

# *Klassische Homocystinurie*

Ein Leitfaden für Patienten, Eltern und Familien



[www.e-hod.org](http://www.e-hod.org)

# Einführung

Bei Ihnen oder bei Ihrem Kind wurde eine Homocystinurie (auch ‚klassische Homocystinurie‘ genannt) diagnostiziert.

Am Anfang sind Informationen über solch seltene Erkrankungen meist schwer zu verstehen, besonders zu einem Zeitpunkt, an dem Sie natürlich sehr besorgt sind und eine Menge medizinischer Informationen auf Einmal erhalten.

Wir empfehlen Ihnen, diese Broschüre in aller Ruhe zu lesen und dann alle wichtigen Fragen, die sich für Sie ergeben, aufzuschreiben und sie Ihrem klinischen Behandlungsteam (Ihrer/m behandelnden **Arzt/Ärztin**, der **Krankenschwester**, der **Diätspezialistin** oder anderen Mitarbeitern des Stoffwechselteams) zu stellen.

## Inhalte

S. 4	Wie der Körper mit Eiweiß umgeht
S. 5	Methionin- und Homocystinabbau
S. 6	Homocystinurie
S. 6	Welche klinischen Symptome gibt es?
S. 7	Behandlung
S. 9	Warum habe ich/hat mein Kind diese Krankheit?
S. 10	Wie sieht die Zukunft meines Kindes aus?
S. 10	Schwangerschaft
S. 11	Langzeitverlauf von behandelten Patienten mit Homocystinurie
S. 11	Reisen
S. 12	Glossar

# Wie der Körper mit Eiweiß umgeht

**Eiweißhaltige** Nahrungsmittel sind **Eier, Milch, Fisch, Fleisch, Käse, Brot** usw. Durch Verdauung wird das zugeführte Eiweiß in kleinere „**Bausteine**“ zerlegt, damit diese im Blut transportiert und vom Körper aufgenommen und verwendet werden können, z.B. für das körperliche Wachstum oder organischspezifische Regenerationsprozesse.

Die Nahrung, die anfangs einmal ein Stück Fleisch oder ein Glas Milch war, wird nun in die kleineren Bestandteile („Bausteine“) zerlegt, die man **Aminosäuren** nennt und von denen es insgesamt 20 verschiedene gibt. Diese Aminosäuren zirkulieren im Blutkreislauf und werden so zu den Zellen befördert, wo sie gebraucht werden. Eine dieser Aminosäuren heißt **Methionin**.

Wenn mehr Methionin entsteht, als der Körper benötigt, wird das überschüssige Methionin abgebaut und es bildet sich vermehrt **Homocystein**.

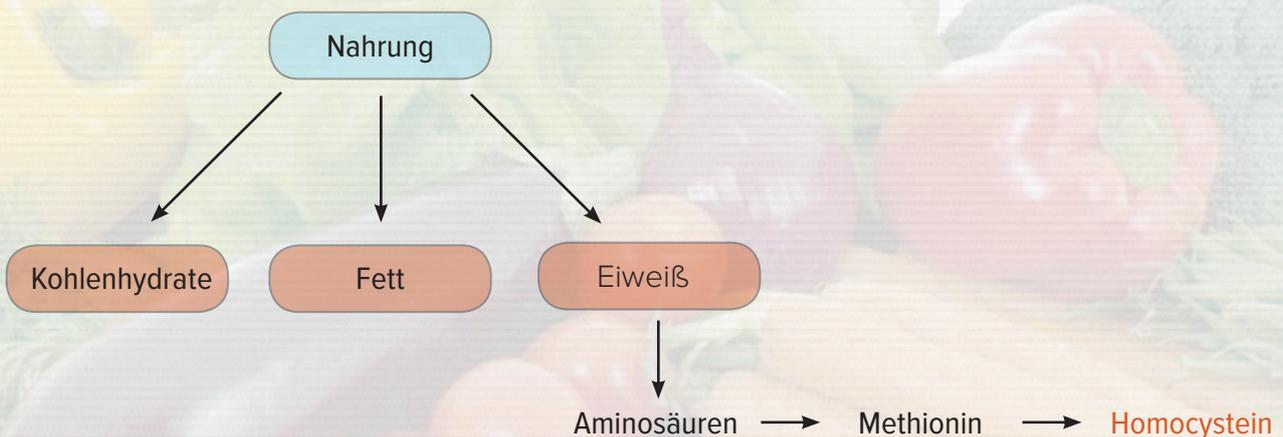


Abbildung 1: Nahrungsbestandteile und Abbau von Eiweiß zu Aminosäuren.

# Methionin- und Homocysteinabbau

Der Abbau von Methionin ist komplex.

Beim Abbau von **Methionin** wird zunächst **Homocystein** gebildet. Dieses wird dann entweder weiter abgebaut zur (ungefährlichen) Substanz „**Cystathionin**“ oder es wird wieder zu Methionin recycelt. Enzyme ermöglichen den Ablauf dieser und anderer chemischer Reaktionen im Körper.

Die Umwandlung von **Homocystein** zu **Cystathionin** erfordert ein Enzym namens **Cystathionin beta-Synthase (CBS)**. Um diese Reaktion zu ermöglichen, benötigt dieses Enzym als zusätzliche Hilfe (‘‘Co-Faktor’’) die Anwesenheit von **Vitamin B6 (Pyridoxin)**.

Wenn das **CBS-Enzym** nicht korrekt funktioniert, staut sich Homocystein (und auch Methionin) im Körper an, da der weitere **Abbau geblockt ist** (ähnlich wie bei einem Stau auf der Autobahn).

Diese Anhäufung von Homocystein verursacht gesundheitliche Probleme und gibt der Erkrankung Ihren Namen **Homocystinurie**.

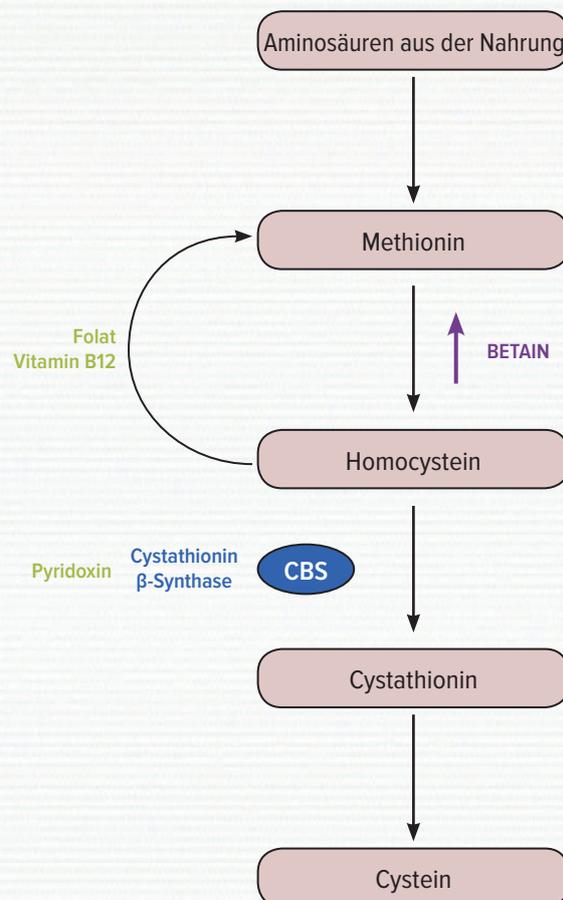


Abbildung 2: Methioninstoffwechsel

# Homocystinurie

“**Homocystinurie**“ bedeutet, dass **Homocystein** im **Urin** in erhöhter Konzentration vorliegt, als Folge einer **erhöhten Konzentrationen von Homocystein im Blut**. Es gibt verschiedene Arten der Homocystinurie, jeweils verursacht von bestimmten Enzymdefekten an unterschiedlichen Stellen im Methioninstoffwechsel. Die Klassische Homocystinurie wird durch den **Defekt der CBS** (Cystathionin B-Synthase) **verursacht** (siehe Abbildung 2).

## Was sind die Symptome?

Die **Symptome** können individuell verschieden sein und in unterschiedlichen Altersstufen auftreten. Bei **Geburt** machen neugeborene Kinder in der Regel einen **normalen**, altersgerechten Eindruck. In mehreren Ländern kann die Homocystinurie durch das Neugeborenen Screening gefunden werden.

Homocystinurie verursacht eine Vielzahl von Symptomen, die schon im Alter von wenigen Monaten erstmals in Erscheinung treten und sich im weiteren Verlauf verschlechtern können. Die häufigsten Symptome betreffen insbesondere die folgenden vier Organsysteme des Körpers: das **Auge**, das **Gehirn**, die **Knochen** und das (Blut-) **Gefäßsystem**.

Die häufigsten Symptome sind eine starke **Kurzsichtigkeit** (Myopie), ein **Verschieben der Linse** aus Ihrer korrekten anatomischen Position (Dislokation bzw. Ectopia lentis) und das Glaukom. Augensymptome sind oft die ersten Anzeichen der Erkrankung und führen häufig zur Diagnose. Homocystinurie kann darüber hinaus zu einer **Entwicklungsverzögerung** und zu **Lernschwierigkeiten** führen; bei unbehandelten älteren Patienten wurden auch **psychiatrische Probleme** berichtet. Ein stark erhöhter Homocysteinspiegel im Blut erhöht zudem die Tendenz zur „Verdickung“ des Blutes (Gerinnbarkeit). Daher können auch junge Menschen mit Homocystinurie arterielle oder venöse Thrombosen entwickeln, die zu Schlaganfällen, Herzinfarkten oder Venenthrombose führen können.

Auch eine Manifestation der **Erkrankung im Skelettsystem** ist möglich; unbehandelte Patienten sind häufig größer als der Durchschnitt und haben längere Arme und Beine. Ebenso kann bereits frühzeitig eine **Osteoporose** bei betroffenen Männern und Frauen auftreten.

Es ist von enormer Bedeutung, dass eine frühe Behandlung das Auftreten vieler dieser Symptome oder ein Voranschreiten bereits bestehender Symptome verhindern kann.

Die genannte Liste klinischer Symptome ist sicherlich nicht vollständig. Patienten mit Homocystinurie können ein breites Spektrum von Symptomen entwickeln und Symptome können sich auch zwischen den Patienten unterscheiden.

# Behandlung

## Behandlungsziele

Das **Alter** bei Diagnose der Homocystinurie sowie der **Schweregrad** der Erkrankung bestimmen das jeweilige Behandlungsziel.

Bei Neugeborenen ist das Ziel, die **Entstehung von Symptomen zu verhindern** und eine **altersgerechte Entwicklung** von Wachstum und Intelligenz **zu gewährleisten**.

Wenn die Diagnose erst später und nach dem Auftreten von Symptomen gestellt wird, so sind die Ziele, einerseits mögliche Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall oder Herzinfarkt) sowie andererseits auch eine Verschlechterung bereits bestehender Symptome zu verhindern.

Um diese klinischen Ziele zu erreichen, **zielen alle Behandlungsansätze darauf ab, den Homocysteinspiegel im Blut zu senken**.

Die Art der Behandlung der Homocystinurie ist weitgehend davon abhängig, ob der Homocysteinspiegel des Patienten auf die Behandlung mit Pyridoxin (Vitamin B6) anspricht. Entsprechend wird die Homocystinurie daher in zwei unterschiedliche Typen eingeteilt:

1. *Auf Pyridoxin ansprechende Homocystinurie (=Pyridoxin-responsiv)*
2. *Nicht auf Pyridoxin ansprechende Homocystinurie (=Pyridoxin non-responsiv)*

Unmittelbar nach Diagnosestellung werden alle Patienten mit Homocystinurie mit Pyridoxin behandelt, um herauszufinden, welcher der beiden Typen der Homocystinurie vorliegt (responsiv oder non-responsiv), bevor mit einer diätetischen Behandlung begonnen wird.

## 1. Pyridoxin-responsive Homocystinurie

Patienten, die auf Pyridoxin ansprechen (d.h. deren Homocysteinwerte unter einer Pyridoxin-Behandlung deutlich abfallen), werden mit Pyridoxin in hoher Dosierung behandelt. Nebenwirkungen dieser Therapie sind selten, dennoch kann jederzeit eine Konsultation des behandelnden Arztes erfolgen, sollten Unsicherheiten bzgl. der Verträglichkeit bestehen.

## 2. Pyridoxin non-responsive Homocystinurie

Für Patienten, deren Homocysteinspiegel nicht auf die Behandlung mit Pyridoxin anspricht, sind weitere Behandlungsoptionen erforderlich. Der Behandlungsplan wird individuell für den Patienten festgelegt und immer wieder überprüft, um das bestmögliche Ergebnis für jeden Patienten zu erreichen.

Ein Patient wird daher entweder mit mehreren oder mit allen der folgenden Behandlungsoptionen therapiert.

**A) Methioninarme Diät:** Eine methioninarme Diät wird häufig zur Behandlung der Pyridoxin non-responsiven Homocystinurie angewandt, um die hohen Homocysteinspiegel im Körper zu senken. Diese spezielle Diät wird von einem Arzt in enger Absprache mit einem Diätberater verordnet. Die diätetische Behandlung wird regelmäßig überprüft („Monitoring“) und entsprechend den Konzentrationen von Homocystein und Methionin im Blut individuell angepasst. Es gibt drei verschiedene Bestandteile der Diät:

i) Vermeiden von Nahrungsmitteln mit einem hohem Eiweißgehalt wie Fleisch, Eier etc. Da Methionin aber eine essentielle (d.h. lebenswichtige) Aminosäure ist, sind geringe Mengen von natürlichem Eiweiß (und damit Methionin) für ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung notwendig. Die erforderlichen Mengen an natürlichem Eiweiß werden für jeden Patienten individuell ermittelt.

ii) Methioninfreie Eiweißergänzung (z.B. als Getränk). Ein spezielles Getränk enthält alle wichtigen Aminosäuren mit Ausnahme von Methionin (welches zu erhöhtem Homocystein führt). Da die geringen Mengen an natürlichem Eiweiß im Rahmen der Spezialdiät nicht ausreichen, um unseren täglichen Bedarf an Eiweiß zu erfüllen, stellt dieses Getränk in Form von synthetischem Eiweiß einen sehr wichtigen Bestandteil der Diätbehandlung dar, da es den Körper mit allen notwendigen Aminosäuren versorgt (außer der schädlichen Aminosäure Methionin). Eine zusätzliche Zufuhr von Cystein kann ebenfalls erforderlich sein, da die Konzentrationen von Cystein bei Patienten mit Homocystinurie oft zu niedrig ist.

iii) Eiweißarme oder -freie Nahrungsmittel, einschließlich Obst, Gemüse und im Handel erhältliche eiweißarme Produkte wie z.B. Mehl, Brot, Nudeln, Milch usw. Diese sogenannten „Lebensmittel mit freier Verfügbarkeit“ können ohne Einschränkung verzehrt werden.

**B) Ergänzung mit Vitamin B6 (Pyridoxin), Folsäure und Vitamin B12:** Ziel der Ergänzung mit diesen Vitaminen und Co-Faktoren (Vitamin B6, B12 und Folsäure) ist es, die Enzymaktivitäten im Methioninstoffwechsel zu unterstützen (siehe Abbildung 2). Die Ergänzung erfolgt üblicherweise oral, d.h. über den Mund. Allerdings kann für die Verabreichung von Vitamin B12 auch eine Spritze (in den Muskel oder unter die Haut) notwendig sein.

**C) Betain** ist ein natürlich vorkommender Nahrungsbestandteil, der für verschiedene Enzymaktivitäten im Körper von Bedeutung ist. Betain aktiviert einen weiteren Stoffwechselweg (auch „Recycling-Weg“ genannt) und hilft so, die Homocysteinkonzentration weiter zu vermindern, indem das Homocystein wieder in Methionin zurückverwandelt wird.

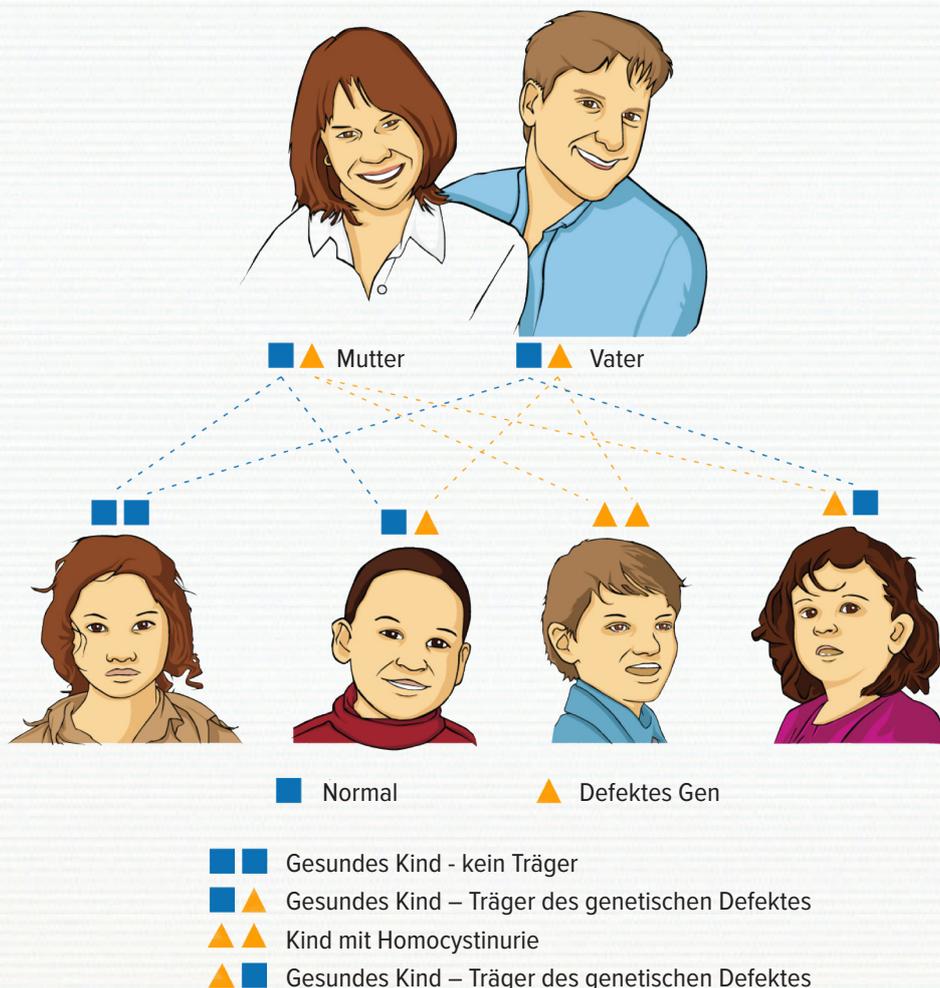
**Es ist sehr wichtig, dass Sie die Medikamente genau so einnehmen, wie Sie Ihnen von Ihrem behandelnden Arzt verschrieben worden sind.**

# Warum habe ich / hat mein Kind diese Krankheit?

Die klassische Homocystinurie ist eine **genetisch bedingte Erbkrankheit**. Das bedeutet, dass das Entstehen der Erkrankung durch die Weitergabe von Genen verursacht wird und nicht durch Ereignisse während der Schwangerschaft. Genetische Störungen sind immer **angeboren** und folgen verschiedenen Vererbungsmustern. Das **Vererbungsmuster** der Homocystinurie wird **autosomal rezessiv** genannt. Dies bedeutet, dass **beide Elternteile** das defekte Gen an das Kind weitergeben und so beim Kind die Erkrankung durch das Zusammenkommen der zwei defekten Gene entsteht. Daher bezeichnet man Vater und Mutter auch als **Träger**.

„Träger“ sind Personen, die sowohl ein normales CBS-Gen, als auch ein defektes CBS-Gen in sich tragen. Träger sind gesund und zeigen normalerweise keine Symptome der Krankheit. Wenn beide Elternteile Träger sind, besteht bei jeder Schwangerschaft die 25%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind eine Homocystinurie haben wird. Es besteht außerdem die 50%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind ein Träger wird, genau wie die Eltern und zudem auch eine 25%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind zwei gesunde Gene erbt. Die folgende Abbildung soll dies verdeutlichen:

Abbildung 3:



# Wie sieht die Zukunft meines Kindes aus?

Wie zuvor beschrieben ist die Art und Weise, wie sich Homocystinurie präsentieren kann, sehr unterschiedlich. Es handelt sich jedoch stets um eine **lebenslange Erkrankung**, die entsprechend eine **lebenslange Behandlung**, lebenslanges regelmäßiges **Monitoring** der Behandlung sowie auch regelmäßige Vorstellungen im **spezialisierten Behandlungszentrum** erfordert.

Bei Neugeborenen, die zeitnah nach der Geburt diagnostiziert und behandelt werden, ist das Langzeitergebnis sehr vielversprechend. Unter optimaler Stoffwechseleinstellung sind nur minimale Komplikationen zu erwarten. **Eine gute (d.h. dauerhafte und effiziente) Kontrolle der Stoffwechsellage im Jugend- und Erwachsenenalter** ist die beste Voraussetzung für ein normales und gesundes Leben.

Bei einigen Patienten wird die Krankheit erst später in der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter diagnostiziert, so dass es oftmals bereits zum Auftreten von Symptomen wie **Lernschwierigkeiten** oder **Augenauffälligkeiten** gekommen ist. Auch für diese Patienten ist die Behandlung (d.h. Kontrolle der Homocysteinkonzentration im Körper) von enormer Bedeutung, um ein Vorschreiten bereits vorhandener Symptome zu verhindern und um weiteren Komplikationen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt vorzubeugen.

Mittlerweile gibt es viele Erwachsene, die als Neugeborene vor über 30 Jahren diagnostiziert wurden und heute ein normales Leben führen, eine eigene Familie gründen, studieren oder eine Ausbildung machen und allen möglichen Berufen nachgehen.

Ihr Arzt kann eventuell den Kontakt mit anderen betroffenen Familien herstellen, wenn Sie dies wünschen.

## Schwangerschaft

Wenn möglich, sollten alle Schwangerschaften geplant und bereits vor der Empfängnis mit dem behandelnden Spezialisten abgesprochen werden.

Während Ihrer Schwangerschaft werden Sie sowohl von Ihrem behandelnden Stoffwechsellagen Spezialisten als auch von Ihrem Frauenarzt betreut. Dadurch wird sichergestellt, dass während der Schwangerschaft sowohl Mutter als auch Kind bestens versorgt sind. Die Intensität der Überwachung wird während der Schwangerschaft erhöht werden. Möglicherweise wird auch die Ernährung und/oder die medikamentöse Behandlung angepasst.

Eine schlechte Stoffwechseleinstellung während der Schwangerschaft erhöht das Risiko von Komplikationen, insbesondere einer Fehlgeburt und Thrombose. Daher ist die Kontrolle der Homocysteinkonzentration im Blut besonders wichtig. Blutverdünnende Medikamente können

(in Absprache mit einem Hämatologen) notwendig sein, um das Risiko einer Thrombose während der Schwangerschaft und bis zu 10 Wochen danach zu reduzieren.

Bei korrekter Durchführung der verordneten Therapie können mögliche Komplikationen in der Regel vermieden werden. In diesem Fall kann man von einem guten Verlauf für Mutter und Kind ausgehen. Zahlreiche Schwangerschaften und Geburten von Patientinnen mit Homocystinurie sind bereits erfolgreich verlaufen.

Patientinnen, die die Pille nehmen, sollten sich mit Ihrem Arzt beraten, da das durch die Homocystinurie bedingte erhöhte Risiko für eine Thrombose durch die Einnahme von Verhütungsmitteln noch gesteigert werden kann.

## Langzeitverlauf bei Patienten mit Homocystinurie

Patienten, bei denen die Krankheit durch das **Neugeborenen screening** oder anderweitig **frühzeitig diagnostiziert** wurde und die dadurch eine **frühe Behandlung** sowie deren regelmäßiges Monitoring erhalten haben, zeigen eine normale, altersgerechte Entwicklung und können i.d.R. ein **normales Leben** führen.

Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose **bereits Symptome hatten**, profitieren ebenfalls von der **Behandlung** inklusive regelmäßigem Monitoring, da das Voranschreiten bereits bestehender **Symptome aufgehalten** und die **Lebensqualität insgesamt verbessert werden kann**.

Sollten Sie Unterstützung bei der Durchführung Ihrer Behandlung oder der Ihres Kindes benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

## Reisen

Bei Reisen gibt es für Patienten mit Homocystinurie normalerweise keine besonderen Einschränkungen. Es ist jedoch sinnvoll, entsprechende **Vorsichtsmaßnahmen** zu treffen, wenn man eine längere Reise oder einen Auslandsaufenthalt plant.

Sie sollten überprüfen, ob Ihr **Reiseziel** über geeignete **medizinische Einrichtungen** verfügt, falls Sie dort krank werden.

Es ist absolut notwendig, dass Sie Ihre **diätetische und medikamentöse Behandlung** auf der Reise weiterführen und sicherstellen, dass Sie für die Dauer der Reise einen **ausreichenden Vorrat** der entsprechenden Medikamente und Nahrungsmittel bei sich haben.

Sollten Sie einen Langstreckenflug planen, besprechen Sie sich bitte vorher mit Ihrem Arzt für eventuell **zusätzliche Vorkehrungen** bezüglich Thrombose. So sollten Sie z.B. sicherstellen, dass Sie während des Fluges ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, Kompressionsstrümpfe tragen (in der Apotheke erhältlich), sich ausreichend bewegen und jegliche sedierende Mittel (wie z.B. Schlaftabletten oder Alkohol) vermeiden.

Sie sollten allgemeine Informationen bezüglich Ihrer Erkrankung bei sich haben, da Homocystinurie eine **seltene Erkrankung** ist, der viele Ärzte noch nicht begegnet sind. Diese Informationen können Sie bei Ihrem Behandlungszentrum erhalten. Sollten längere Auslandsaufenthalte geplant sein, kann Ihr Behandlungsteam Ihnen einen Arzt vor Ort empfehlen, der sich bei Bedarf um Ihre Gesundheit kümmern kann.

## Glossar

**Aminosäuren:** kleinste Bausteine der Eiweiße

**Neugeborenenenscreening (NGS):** Ein Bluttest, der in den ersten Lebenstagen des Kindes durchgeführt wird und verschiedene genetische/metabolische Störungen erkennt. In einigen Ländern wird im NGS auch auf Pyridoxin non-responsive Homocystinurie untersucht.

**Enzym:** körpereigene Eiweiße, die den Ablauf von chemischen Reaktionen im Körper begünstigen

**Co-Faktor:** eine natürlich vorkommende Substanz (Vitamin), die ein Enzym benötigt, um arbeiten zu können

**Oral:** über den Mund

**Methionin:** eine Aminosäure, die im Körper zu Homocystein umgewandelt wird

**Homocystein:** die Aminosäure, die bei der Homocystinurie im Körper erhöht ist

**Cystathionin beta Synthase (CBS):** das Enzym, das bei der Homocystinurie nicht richtig funktioniert.

**'Gute metabolische Kontrolle':** bedeutet, dass sich der Homocysteinspiegel im Blut im angestrebten Bereich befindet und somit das Auftreten von Komplikationen vermindert wird.





Weitere Informationen und Kontakte mit Patientenorganisationen finden Sie unter:

[www.e-hod.org](http://www.e-hod.org)

[www.climb.org.uk](http://www.climb.org.uk)

[www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org)

Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung oder zu einem anderen Aspekt der Homocystinurie haben, wenden Sie sich bitte an Ihr klinisches Behandlungszentrum (Ärzte, Diätassistenten, Psychologen, Sozialarbeiter etc.).

Diese Broschüre geht aus dem Projekt E-HOD hervor, das von der Europäischen Union im Rahmen des Gesundheitsprogrammes subventioniert wird.

Weitere Informationen dazu finden Sie unter:

[http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm)

E-HOD möchte Dr. Sufin Yap seinen besonderen Dank aussprechen für Ihren Beitrag zum Originaltext dieser Broschüre.