een stoornis in de binding van de cofactor pyridoxalfosfaat aan het enzym. Zeer zeldzaam is er een probleem met de remethylatie van homocysteïne naar methionine: aan de basis hiervan liggen defecten in het folaat- en cobalamine metabolisme (methionine synthetase en methyleen tetrahydrofoliumzuurreductase defecten).

Deze tekst zal hoofdzakelijk over de “klassieke” homocystinurie handelen.

Kliniek:

De klinische tekens treden progressief na de geboorte op: de ogen, het skelet en bindweefsel, het centraal zenuwstelsel en de bloedvaten zijn in het ziekteproces betrokken.

De ogen:

Een lensluxatie is vaak het eerste klinische teken dat opgemerkt wordt, alhoewel het pas na de kleuterleeftijd optreedt. Meermaals wordt een patiënt met homocystinurie aldus opgepikt via de oogarts. Een geassocieerde myopie leidt met de lensluxatie tot ernstige visusstoornissen. De lensluxatie geeft aanleiding tot ernstige complicaties w.o. glaucoom.

Het skelet en bindweefsel:

Skeletafwijkingen kunnen reeds vroegtijdig opgemerkt worden: verdikkingen van de metafysen thv de knieën met genua valga of X-benen tot gevolg; thoraxmisvormingen; lange, smalle lange beenderen (dolichostenomelie) en lange vingers (arachnodactylie) zijn typisch na de puberteit. Op jonge leeftijd moeten de afwijkingen gedifferentieerd worden van rachitis (vitamine D deficiëntie); op latere leeftijd gelijken deze patiënten op het Marfan syndroom (een collagenose of bindweefselziekte). Het bot is broos door een veralgemeende osteoporosis. Complicaties van de botaantasting omvatten scoliose, Genua valga (asymmetrisch) en zeldzaam botaanwassen of osteofyten). De bindweefselaantasting geeft aanleiding tot contracturen thv de vingers, knipvingers en clinodactylie. Het is niet uitzonderlijk dat deze patiënten behandeld worden door orthopedisten zonder dat de onderliggende stofwisselingsziekte gediagnosticeerd is.

Centraal zenuwstelsel:

Psychomotore retardatie en mentale retardatie (60%) worden bepaald door het onderliggende defect: vitamine B6 responsieve vormen hebben een betere uitkomst van de non-responsieve vormen. Convulsies, EEG afwijkingen, gedragsstoornissen en focale uitvalsverschijnselen tgv cerebrovasculaire accidenten vervolledigen het klinisch beeld. Op SPECT scan hersenen hebben wij bij 2 patiëntjes duidelijk doorbloedingsstoornissen van verschillende hersengebieden in het licht kunnen stellen, gecorreleerd met glucose-metabolisme stoornissen in het licht gesteld via de PET-scan.

Bloedvaten:

Thromboembolische verwikkelingen kunnen optreden in alle vaten van het lichaam (arteriën en venen) en dit op elke leeftijd. Thromboflebitis en longembolieën komen frequent voor. Een thrombose van de arteria carotis of de nierarteriën zijn de meest voorkomende oorzaken van vroegtijdig overlijden. Een ernstig risico lopen deze patiënten tijdens een anesthesie (!) indien niet de nodige maatregelen getroffen worden: hyperhydratie en specifieke behandeling (zie onder).

Metabole diagnostiek:

In de urine wordt in de aminozurenanalyse een zeer hoge concentratie van homocystine en methionine teruggevonden, naast een laag cystathionine en cystine. Serum aminozuren toont een verhoogd methionine en laag cysteine. Het totaal plasma homocysteïne is sterk verhoogd tot 200-400 $\mu\text{mol/L}$ (referentiewaarde $< 12 \mu\text{mol/L}$ nuchter). Een normaal of verlaagd methionine wijst in de richting van een folaat- of cobalamine defect (al dan niet geassocieerd aan methylmalonacidurie).

Andere metabolieten kunnen door gespecialiseerde investigaties ontdekt worden (gemengd disulfide, ea).

De enzymdiagnostiek gebeurt op fibroblasten, gevolgd door DNA analyse.

De urine spottesten zijn niet sensitief genoeg en weinig specifiek (vals positieve resultaten door cystine en cefotaxime (claforan, een antibioticum dat vaak in de kliniek gegeven wordt). De neonatale massascreening ahv een verhoogd methionine geeft aanleiding tot tal van vals-negatieven; homocystinurie maakt geen deel uit van het screeningsprogramma in Vlaanderen.

Behandeling:

Het doel van de behandeling is om het plasma totaal homocysteïne te verlagen: liefst normalisatie ($< 12 \mu\text{mol/L}$) of zo laag mogelijk (50-70 $\mu\text{mol/L}$).

Aanvankelijk wordt het effect van vitamine B6 uitgeprobeerd: meestal in een dosis van 500 mg per dag; soms op te drijven tot een dosis van maximum (opgepast voor neuropathie) 1000 mg per dag per os (in associatie met foliumzuur 10-15 mg/dag per os.). Vitamine B6 responsieve patiënten kunnen zelfs een effect hebben van een zeer lage dosis zoals aangetroffen in multivitaminen preparaten.

De vitamine B6 non-responsieve vormen worden op een methionine-arm/cysteïne-rijk dieet gezet (beperking van de natuurlijke eiwitten aangevuld met specifieke aminozurenmengsels). In de praktijk kan een niet-aangerijkte soya melk gebruikt worden.

Het dieet is onpractisch en kan meestal de biochemische afwijkingen niet corrigeren. Daarom wordt betaine per os toegediend (max. dosis 150 mg/kg/dag) dat een alternatieve remethylering van homocysteïne toe methionine bewerkstelligd. L-cysteïne is een essentieel aminozuur voor deze patiënten en dient meestal gesuppleerd (tot 200 mg/kg/dag).

Vitamines (pyridoxine, folaat, vit B12 e.a.) en mineralen worden toegediend naargelang de behoeften.

Preventief aspirine of andere anti-thrombotische medicatie geven heeft geen bewezen nut. Bij vasculaire complicaties dienen de nodige medicatie wel toegediend, hierin heeft aspirine een bewezen rol (100 mg/dag).

Op te volgen tijdens behandeling: plasma totaal homocysteïne, serum methionine ($< 600 \mu\text{mol/L}$) en serum+rode bloedcellen folaat (hoge doses pyridoxine) om de 2-3 maanden (frequenter bij slechte controles). Stollingsonderzoek (APTT, PT, fibrinogeen, trombocytenaggregatie, proteïnes S en C, factor V Leiden,...) dringt zich op bij begin van de therapie en vervolgens om de 6 maanden (APTT, PT, fibrinogeen, trombocytenfuncties).

Elk jaar wordt een consult oogheelkunde en serum/aminozurenchromatografie (indien eiwitbeperkt dieet) aangevraagd. Verdere neurologische en andere investigaties op indicatie.

Prevalentie van homocystinurie:

Homocystinurie komt voor in ongeveer 1:200 000 levend geboren. In Ierland ligt de prevalentie hoger.

Genetica:

Het is een autosomaal recessief overerfbare stofwisselingsziekte met een herhalingsrisico binnen een gezin van 1:4 bij elke zwangerschap. Het gen is gelokaliseerd op chromosoom 21 en meerdere mutaties zijn beschreven (de meeste mutaties zijn specifiek voor de families waarin ze gedetecteerd worden). Moleculaire diagnostiek van heterozygoten is mogelijk. Prenatale diagnostiek is mogelijk via enzymdiagnostiek op amniocyten (vruchtwaterpunctie) en wanneer de mutaties bekend zijn via moleculair genetische diagnostiek (vlokkentest).