

Klassieke homocystinurie

Een gids voor ouders, patiënten en families



www.e-hod.org

Introductie

U of uw kind heeft de diagnose **homocystinurie** gekregen
(ook wel 'klassieke homocystinurie' genoemd).

In het begin is alle informatie over aandoeningen zoals homocystinurie moeilijk te begrijpen, zeker in een tijd waarin u natuurlijk erg bezorgd bent en plotseling heel veel informatie krijgt.

Deze brochure kunt u in uw eigen tijd, op uw gemak lezen en stoppen wanneer u dat wilt.

Noteer daarna alle belangrijke vragen die u aan de **specialist, verpleegkundige,**
of **diëtist** wilt stellen

Inhoud

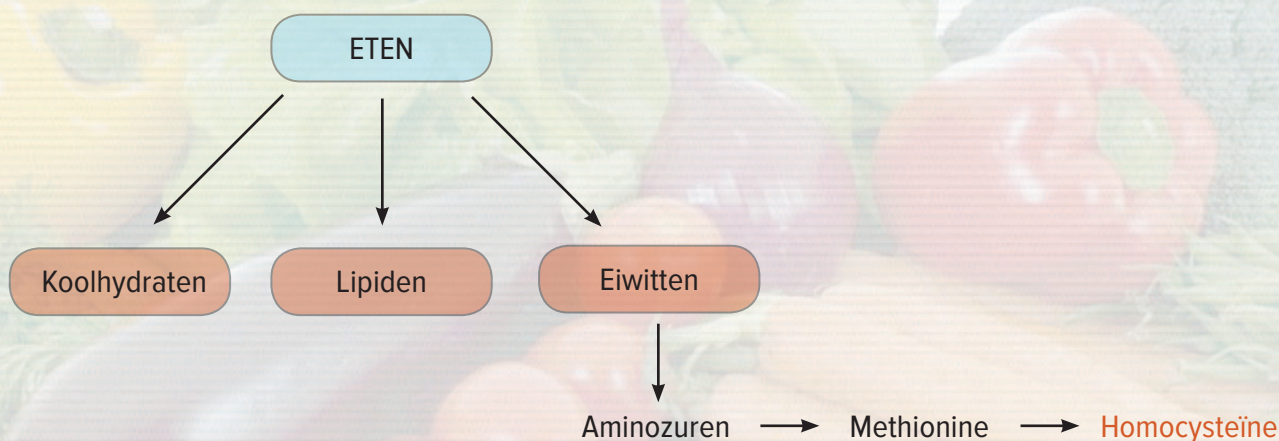
p. 4	Hoe het lichaam met eiwitten omgaat?
p. 5	Methionine en homocysteïne afbraak
p. 6	Homocystinurie
p. 6	Wat zijn de symptomen?
p. 7	Behandeling
p. 9	Waarom heb ik of heeft mijn kind deze aandoening?
p. 10	Wat brengt de toekomst voor mijn kind?
p. 10	Zwangerschap
p. 11	Resultaat op de lange termijn voor patiënten met homocystinurie die worden behandeld
p. 11	Reizen
p. 12	Woordenlijst

Hoe het lichaam met eiwitten omgaat?

Eiwitrijk voedsel zijn **eieren, melk, vis, vlees, kaas, brood**, enz. Tijdens de vertering worden eiwitten afgebroken tot kleinere stoffen of **„bouwstenen“** om in het bloed te worden getransporteerd en te worden gebruikt voor groei en weefselherstel.

Wat begon als een biefstuk, of een glas melk zal nu worden afgebroken tot 20 afzonderlijke bouwstenen die bekend staan als **„aminozuren“**. Deze aminozuren gaan door de bloedbaan en worden naar de cellen gebracht waar ze nodig zijn. Eén van deze aminozuren wordt **methionine** genoemd.

Als er meer methionine is dan het lichaam nodig heeft, dan wordt het teveel aan methionine afgebroken. Homocysteïne wordt gevormd tijdens de afbraak van methionine.



Figuur I: Het gegeten voedsel wordt opgesplitst in verschillende componenten.

Methionine en homocysteïne afbraak

De afbraak van methionine is ingewikkeld.

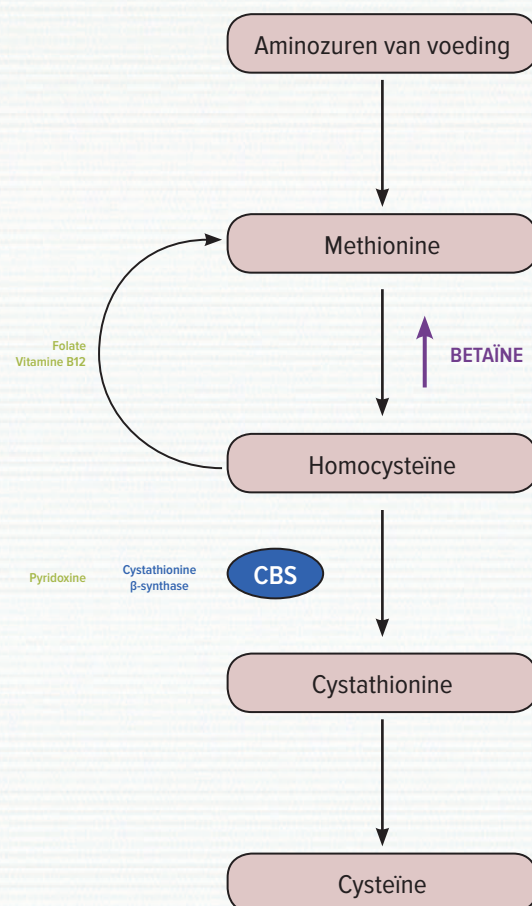
Homocysteïne wordt gevormd tijdens de afbraak van **methionine**; het wordt dan ofwel verder afgebroken tot een onschadelijke stof **cystathionine** genaamd, of het wordt weer gerecycled tot **methionine**.

Enzymen zijn de hulpstoffen die chemische reacties in het lichaam mogelijk maken.

Voor de omzetting van **homocysteïne** naar **cystathionine** is een enzym dat **cystathionine beta synthase (CBS)** wordt genoemd nodig.

Om efficiënt te werken heeft dit enzym **vitamine B6 (pyridoxine)** nodig.

Als het CBS enzym niet efficiënt werkt, zal er een **ophoping van homocysteïne** (en ook van methionine) in het lichaam zijn. Het is de **ophoping van homocysteïne** die gezondheidsproblemen veroorzaakt en leidt tot de ziekte die **homocystinurie** wordt genoemd.



Figuur II: Methionine metabolisme

Homocystinurie

'Homocystinurie' betekent de aanwezigheid van Homocysteïne in de urine. Dit treedt op wanneer de homocysteïne bloedwaardes hoog zijn. Er zijn verschillende types van homocystinurie die door verschillende fouten in het methionine metabolisme worden veroorzaakt. De klassieke Homocystinurie verwijst naar het type waarin CBS (Cystathionine B-synthase) niet werkt (zie figuur 2).

Wat zijn de symptomen?

De symptomen variëren van persoon tot persoon en kunnen zich op verschillende leeftijden voordoen. Baby's die met homocystinurie worden geboren zien er bij de geboorte over het algemeen normaal uit. In verschillende landen wordt homocystinurie ontdekt doordat het in de hielprik voor pasgeborenen wordt onderzocht.

Homocystinurie veroorzaakt een groot aantal symptomen die zich vanaf de eerste maanden kunnen ontwikkelen. De meest voorkomende symptomen tasten vooral vier organen in het lichaam aan: Het oog, de hersenen, de botten en de bloedvaten. De meest voorkomende symptomen van het oog zijn ernstige bijziendheid (myopie), dislocatie van de lens (Ectopia Lentis) en glaucoom. Oogsymptomen zijn vaak de eerste tekenen van de aandoeningen en kunnen de onderliggende diagnose aan het licht brengen.

Homocystinurie kan ook leiden tot een vertraagde ontwikkeling en leerproblemen en bij onbehandelde oudere patiënten zijn ook psychiatrische problemen gemeld. Zeer hoge homocysteïne waardes verhogen de kans op bloedstolsels en daarom kunnen ook jongeren met homocystinurie trombose ontwikkelen, die kan zorgen voor een beroerte, een hartaanval of verstopping van een ader. Voor wat betreft het skelet, valt het op dat onbehandelde patiënten vaak groter zijn dan gemiddeld en lange armen en benen hebben. Vroege osteoporose (botontkalking) wordt bij sommige patiënten, mannen en vrouwen, ook als symptoom gezien.

Het is belangrijk te weten dat een vroege behandeling veel van deze symptomen kan voorkomen of kan voorkomen dat de symptomen, die tijdens de diagnose aanwezig zijn, erger worden.

De bovenstaande lijst is niet volledig. Patiënten met homocystinurie kunnen breed uiteenlopende symptomen ontwikkelen en niet alle patiënten ontwikkelen dezelfde symptomen.

Behandeling

Doelstelling van de behandeling

De leeftijd waarop homocystinurie wordt gediagnosticeerd en de ernst van de aandoening zijn bepalend voor de verschillende behandeldoelen.

Bij pasgeboren baby's die gediagnosticeerd zijn met homocystinurie is het doel om symptomen te voorkomen en om voor een normaal verloop van de groei en intelligentie te zorgen.

Wanneer de diagnose later in het leven is vastgesteld, wanneer sommige symptomen zich al hebben ontwikkeld, wordt er gestreefd naar het voorkomen van verdere complicaties. Zoals een beroerte of een hartinfarct. Verder wordt de behandeling ingezet ervoor te zorgen dat symptomen die aanwezig zijn, niet erger worden.

Om dit te bereiken zijn alle behandelopties erop gericht de homocysteïnewaardes in het bloed te verlagen.

De behandeling van homocystinurie hangt grotendeels af van de vraag of het homocysteïnegehalte van de individuele patiënt, reageert op een pyridoxine (vitamine B6) behandeling.

Homocystinurie wordt vaak onderverdeeld in 2 types:

1. *Pyridoxine responsieve homocystinurie.*
2. *Pyridoxine niet-responsieve homocystinurie.*

Bij de diagnose krijgen alle nieuwe patiënten met homocystinurie, voordat ze starten met een dieetbehandeling, een proefbehandeling met pyridoxine om vast te stellen of ze positief reageren op pyridoxine.

I. Pyridoxine responsieve homocystinurie

Voor personen die pyridoxine responsief blijken te zijn (d.w.z. hun homocysteïnewaardes dalen dramatisch met een pyridoxine behandeling) zal een hoge doses pyridoxine (vitamine B6) het belangrijkste onderdeel van de behandeling zijn. Bijwerkingen zijn zeldzaam, maar als u zich zorgen maakt kunt u uw arts raadplegen.

2. Pyridoxine niet-responsieve homocystinurie

Voor patiënten bij wie de homocysteïnespiegel niet omlaag gaat wanneer ze worden behandeld met alleen pyridoxine zullen aanvullende behandelopties nodig zijn. Een behandelplan wordt voor elke patiënt, samen met een arts die gespecialiseerd is in deze ziekte, afgesproken om de symptomen zoveel mogelijk te beperken, met behoud van de kwaliteit van leven.

Een patiënt kan dus sommige of alle behandelingen van de onderstaande lijst krijgen.

A) Methionine beperkt dieet: Een methionine beperkt dieet om de hoge homocysteïnewaardes te verminderen wordt vaak gebruikt bij de behandeling van pyridoxine niet-responsieve homocystinurie. Dit specifieke dieet wordt voorgeschreven door een specialist in samenwerking met een diëtist en zal regelmatig worden gecontroleerd en worden aangepast, afhankelijk van de bloedspiegels van homocysteïne en methionine. Het dieet bestaat uit 3 onderdelen:

- i) Vermijding van eiwitrijke voedingsmiddelen zoals vlees, eieren enz. Maar omdat methionine een essentieel aminozuur is, zijn kleine hoeveelheden natuurlijk voorkomende eiwitten noodzakelijk voor een normale groei en ontwikkeling. De hoeveelheid eiwit die nodig is wordt op het gewicht en de leeftijd van de patiënt afgestemd.
- ii) Methionine-vrije, eiwit-vervangende, poeders (die aangemaakt met water kunnen worden ingenomen) – Een speciaal samengesteld mengsel met alle aminozuren behalve degene die homocysteïne – methionine verhogen. Omdat de kleine hoeveelheid natuurlijke eiwitten in het dieet niet voldoende zijn om aan de dagelijkse behoefte van het lichaam aan eiwit te voldoen, is mengsel (synthetisch eiwit) een belangrijk onderdeel van het dieet. Het voorziet het lichaam van alle essentiële aminozuren, behalve de ‘schadelijke’. Cysteïne supplementen kunnen ook nodig zijn omdat dit aminozuur vaak laag is bij mensen met homocystinurie.
- iii) Eiwitvrije voeding of voeding met een laag eiwitgehalte, waaronder fruit, groente en commercieel beschikbare producten met een laag eiwitgehalte bijv. meel/brood/pasta/melk enz. kunnen zonder beperking worden geconsumeerd.

B) Vitamine supplementen met pyridoxine, foliumzuur en vitamine B12: Het doel van het toevoegen van deze vitamines of cofactoren (pyridoxine, foliumzuur en vitamine B12) is het optimaliseren van de enzymactiviteit van het methionine metabolisme, aangezien de betrokken enzymen deze vitamines nodig hebben om efficiënt te werken. (Zie figuur 2). Deze supplementen worden meestal oraal toegediend, hoewel B12 injecties met tussenpozen nodig kunnen zijn.

C) Betaïne is een natuurlijk voorkomende voedingsstof die een andere enzymatische route activeert (soms wordt het een recycle route genoemd) en de homocysteïnewaardes verminderd door het terug te veranderen in methionine.

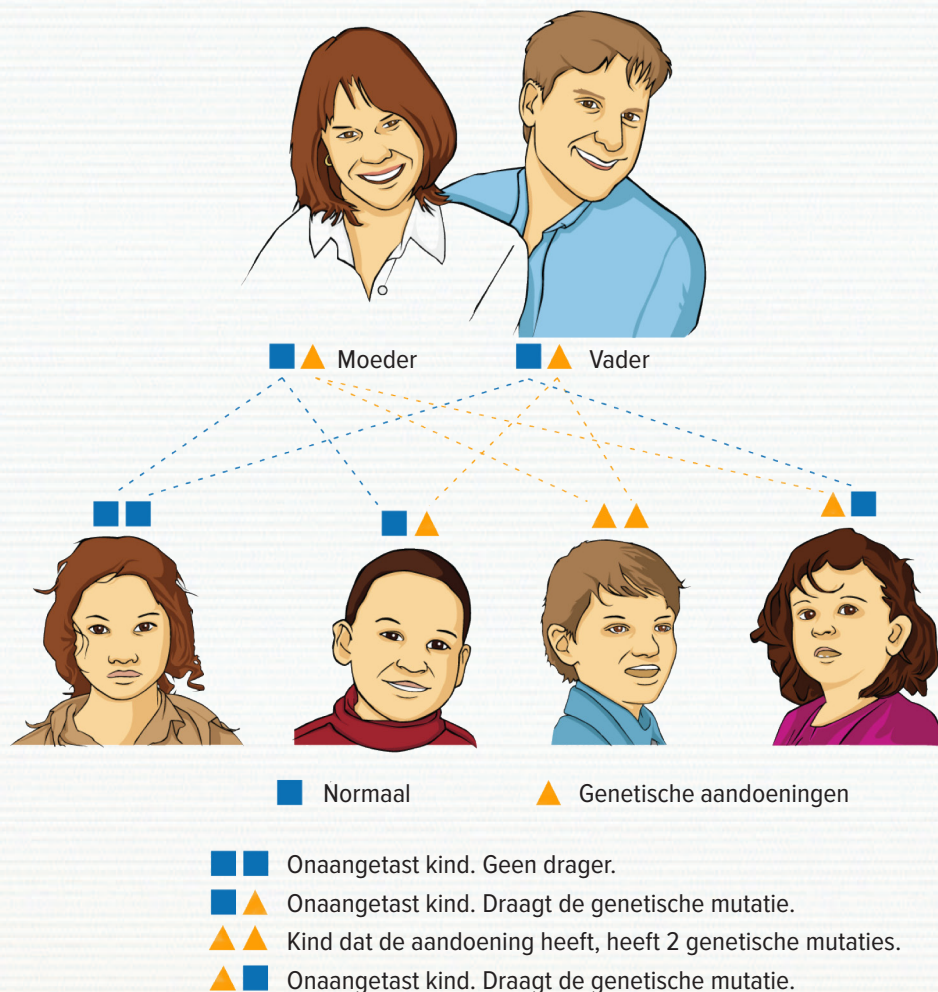
Het is zeer belangrijk alle medicijnen volgens voorschrift ingenomen worden.

Waarom heb ik, of heeft mijn kind, deze aandoening?

Klassieke homocystinurie is een **genetische aandoening**. Dit betekent dat het wordt doorgegeven via de genen en niet wordt veroorzaakt door iets dat zich tijdens de zwangerschap of het leven heeft voorgedaan (virus, infectie etc.). Genetische aandoeningen zijn erfelijk en er zijn verschillende overervingspatronen. Het patroon van overerving bij homocystinurie heet **autosomaal recessief** hetgeen **betekent dat van beide ouders** de helft van een gendefect wordt geërfd. Met andere woorden, **beide ouders zijn dragers** van homocystinurie en zelf gezond, omdat ze een nog wel functionerend gen hebben. De patiënt heeft van beide ouders een niet functionerend gen gekregen.

Mensen die een normaal CBS-gen en een gemuteerd CBS-gen dragen worden **'dragere'** genoemd. Dragere zijn gezond en hebben normaal geen symptomen van de aandoening. Wanneer beide ouders drager zijn, hebben ze bij iedere zwangerschap een kans van 1 op 4 (25%) dat het geboren kind homocystinurie heeft. Er is ook een kans van 1 op 2 (50%) dat de baby een drager is, net als de ouders, en een kans van 1 op 4 (25%) dat de baby twee normale genen heeft geërfd.

Figuur III:



Wat brengt de toekomst voor mijn kind?

Zoals eerder beschreven: hoe homocystinurie zich uit is zeer variabel. Het is echter een blijvende aandoening die **levenslange behandeling**, controle en bezoeken aan **gespecialiseerde ziekenhuizen vereist**.

Voor pasgeborenen die snel na de geboorte zijn gediagnosticeerd en behandeld is het resultaat op lange termijn uitstekend, waarbij minimale complicaties worden verwacht als het metabolisme optimaal wordt gecontroleerd. **Consistente goede controle van het metabolisme** in de adolescentie en volwassenheid zorgt voor de meeste kans op een normaal gezond leven.

Bij sommige mensen is de aandoening pas laat in de kindertijd of in de vroege volwassenheid gediagnosticeerd, dus kunnen er zich al problemen hebben voorgedaan, zoals **leerproblemen** en **oogproblemen**. Om te voorkomen dat de reeds aanwezige symptomen erger worden en om andere complicaties zoals een beroerte te voorkomen, is het bij deze personen even belangrijk om de homocysteïnewaarden te beheersen.

Er zijn over de laatste 30 jaar even veel volwassenen, die zijn gediagnosticeerd met homocystinurie, als pasgeborenen, die een normaal leven leiden, een eigen gezin stichten, deelnemen aan vervolgonderwijs en in allerlei beroepssectoren werken.

Uw arts kan u in contact brengen met andere getroffen families als u dat wenst.

Zwangerschap

Als u Homocystinurie heeft en zwanger kunt/wilt worden: Waar mogelijk moeten alle zwangerschappen in samenwerking met uw specialist worden gepland. Er kan als voor de conceptie advies worden ingewonnen.

Tijdens de zwangerschap, zal de zorg worden verdeeld tussen de **specialist** en het **verloskundig team**. Dit zorgt ervoor dat zowel moeder als baby tijdens de zwangerschap van maximale ondersteuning worden voorzien. U zult waarschijnlijk vaker worden gecontroleerd en een deel van de behandeling, misschien een dieet of medicatie, kan worden gewijzigd.

Matige controle van bloedwaarden tijdens de zwangerschap, **verhogen** het risico op complicaties, met name een miskraam en trombose. Daarom is de controle van de homocysteïnewaarden zeer belangrijk. **Bloedverdunners** kunnen worden voorgeschreven (in samenwerking met een hematoloog) om tijdens de zwangerschap en tot 10 weken daarna de kans op trombose te verlagen.

Maar door zich te houden aan de voorgeschreven behandelingen, kunnen mogelijke complicaties meestal worden voorkomen en kan er voor zowel moeder als kind een positief resultaat worden verwacht. Er zijn vele succesvolle zwangerschappen en geboortes gemeld.

Vrouwen aan de pil moeten advies vragen aan hun arts als zij zijn gediagnosticeerd met homocystinurie, omdat door het nemen van anticonceptiemiddelen het risico op trombose kan worden verhoogd bij deze ziekte.

Resultaat op de lange termijn voor patiënten die worden behandeld

Patiënten die bij de **screening** voor pasgeborenen zijn **gediagnosticeerd** of heel vroeg in de kindertijd en **vroeg zijn behandeld** met een goede biochemische controle, leiden een **normaal leven**.

Voor degene die **al symptomen vertoonden ten tijde** van de diagnose, heeft een **behandeling** met een goede biochemische controle aangetoond dat verdere **escalatie** van symptomen **wordt gestopt** en de **kwaliteit van leven wordt verbeterd**.

Mocht u extra hulp nodig hebben bij het volgen van de behandelvoorschriften, dan kunt u hulp vragen aan uw arts.

Reizen

Reizen mag geen belemmering zijn voor iemand met homocystinurie, maar het is verstandig om **voorzorgsmaatregelen** te nemen bij het plannen van een lange reis of als u naar het buitenland gaat.

Het is verstandig om te controleren of uw op uw bestemming **redelijke medische faciliteiten** beschikbaar zijn, mocht u ziek worden wanneer u weg bent.

Het is absoluut noodzakelijk om uw **dieet** en **medicatie** voort te zetten wanneer u op reis bent en om ervoor te zorgen dat u een **voldoende voorraad** medicijnen heeft gedurende uw reis.

Als er een lange afstandsvlucht moet worden gepland, bespreek dan met uw arts of er extra voorzorgsmaatregelen getroffen moeten worden om **trombose te voorkomen** – zoals ervoor zorgen dat u tijdens de vlucht genoeg vocht inneemt, het dragen van steunkousen (verkrijgbaar bij de apotheek), het mobiel blijven en het vermijden van kalmerende middelen (zoals slaaptabellen of alcohol).

U zou wat informatie over uw ziekte mee kunnen nemen aangezien homocystinurie een **zeldzame aandoening** is en veel artsen hier nooit eerder mee te maken hebben gehad. Dit kan worden verstrekt door uw medisch team. Voor langere periodes in het buitenland, kan uw medisch team een plaatselijke arts voordragen die uw zorg kan coördineren.

Woordenlijst

Aminozuren: de bouwstenen van eiwitten.

Screening bij pasgeborenen: een bloedonderzoek dat bij baby's in de eerste paar dagen na de geboorte wordt gedaan om verschillende genetische/metabole stoornissen op te sporen. Sommige landen hebben pyridoxine niet-responsieve homocystinurie in deze screening opgenomen.

Enzym: een eiwit in het lichaam waardoor de chemische reacties sneller verlopen.

Co-factor: een natuurlijk voorkomende samenstelling (een vitamine) dat een enzym nodig heeft om goed te werken.

Oraal: door de mond.

Kinderarts: een arts die specifiek kinderen behandelt

Methionine: een aminozuur dat in het lichaam wordt omgezet in homocysteïne

Homocysteïne: het aminozuur dat bij homocystinurie is verhoogd

Cystathionine beta synthase (CBS): het enzym waarbij homocystinurie een gebrek aan is

Goede controle van het metabolisme: als de homocysteïnewaarden binnen het gewenste bereik worden gehandhaafd om zo complicaties te minimaliseren

Notities

[illegible]



Voor meer informatie en contact met patiëntenorganisaties:

www.e-hod.org

www.climb.org.uk

www.rarediseases.org

www.stofwisselingsziekten.nl

Als u vragen over uw behandeling heeft, of over enig ander aspect van homocystinurie, neem dan contact op met uw specialist, verpleegkundig specialist, of diëtist.

Deze folder komt voort uit het project E-HOD dat gefinancierd is door European Union.

Voor meer informatie:

http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

E-HOD wil graag een speciale dank uitbrengen aan Dr. Sufin Yap voor haar bijdrage aan de oorspronkelijke tekst van deze brochure.