

3. Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP, Przyrembel H, Wadman SK (eds.). Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. München: Urban & Schwarzenberg, 1981; pp. 233-234.
4. Saudubray JM, Touati G, Delonlay P, Jouvet P, Narcy C, Laurent J, Rabier D, Kamoun P, Jan D, Revillon Y. Liver transplantation in urea cycle disorders. Eur J Pediatr 1999; 158 Suppl 2: S55-59.
5. Bodewes FAJA, Bergman KA, Smit GPA, Visser G. Neonatale hyperammonemie. Tijdschr Kindergeneeskunde 2001; 69: 136-140.
6. Vries JE de, Meurs AMB, Rubio-Gozalbo ME, Spaapen LJM, van Gennip AH. Een patiënt met ornithinetranscarbamoylasedeficiëntie: het fysiologisch belang van de ureumcyclus. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 313-317.
7. Naylor SL, Klebe RJ, Shows TB. Argininosuccinic aciduria: assignment of the argininosuccinate lyase gene to the pter to q22 region of human chromosome 7 by bioautography. Proc Natl Acad Sci 1978; 75: 6159-6162.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 320-324

## Een patiënt met onvervulde kinderwens en hart- en vaatziekten in de familie

P.M.W. JANSSENS<sup>1</sup> en G.H.J. BOERS<sup>2</sup>

Een vrouw wordt beschreven met een toevallig geconstateerde, preklinische homocystinurie. De homocystinurie bleek het gevolg te zijn van deficiëntie van het cystathionine- $\beta$ -synthase. In één van de twee allelen van dit enzym werd de veel voorkomende T833C-mutatie aangetoond, wat suggereert dat de patiënt waarschijnlijk twee verschillende mutaties in de beide allelen voor het enzym heeft (en dus 'compound'-heterozygoot is). De patiënt werd behandeld met vitamine B6, foliumzuur en betaine, waardoor haar homocysteïnespiegel in bloed tot een acceptabel lage waarde terug was te brengen. Aansluitend op de duidelijke kinderwens had ze vervolgens een zwangerschap, die werd gecompliceerd door pre-eclampsie en HELLP-syndroom. Deze zwangerschapscomplicaties, die optraden ondanks de tijdens de zwangerschap aangehouden behandeling, waren waarschijnlijk mede het gevolg van haar metabole ziekte. De zwangerschap resulteerde in de voortijdige geboorte van een gezonde tweeling.

*Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; homocystinurie; homocysteïne; vruchtbaarheidstoornissen; zwangerschap; pre-eclampsie; HELLP-syndroom; vitaminebehandeling*

Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem<sup>1</sup>, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen<sup>2</sup>

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, postbus 9555, 6800 TA Arnhem  
E-mail: pjanssens@alysis.nl

### Summary

*A neonate with sepsis? Berg GB van den, Bruinenberg JFM, Draaisma JMT, Jakobs BS, van Landeghem AAJ. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 318-320.*

A two-days old baby was admitted to the hospital under suspicion of a sepsis. The child became progressively unconscious for which initially no cause could be established. Because of a severe encephalopathy with epilepsy the suspicion for a metabolic disease rose. With dispatch metabolic investigation was performed. The high ammonia with respiratory alkalosis rose the suspicion on a urea cycle defect at the level of argininosuccinate lyase, which was affirmed by analysis of amino acids in urine and blood. The patient was treated with medication and a protein-restricted diet after which he improved rapidly. Now, the patient has reached child age and suffers mental retardation and growth delay. Transaminases are persistently elevated from the age of 10 months.

*Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited disease; sepsis; diagnosis; urea cycle; ammonia; argininosuccinate lyase*

### Casusbeschrijving

#### *Presentatie en kliniek*

Bij een volwassen 23-jarige vrouw komt in de anamnese naar voren dat in de familie een duidelijk toegenomen risico op hart- en vaatziekten bestaat. Zij en haar man werden onderzocht bij een gynaecoloog in verband met ongewenste kinderloosheid. In haar voorgeschiedenis had de vrouw geen opvallende ziekten. Er was nimmer sprake van trombose, embolie of tromboflebitis. Mevrouw had altijd een normale bloeddruk. Ze voelde zich hooguit 'nogal moe'. Het lichamelijk onderzoek toonde een normale bloeddruk, geen hart- of vaatsouffles, normale pulsaties van de arteriën, normale reflexen, een normaal postuur en geen arachnodactylie ('spinvingers'). De familieanamnese was als volgt. De broer van de patiënt was gezond. De moeder van de patiënt was gezond, en had nooit trombose of andere hart/vaatziekten gehad. De vader van patiënte kreeg op 40-jarige leeftijd een hartinfarct en bij hem werden op 47-jarige leeftijd 6 coronaire bypasses aangelegd. De moeder van vader kreeg op 75 jarige leeftijd coronaire bypasses. De vader van vader had vanaf zijn veertigste levensjaar meerdere hartinfarcten.

#### *Laboratoriumonderzoek en diagnose*

Vanwege het verhoogde risico op hart- en vaatziekten in de familie van de patiënt wordt onderzoek ingesteld naar bekende biochemische risicofactoren voor hart- en vaatziekten, te weten lipoproteïnes, homocysteïne en afwijkingen in de bloedstolling (1). Hier-

bij werden de volgende resultaten verkregen. De bloedcholesterol- en triglyceridenspiegels van de patiënt waren normaal. De zogeheten 'factor-V-Leiden'-mutatie, die samenhangt met verhoogd trombose-risico, was afwezig (de protrombine-20210G>A-mutatie, die eveneens samenhangt met verhoogd trombose-risico, werd rond de tijd van diagnose nog niet onderzocht). Normaal waren verder ook calcium, fosfaat, plasma-eiwitspectrum, creatinine, transaminasen, glucose in het bloed en het bloedbeeld. Het homocysteïnemetabolisme bij de patiënt vertoonde echter forse afwijkingen.

In een nuchter afgenomen plasmamonster was in twee onafhankelijk afgenomen plasmamonsers de concentratie van het totale homocysteïne 206 respectievelijk 229  $\mu\text{mol/l}$  (ref. < 15  $\mu\text{mol/l}$ ), die van methionine 63 resp. 53  $\mu\text{mol/l}$  (ref. < 26  $\mu\text{mol/l}$ ) en van cysteïne 115 resp. 68  $\mu\text{mol/l}$  (ref. >150  $\mu\text{mol/l}$ ). De spiegels van homocysteïne en methionine waren dus verhoogd, de eerste zelfs in ernstige mate. De cysteïnespiegel was daarentegen verlaagd. Dit wijst op een klassieke homocystinurie. Voorts werd de spiegel van de verschillende vitamines die een rol spelen in het homocysteïnemetabolisme bepaald. In principe zou namelijk de verhoogde homocysteïnespiegel door een tekort hiervan te verklaren kunnen zijn. De spiegel van vitamine B12 was met 100 pmol/l (ref. 160-750 pmol/l) inderdaad verlaagd. De spiegels van vitamine B6 (34 nmol/l; ref. 35-105 nmol/l) en foliumzuur (10,0 nmol/l; ref. 5,5-40 nmol/l) waren laag-normaal respectievelijk normaal. Alhoewel de vitamine-B12-spiegel bij de patiënt weliswaar duidelijk verlaagd was, werd het onwaarschijnlijk geacht dat deze mate van verlaging tot de waargenomen zeer hoge homocysteïnespiegel had kunnen leiden. Dit was aanleiding tot het verrichten van enzym- en DNA-onderzoek om stoornissen in het homocysteïnemetabolisme op te sporen.

De cystathionine- $\beta$ -synthaseactiviteit in gekweekte fibroblasten afkomstig uit een huidbiopt was 0,07 nmol/mg eiwit.uur (ref. 2,27-18,2 nmol/mg eiwit.uur; bij homozygoten voor homocystinurie ligt deze enzymactiviteit in de range 0,00-0,19 nmol/mg eiwit.uur). Dit bevestigde de diagnose klassieke homocystinurie als gevolg van cystathionine- $\beta$ -synthase(CBS)-deficiëntie. In het vervolgens uitgevoerde DNA-onderzoek bleek dat de patiënt heterozygoot was voor de T833C-mutatie in het cystathionine- $\beta$ -synthasegen op chromosoom 21. Een dergelijke enkelvoudige mutatie verklaart de CBS-deficiëntie slechts gedeeltelijk. De lage enzymactiviteit van het CBS suggereert dat de patiënt een homozygoot defect heeft in het CBS-enzym. Dit zou betekenen dat de patiënt 'compound'-heterozygoot is: het allel op het tweede chromosoom zou dan een andere mutatie dan de T833C-mutatie moeten hebben. Deze mutatie is (vooralsnog) niet aangetoond, omdat daarvoor tijdrovende sequentie-analyse vereist is. Verder werd ook de veel voorkomende thermolabele MTHFR-mutatie C677T (MTHFR: methyleentetrahydrofolaatreductase) onderzocht. De patiënt bleek heterozygoot te zijn voor deze mutatie, hetgeen klinisch geen gevolgen heeft. De broer van de patiënt, die geen ziekteverschijnselen

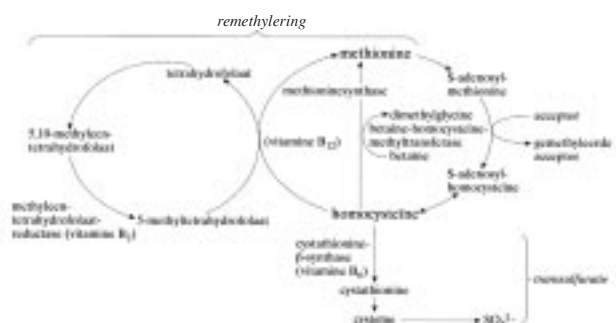
vertoonde, bleek bij nader metabool onderzoek een milde hyperhomocysteïnemie te vertonen. Zijn onderzoeksresultaten pasten bij een heterozygote homocystinurie.

#### Behandeling en verder beloop

Aansluitend op het stellen van de diagnose klassieke homocystinurie werd verder onderzoek ingesteld naar de aanwezigheid van andere symptomen bekend bij deze ziekte, zoals osteoporose, vasculaire en oogheelkundige afwijkingen (2-4). Bij botdensitometrisch onderzoek werd wel reeds osteopenie, maar nog geen osteoporose gezien. Vaatonderzoek liet geen doorstromingsafwijkingen zien aan de carotiden en beenvaten; het ECG van patiënte was normaal. Oogheelkundig onderzoek toonde heldere lenzen, zonder lensluxatie, en ook in de fundi waren geen afwijkingen.

Direct na het bekend worden van de eerste resultaten duidend op homocystinurie werd een homocysteïne-verlagende behandeling ingesteld. Gestart werd met het geven van vitamine B6, oftewel pyridoxine (250 mg/dg), en foliumzuur (5 mg/dg). Hierop vond slechts een daling van de homocysteïnespiegel tot ca. 100  $\mu\text{mol/l}$  plaats. Vervolgens werd de dosis van vitamine B6 verhoogd tot 750 mg/dg en werd betaïne (-anhydricum) (6 g/dg) toegevoegd. Dit leidde tot daling van het homocysteïne tot 34  $\mu\text{mol/l}$ . De patiënte werd aangeraden hiermee door te gaan, dagelijks, en met name ook tijdens een eventuele zwangerschap. Van de genoemde drie stoffen (w.o. betaïne) zijn tot dusver geen nadelige effecten op zwangerschap gemeld. Zoals bekend wordt foliumzuurgebruik tijdens iedere zwangerschap zelfs geadviseerd om het risico op ontstaan van neuralebuisdefecten te verminderen (5). Tegelijk met de start van betaïne werd vanwege de laag blijvende vitamine-B12-spiegel één maal per maand vitamine B12 (1 mg hydroxocobalamine) intramusculair toegediend. De relatie van vitamine B12 met het homocysteïnemetabolisme is gelegen in de methyltetrahydrofolaat-afhankelijke remethylering van homocysteïne onder invloed van het cobalamine-afhankelijke enzym methioninesynthase (figuur 1) (2-4).

Eén jaar na het stellen van de diagnose werd de patiënte zwanger, zoals gewenst, en wel van een tweeling, tot stand gekomen via IVF/ICSI in verband met een inmiddels vastgestelde oligoasthenoteratospermie van de echtgenoot. Terwijl voorafgaand aan de zwan-



**Figuur 1.** Metabolisme van methionine, homocysteïne en cysteïne. Uit ref. 8, met toestemming.

gerschap een laagste homocysteïnespiegel van 22 mmol/l bereikt bleek te kunnen worden, werd na 13 weken zwangerschap een spiegel van 157  $\mu\text{mol/l}$  gevonden. Dit was vermoedelijk het gevolg van therapie-ontrouw van de patiënt, hetgeen ook gesuggereerd werd door de in het bloed gemeten lage spiegels van vitamine B6 en foliumzuur. Na benadrukken van het belang van het consequent aanhouden van de therapie konden rond de 16<sup>e</sup> en 21<sup>e</sup> zwangerschapsweken fraai gedaalde homocysteïnespiegels van 12  $\mu\text{mol/l}$  respectievelijk 9  $\mu\text{mol/l}$  gemeten worden. Dat tijdens de zwangerschap van de patiënte onder therapie lagere homocysteïnespiegels werden bereikt dan vóór de zwangerschap behoeft op zich niet echt te verbazen, gegeven het feit dat ook bij niet-patiënten normaliter tijdens de zwangerschap een daling van het homocysteïne wordt gezien (6).

Rond week 31 van de zwangerschap ontwikkelde de patiënte een pre-eclampsie en HELLP-syndroom (hemolyse, 'elevated liver enzymes', 'low platelets'; 7). Dit is een bekende zwangerschapscomplicatie bij milde hyperhomocysteïnemie (2). Eén van de twee kinderen had op dat moment een groeiachterstand van 7 weken, de ander van 3 weken. Deze bevindingen waren aanleiding voor ziekenhuisopname. Bij een zwangerschapsduur van ruim 34 weken beviel de patiënt, na inleiding door amniotomie en intraveneuze toediening van oxytocine, van een gezonde premature dochter en zoon. Beide kinderen hadden een goede start. Bij pathologisch onderzoek van de placenta werden vaatveranderingen gezien passend bij de zwangerschapshypertensie. Uit het pathologieverslag is niet op te maken of er in de vaten van de placenta ook trombi gevonden zijn, zoals vanwege de homocystinurie verwacht kon worden.

Bij aansluitend poliklinische controle twee maanden na de zwangerschap bleek o.m. dat de nuchtere waarde van homocysteïne in het bloed weer zeer hoog was (253  $\mu\text{mol/l}$ ), wederom verklaard door het ontrouw innemen van de medicatie. De patiënt werd dit onder ogen gebracht en nogmaals gewezen op het nuttige effect van de onschuldige vitamine- en betaïnebehandeling (2).

## Beschouwing

### *Biochemisch defect homocystinurie*

Homocysteïne is een intermediair in de omzetting van methionine naar cysteïne, het metabole pad waarin de verschillende zwavelhoudende aminozuren in elkaar worden omgezet, een proces aangeduid als transsulfuratie (figuur 1). Uit methionine wordt S-adenosylmethionine gevormd -de belangrijkste methyl donor in zoogdieren- dat vervolgens via S-adenosylhomocysteïne in homocysteïne wordt omgezet. Homocysteïne wordt in een tweetal stappen omgezet tot cysteïne. Eén van de twee enzymen betrokken bij deze omzetting is cystathionine- $\beta$ -synthase (CBS), het andere is  $\gamma$ -cystathionase. Deficiëntie van CBS leidt tot ophoping van homocysteïne en methionine. Cysteïne en cystathionine, metaboliëten gevormd in het metabole pad na de enzymblokkade, zijn bij CBS-deficiëntie daarentegen verlaagd (figuur 1).

Ook andere defecten in het methionine-homocysteïne-metabolisme kunnen leiden tot ophoping van homocysteïne in plasma en homocystinurie, bijvoorbeeld ernstige defecten in de remethylering van homocysteïne (figuur 1). Remethylering van homocysteïne kan met 5-methyltetrahydrofolaat als methyl donor onder invloed van het cobalamine (vitamine B12)-bevattende enzym methioninesynthase (synoniem 5-methyl-THF-homocysteïnemethyltransferase), of met betaïne als methyl donor in een reactie gekatalyseerd door betaïne-homocysteïnemethyltransferase (2). Bij remethyleringsdefecten is het methionine niet verhoogd, hetgeen gezien de metabole omzettingen eenvoudig te begrijpen is (figuur 1). Bij remethyleringsdefecten zijn soms juist andere metaboliëten verhoogd. Zo zal bij deficiëntie van methylcobalamine vaak verhoging van methylmalonzuur gezien worden, omdat vanwege gelijktijdige deficiëntie van adenosylcobalamine ook de activiteit van het mitochondriële methylmalonyl-CoA-synthase verlaagd is (2, 9). Het feit dat bij onze patiënt verhoogde spiegels van homocysteïne zowel als methionine gevonden werden, bij een verlaging van de cysteïnespiegel, wees tegengesteld in de richting van een homocystinurie als gevolg van CBS-deficiëntie (gestoorde transsulfuratie).

Differentiaal-diagnostisch dienen bij matig verhoogde homocysteïnespiegels in bloed verder ook uitgesloten te worden verschillende andere, niet primair metabole oorzaken die leiden tot verhoging van homocysteïne: vitaminedeficiëntie (foliumzuur, vitamine B6 en B12), nierinsufficiëntie en geneesmiddelen die het folaatmetabolisme beïnvloeden (zoals methotrexaat). De anamnese en het verder laboratoriumonderzoek leverden feitelijk geen aanwijzingen voor dergelijke oorzaken van de sterk verhoogde homocysteïnespiegel van onze patiënt. Een vitamine-B12-tekort was weliswaar bij de patiënt aanwezig, maar de spiegel van homocysteïne was veel hoger dan doorgaans bij een dergelijk tekort gezien wordt.

Deficiëntie van het enzym cystathionine- $\beta$ -synthase (CBS) leidt tot ophoping van homocysteïne en is de meest voorkomende oorzaak van homocystinurie. Het CBS-enzym komt voor in de meeste lichaamscellen (2-4). Het enzym wordt gestimuleerd door pyridoxaalfosfaat (gevormd uit vitamine B6) en S-adenosylmethionine. Bij enzymonderzoek aan fibroblasten kunnen drie typen deficiënties worden onderscheiden (2, 3): 1. geen CBS-activiteit, 2. verlaagde CBS-activiteit (0,1-10 % van normaal) met normale affiniteit voor pyridoxaalfosfaat en 3. verlaagde CBS-activiteit met verlaagde affiniteit voor pyridoxaalfosfaat. Bij patiënten met fibroblasten uit de laatste groep, die ongeveer de helft uitmaakt van alle homocystinuriepatiënten, is het meestal mogelijk in vivo het homocysteïne meer of minder te verlagen met behulp van toegediend extra vitamine B6, vermoedelijk door middel van stimulatie van de residuële CBS-activiteit (2, 3). De door ons beschreven patiënt lijkt er een van het derde type, want door toediening van vitamine B6 was de homocysteïnespiegel in haar bloed duidelijk te verlagen. Opgemerkt zij overigens dat bovenstaande indeling, alhoewel overzichtelijk, waarschijn-

lijk een vereenvoudiging is van de genetische heterogeniteit van CBS-defecten ten grondslag liggend aan homocystinurie (2,10).

Samenvattend kan op basis van de lage CBS-restactiviteit in fibroblasten, in combinatie met de zeer hoge homocysteïnespiegel (ruim boven de 100  $\mu\text{mol/l}$ ) in bloed, en de resultaten van het DNA-onderzoek geconcludeerd worden dat onze patiënt zeer waarschijnlijk een homocystinurie als gevolg van homozygote CBS-mutatie heeft, met verschillende mutaties op beide allelen (compound heterozygotie).

#### *Pathogenese*

De aanwezigheid van de reactieve SH-groep in homocysteïne maakt dat het bij CBS-deficiëntie in hoge concentraties voorkomende homocysteïne met diverse andere substanties gaat reageren, o.m. leidend tot vorming van homocystine (homocysteïne-homocysteïne-verbinding), gemengde disulfiden (homocysteïne-cysteïne-verbinding), en koppeling aan de SH-groepen van cysteïne in allerlei eiwitten. Waarvoor precies de klinische verschijnselen ontstaan is niet helemaal verklaard, doch concrete effecten van homocysteïne op vaatendotheel, trombocyten, stollingsfactoren en collageen, leidend tot vaatschade, trombose, oog- en botafwijkingen, zijn aangetoond (2, 3). Daarnaast speelt ontegenzeggelijk ook het tekort aan cysteïne een rol.

Diverse niet evident vasculaire gevolgen bij homocystinurie worden waarschijnlijk toch veroorzaakt door vaat-occlusieve effecten op microniveau. Directe effecten van homocysteïne op eiwitten in cellen en organen zijn echter waarschijnlijk zeker zo belangrijk. In het ophangapparaat van de ooglen komen bijvoorbeeld veel glycoproteïnen met een hoog gehalte aan cysteïne voor. De cysteïnedeficiëntie bij homocystinurie kan zodoende direct leiden tot een defect ophangapparaat. De ooglenluxatie die hier het gevolg van is, is een zeer typische uiting van homocystinurie. Een soortgelijk direct effect van homocysteïne wordt verondersteld bij collageen. De vorming van collageen-crosslinks vereist de verbinding door middel van S-S-bruggen tussen cysteïnes in de peptidketens. Aangetoond is inderdaad dat de crosslinking van collageen bij homocystinuriepatiënten gestoord is, vermoedelijk direct als gevolg van de hoge homocysteïnespiegel (12). De afwijkingen aan het collageen verklaren deels de afwijkingen aan het skelet in de vorm van osteoporose, scoliose en de doorgaans dunne en lange lichaamsbouw ("marfanoid habitus") van de patiënten.

CBS-deficiëntie erft autosomaal recessief over. De prevalentie van het defect wordt geschat op 1:65.000 - 350.000 (2). Alle drie de genoemde typen CBS-deficiëntie zijn erfelijk bepaald. Het CBS-gen en het RNA-product (d.m.v. cDNA) zijn geheel gekarakteriseerd. Er zijn bijna 100 typen mutaties beschreven, de meeste zeldzaam voorkomend (13). Drie mutaties komen relatief veel voor, waaronder de T833C-mutatie, die ook onze patiënt had. In een Nederlandse groep van niet met elkaar verwante homocystinuriepatiënten, bestudeerd door Kluijtmans et al. (10), kwam de T833C (I278T)-mutatie voor in 55% van de allelen.

#### *Diagnostiek*

Homocystinurie komt men heden ten dage zelden nog op het spoor door middel van onderzoek in urine, oftewel met de voorheen veel gebruikte cyanidenitroprussidetest (Brand<sup>®</sup>-test) (14), of door middel van aminozuuranalyse. De gevoeligheid en specificiteit van deze onderzoeken om homocystinurie op te sporen zijn te laag. Thans is voor primaire opsporing de algemeen voorhanden zijnde meting van de totale homocysteïnespiegel in bloed gebruikelijk. Bij aanzienlijke (d.w.z. > 100  $\mu\text{mol/l}$ ) verhoging van de totaal-homocysteïnespiegel in bloed is gedetailleerde aminozuuranalyse in plasma aangewezen. Hiermee kunnen de verschillende metabolieten uit het methioninemetabolisme worden bepaald (methionine, homocysteïne, cysteïne, cystathionine e.a.). Transsulfuratedefecten gaan gepaard met een hoge methioninespiegel, remethyleringsdefecten met een lage (figuur 1). Definitieve diagnose van homocystinurie geschiedt door enzymmeting en DNA-onderzoek. Prenatale diagnostiek is mogelijk door middel van enzymmeting in amniocyten of van DNA-onderzoek in chorionvlokken. Na de initiële diagnose is bepaling van de spiegel van homocysteïne (en evt. de andere metabolieten) nuttig om het effect van de vitametherapie te controleren.

#### *Kliniek*

De gevolgen van CBS-deficiëntie uiteten zich kenmerkend in het skelet, het vaatsysteem, het oog en het centrale zenuwstelsel (2, 3). Bij de geboorte zijn patiënten normaal. De klinische verschijnselen van de ziekte ontwikkelen zich als gevolg van voortschrijdende schade in de loop van jaren. Er is aanzienlijke variatie in de klinische verschijnselen van de ziekte, waarbij de ernst bij aangedane verwanten doorgaans min of meer overeen komt. Effecten op het centrale zenuwstelsel worden bij ca. 60% van de homocystinuriepatiënten gezien en uiteten zich als meer of minder ernstige mentale retardatie. Milde gevallen van homocystinurie worden vaak niet opgemerkt totdat zich ernstige complicaties als trombo-embolische verschijnselen voordoen. Klinisch kan het beeld van homocystinurie veel op het syndroom van Marfan lijken, een autosomaal dominant overervende bindweefselziekte gepaard gaande met cardiovasculaire afwijkingen. Bij het syndroom van Marfan zijn echter het homocysteïne en methionine in de lichaamsvloeistoffen niet verhoogd.

De trombo-embolische verschijnselen zijn de belangrijkste oorzaak voor ziekte en overlijden bij patiënten met homocystinurie (2, 3). Ze doen zich voor in alle arteriën en venen van het lichaam, waarbij de plaats van de afsluiting bepalend is voor de ernst van de complicatie. Het vaakst gezien worden afsluitingen in de bloedvaten van de benen en longemboliën. De afsluitingen in de hersenvaten en kransslagaders zijn daarentegen de meest frequente doodsoorzaak. Ook milde verhogingen van homocysteïne leiden al tot een verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Een beschouwing over de veelvuldig voorkomende milde hyperhomocysteinemie voert in dit bestek echter te ver (zie bijv. 15).

Sinds begin jaren '90 een verstoord homocysteïne-metabolisme in verband is gebracht met een verhoogde kans op neuralebuisdefecten tijdens de zwangerschap (5), is er ook een relatie gelegd van hyperhomocystinurie met vroege vruchtdood, pre-eclampsie, HELLP-syndroom (zoals ook onze patiënt doormaakte) en congenitale defecten bij pasgeborenen (2, 16). Dit betekent niet dat zwangerschap bij patiënten met homocystinurie niet goed mogelijk zou zijn. Integendeel, zeker de helft tot driekwart van de vrouwelijke homocystinuriepatiënten blijkt een ongecompliceerde zwangerschap te kunnen doormaken - met name degenen met een goede respons op vitamine-B6-therapie (2, 11, 16). De nakomelingen van moeders, evenals van vaders, met homocystinurie lijken geen bijzonder groot risico op aangeboren afwijkingen te hebben, noch als gevolg van ziekte van de ouder, noch als gevolg van de aan de moeder gegeven homocysteïne-verlagende therapie (2,16). Hiermee is homocystinurie één van de inmiddels ongeveer 40 erfelijke stofwisselingsziekten waarvan bekend is dat vrouwelijke patiënten een succesvolle zwangerschap kunnen hebben (17).

Bij biochemisch gezien goed in te stellen patiënten heeft levenslange behandeling een zeer gunstig effect op de morbiditeit en mortaliteit. Zo kan vroege behandeling van baby's de mentale retardatie en oogproblemen voorkomen (2, 18). Behandeling voorkomt ook trombose (2, 3, 15). Het homocysteïne is bij ongeveer de helft van de patiënten met homocystinurie te verlagen met behulp van de CBS-cofactor vitamine B6 (pyridoxine). Een deel van de patiënten vertoont slechts een partiële respons, bij anderen kan bijna complete normalisering van het homocysteïne worden verkregen. Vaak zijn additioneel foliumzuur en/of betaïne en/of vitamine B12 nodig om voldoende verlaging van het homocysteïne te krijgen. Deze cofactoren en co-substraten stimuleren de remethylering van homocysteïne naar methionine (figuur 1). Bij patiënten die te weinig of geheel niet reageren op deze supplementies kan een methionine-beperkt dieet met extra cysteïne worden ingesteld ter verlaging van het homocysteïne. Anders dan bij andere aminozuurstofwisselingsziekten is er bij homocystinurie geen noodzaak de behandelingsintensiteit op te voeren indien er zich katabole situaties en/of infecties voordoen. In het geval dat er zich trombotische voorvallen hebben voorgedaan is uiteraard wel antistollingstherapie noodzakelijk.

#### Literatuur

1. Parmley WW. Nonlipoprotein risk factors for coronary heart disease: evaluation and management. *Am J Med* 1997; 102: 7-14.
2. Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill Companies, 2001: 2007-2056.
3. Andria G, Fowler B, Sebastio G. Disorders of sulfur amino acid metabolism. In *Inborn metabolic diseases*, 3 ed. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berge G, eds. Springer, Berlijn 2000: 224-231.
4. Skovby F. Disorders of sulfur amino acids. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, eds. *Physicians's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Chapman and Hall Medical, London 1996: 187-200.

5. Put NMJ van der, Blom HJ. Neural tube defects and a disturbed folate dependent homocysteine metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 57-61.
6. Andersson A, Hultberg B, Bratstrom L, Isakson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 377-379.
7. Thomas CMG, Roes EM, Steegers EAP. Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap: pre-eclampsie en HELLP-syndroom. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2002; 27: 125-130.
8. Boers GHJ. Van gen naar ziekte; van homocysteïne naar hyperhomocysteïnemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 956-958.
9. Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill Companies, 2001: 2165-2193.
10. Kluijtmans LAJ, Boers GHJ, Kraus JP, van den Heuvel LPWJ, Cruysberg JRM, Trijbels FJM, Blom, HJ: The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 59-67.
11. Kraus JP. Molecular basis of phenotype expression in homocystinuria. *J Inher Metabol Dis* 1994; 17: 383-390.
12. Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GHJ. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1315: 159-162.
13. Kraus JP, Janosik M, Kozich V, Mandell R, Shih V, Sperandio MP, Sebastio G, de Franchis R, Andria G, Kluijtmans LA, Blom H, Boers GH, Gordon RB, Kamoun P, Tsai MY, Kruger WD, Koch HG, Ohura T, Gaustadnes M. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat* 1999; 13: 362-375.
14. Burtis CA, Ashwood ER, Eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3 ed. Philadelphia 1999: 473.
15. Nederlandse hartstichting. *Homocysteïne en - en vaatziekten*. Mei 2001.
16. Nelen WL. Hyperhomocysteinaemia and human reproduction. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39: 758-763.
17. Preece MA, Green A. Pregnancy and inherited metabolic disorders: maternal and fetal complications. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 444-455.
18. Mudd, SH. Vascular disease and homocysteine metabolism. (Editorial) *New Eng J Med* 1985; 313: 751-753.

#### Summary

*A patient with unresolved child wish and cardiovascular disease in the family history. Janssens PMW and Boers GHJ. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2003; 28: 320-324.

A woman is described with presymptomatic homocystinuria, coincidentally observed because of her family history. She proved to have a deficient enzyme activity of cystathionine  $\beta$ -synthase. By DNA analysis the frequently occurring T833C mutation was demonstrated in one of the alleles, suggesting that the patient had a compound heterozygote genotype leading to CBS deficiency. The patient was treated with vitamin B6, folic acid and betain, which resulted in an acceptable decrease of her plasma homocysteine level. Following her child wish, the patient became pregnant. This pregnancy was complicated by pre-eclampsia and HELLP syndrome, probably resulting from her hyperhomocysteinemia, despite continued treatment. It resulted after preterm termination in delivery of healthy twin babies.

*Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; homocystinuria; homocysteine; fertility problems; pregnancy; preeclampsia; HELLP syndrome; vitamin treatment*