

## **11. Homocystinurie (cystathionine- $\beta$ -synthase)**

### **Synoniemen:**

Cystathionine- $\beta$ -synthase deficiency / deficiëntie  
CBS deficiency / deficiëntie

Verschillende vormen:

Homocysteinemie  
Hyperhomocysteinemie bij MTHFR polymorfisme

Meest gebruikte naam:

Homocystinurie

### **Inleiding**

Homocystinurie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

De eerste patiënt met homocystinurie werd in 1960 ontdekt bij een onderzoek onder verstandelijk gehandicapte kinderen in Noord-Ierland. Deze patiënt had extreem grote hoeveelheden homocysteïne in zijn bloed en urine, wat de oorzaak bleek van zijn ziekteverschijnselen.

#### *Eiwitten en aminozuren*

In onze voeding kunnen we drie verschillende soorten voedingsstoffen onderscheiden: vetten, koolhydraten (suikers) en eiwitten. Er zijn een heleboel verschillende soorten eiwitten. Ze zitten bijvoorbeeld in vlees, melkproducten, brood en andere graanproducten, en peulvruchten.

Eiwitten worden op allerlei plaatsen in het lichaam gebruikt. Allereerst zijn ze een bouwstof voor spieren en geven ze stevigheid aan de huid en de botten. Veel eiwitten zijn betrokken bij de opname en verwerking van andere stoffen in het lichaam. Hormonen zijn gemaakt van eiwitten, net als antistoffen, die door het immuunsysteem worden gemaakt om virussen en bacteriën op te ruimen.

Voor al die verschillende functies zijn verschillende eiwitten nodig. Die krijgen we niet allemaal kant en klaar binnen via de voeding. In ons lichaam worden de eiwitten die we eten eerst afgebroken. Daarna maakt het lichaam er precies die eiwitten van die het nodig heeft.

Alle verschillende eiwitten zijn opgebouwd uit een beperkt aantal bouwstenen, de aminozuren. Je zou eiwitten kunnen vergelijken met kralenkettingen. Er zijn twintig verschillende soorten kralen (de aminozuren), waarmee je bijna oneindig veel verschillende kettingen kunt rijgen. Alle eiwitten die het lichaam binnenkrijgt met de

voeding, worden dus eerst afgebroken tot aminozuren, waarna het lichaam er nieuwe eiwitten van 'rijgt'.

### *Homocysteïne*

Homocysteïne is een stof die het lichaam maakt bij het afbreken van het aminozuur methionine. Dat aminozuur krijgt men normaal gesproken binnen via de voeding: het zit bijvoorbeeld in vlees, melk, kaas en eieren. Bij patiënten met homocystinurie gaat de afbraak van methionine niet goed, waardoor het lichaam teveel homocysteïne maakt. Daardoor is de hoeveelheid homocysteïne in het bloed extreem hoog. Dit leidt onder andere tot schade aan de bloedvaten. Vaak scheiden deze patiënten de stof ook uit in hun urine (het achtervoegsel '-urie' geeft aan dat de stof in de urine wordt gevonden).

Er is ook een lichte vorm van deze ziekte, waarbij het homocysteïnegehalte in het bloed licht verhoogd is. Deze vorm wordt 'hyperhomocysteïnemie' genoemd. Mensen met hyperhomocysteïnemie hebben een verhoogde kans op hart- en vaatziekten.

### *Het defecte of ontbrekende enzym*

Klassieke homocystinurie wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een defect in het enzym cystathionine- $\beta$ -synthetase. Ongeveer de helft van de patiënten is pyridoxinegevoelig. Bij hen worden de ziekteverschijnselen veroorzaakt door een stoornis in de binding van de cofactor pyridoxalfosfaat aan het genoemde enzym. Homocystinurie en hyperhomocysteïnemie kunnen ook veroorzaakt worden door tekorten aan bepaalde vitamines die een belangrijke rol spelen bij de methionine-afbraak.

### *Zeldzaamheid*

Homocystinurie is een zeldzame ziekte. De schattingen over hoe vaak de ziekte precies voorkomt, lopen nogal uiteen. Waarschijnlijk komt homocystinurie wereldwijd bij ongeveer 1 op de 350.000 pasgeborenen voor.

### **Symptomen**

De symptomen van homocystinurie zijn over het algemeen nog niet duidelijk bij de geboorte. De symptomen zijn progressief, dat betekent dat ze (zonder behandeling) geleidelijk verergeren. De ogen, het skelet en bindweefsel, het centraal zenuwstelsel en de bloedvaten zijn betrokken bij het ziekteproces. Hieronder worden die symptomen apart beschreven. De symptomen zijn bij een groot deel van de patiënten geheel of gedeeltelijk te vermijden door middel van behandeling met vitamine B6 (pyridoxine) of een methionine-arm dieet.

### *Ogen*

Vaak is een patiëntje met homocystinurie al op zeer jonge leeftijd bijziend. Dat wordt veroorzaakt doordat de ooglenzen loslaten of verschuiven ('ooglensluxatie'). Vaak gebeurt dit rond of na de kleuterleeftijd. De ooglensluxatie kan ook andere complicaties met zich meebrengen, waaronder een druk op het oog die uiteindelijk kan leiden tot blindheid.

### *Skelet en bindweefsel*

Patiënten hebben vaak al op jonge leeftijd afwijkingen aan het skelet. Vaak hebben zij verdikte kniegewrichten, waardoor ze vaak X-benen hebben. Ook is hun borstkas meestal anders gevormd. Na de puberteit hebben patiënten doorgaans heel lange en

smalle botten. Daardoor zijn ook hun vingers uitzonderlijk lang. Hun botten zijn over het algemeen erg broos door botontkalking.

De skeletafwijkingen die bij homocystinurie gevonden worden, komen ook bij andere ziekten voor. Bij jonge patiëntjes moet onderzocht worden of de afwijkingen het gevolg zijn van homocystinurie of van een vitamine D gebrek (rachitis).

Homocystinuriepatiënten lijken erg op patiënten met het Marfan syndroom, een ziekte van het bindweefsel. Het gebeurt soms dat homocystinuriepatiënten behandeld worden door orthopedisten zonder dat bekend is dat hun klachten worden veroorzaakt door de stofwisselingsziekte homocystinurie.

#### *Centraal zenuwstelsel*

Een groot gedeelte van de patiënten heeft enige achterstand in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Patiënten met de pyridoxinegevoelige vorm van homocystinurie hebben hierop minder kans dan klassieke homocystinuriepatiënten. Bovendien kunnen de neurologische problemen bij die patiënten door de behandeling beter voorkomen worden.

Behalve deze achterstand, kunnen patiënten ook last hebben van (epileptische) aanvallen, gedragsstoornissen en uitvalsverschijnselen.

#### *Bloedvaten*

Door de ziekte verslechteren de bloedvaten in een versneld tempo. Daardoor hebben homocystinuriepatiënten een sterk verhoogde kans op trombose en longembolieën.

Trombose kan optreden in alle bloedvaten in het lichaam en op elke leeftijd.

Wanneer de trombose een belangrijk bloedvat afsluit, kan dit de oorzaak zijn van vroegtijdig overlijden.

Homocystinuriepatiënten lopen meer risico dan anderen wanneer zij onder narcose moeten. Voor deze patiënten zijn in zo'n geval extra maatregelen en specifieke behandeling nodig.

#### **Diagnose**

Als een arts op grond van de lichamelijke symptomen bij een patiënt vermoedt dat de patiënt homocystinurie heeft, kan hij verschillende laboratoriumtesten laten doen om de diagnose te bevestigen. Meestal is een aminozurenanalyse van de urine al richtinggevend: er wordt in de urine een zeer hoge concentratie van homocystine en methionine teruggevonden, naast een laag cystathionine en cystine. Bij bloedonderzoek komt hetzelfde beeld naar boven. Soms gebeurt dit bloedonderzoek na een zogenaamde 'methionine-belastingstest'. Daarbij krijgt de patiënt een bepaalde hoeveelheid methionine, waarna na een dag wordt gekeken naar de afbraakproducten in het bloed.

Voor een definitieve diagnose, is enzymonderzoek nodig. Daarvoor wordt meestal een stukje huid afgenomen. In opgekweekte huidcellen kan onderzocht worden of bij de patiënten inderdaad een gebrek is aan het enzym cystathionine- $\beta$ -synthetase. Met verbeterde markers wil men de screening naar homocystinurie weer hervatten.

#### *Prenatale diagnostiek*

Wanneer er al eerder in het gezin een kindje geboren is met homocystinurie, is het mogelijk om bij een volgende zwangerschap via prenatale diagnostiek te onderzoeken of het ongeboren kindje de ziekte ook heeft. Dit kan met een vruchtwaterpunctie. Wanneer het precieze genetische defect bekend is, kan het ook

met een vlokcentest.

### **Behandeling**

Homocystinurie is, net als alle stofwisselingsziekten, niet te genezen. Wel is het mogelijk om met een behandeling de symptomen van de ziekte zoveel mogelijk te vermijden of onder controle te houden. Bij de behandeling is er een duidelijk onderscheid tussen patiënten die wel gevoelig zijn voor vitamine B6 (pyridoxine) en patiënten die daar niet gevoelig voor zijn. Het doel van de behandeling is het verlagen van de hoeveelheid homocysteïne in het bloed.

#### *Pyridoxineresponsieve patiënten*

Aanvankelijk wordt het effect van vitamine B6 (pyridoxine) uitgeprobeerd, meestal in een dosis van 500 mg per dag per kilogram lichaamsgewicht. Soms wordt die dosis opgevoerd tot een maximum van 1000 mg per dag, vaak in combinatie met foliumzuur.

Sommige pyridoxineresponsieve patiënten doen het zelfs al heel goed op een zeer lage dosis, die ook in multivitaminen zit.

#### *Pyridoxine nonresponsieve patiënten*

Patiënten die geen verbetering tonen bij een behandeling met vitamine B6, worden op een methionine-arm/cysteïne-rijk dieet gezet. Dit dieet houdt in dat zij slechts zeer beperkt natuurlijke eiwitten mogen eten. Hun eiwit-arme dieet moeten ze aanvullen met specifieke aminozuurmengsels, zodat ze toch voldoende voedingsmiddelen binnenkrijgen. Bij zuigelingen wordt meestal een niet-aangerijkte sojamelk gebruikt. Het dieet is erg onpraktisch en kan de biochemische afwijkingen vaak niet voldoende corrigeren. Daarom krijgen patiënten naast het dieet vaak betaïne in een dosis die afhangt van hun lichaamsgewicht. Betaïne zorgt voor een alternatieve verwerking van het overtollige homocysteïne. Vaak krijgen patiënten daarnaast naar behoefte extra vitaminen en mineralen.

#### *Behandeling bij complicaties*

Bij complicaties met de bloedvaten, zoals trombose, krijgen patiënten daarvoor de benodigde medicatie. Onder andere aspirine is hierbij belangrijk.

#### *Opvolging*

Het is belangrijk dat patiënten met homocystinurie regelmatig worden gecontroleerd door een (kinder)arts metabole ziekten. Om het effect van de behandeling vast te kunnen stellen, moet de samenstelling van het bloed worden onderzocht, met name de hoeveelheid homocysteïne. Daarnaast is geregeld stollingsonderzoek nodig om trombose-achtige complicaties zoveel mogelijk vóór te zijn. De ogen moeten met een jaarlijks oogheelkundig onderzoek in de gaten gehouden worden.

#### *Levensverwachting*

De levensverwachting van homocystinuriepatiënten is door de behandeling normaal.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).