

Hyperhomocysteinemie: achtergrond, diagnostiek en behandeling

M. den HEIJER¹ en H. J. BLOM²

Hyperhomocysteinemie is een afwijking in de methionine stofwisseling, waarbij er sprake is van verhoogde homocysteïne-concentraties in het bloed. De laatste jaren is er een toenemend aantal ziektebeelden in verband gebracht met hyperhomocysteinemie zoals arterieel vaatlijden, veneuze trombose en diverse obstetrische ziekten. Daarnaast is er sprake van een conceptuele verandering. Waar aanvankelijk de term 'hyperhomocysteinemie' synoniem was met heterozygote cystathionine synthase deficiëntie, is zij nu veel meer een beschrijvende term voor een verhoogde homocysteïne-concentratie door welke oorzaak dan ook. Dit heeft gevolgen voor de wijze van diagnostiek en behandeling.

Zolang echter niet bekend is of behandeling van hyperhomocysteinemie leidt tot preventie van vaatlijden of trombose lijkt het verstandig om in het algemeen terughoudend te zijn in de diagnostiek. Wil men diagnostiek doen naar hyperhomocysteinemie, dan heeft de methionine-belastingstest vooralsnog de voorkeur boven de bepaling van alleen de nuchtere homocysteïne-concentratie.

Als er sprake is van een afwijkende homocysteïne-concentratie, nuchter of na methionine belasting, dan kan men de patiënt het voordeel van de twijfel geven en een vitamine-supplement voorschrijven, waarbij foliumzuur de voorkeur verdient (mits een vitamine B12-deficiëntie is uitgesloten), eventueel in combinatie met vitamine B6.

Trefwoorden: hyperhomocysteinemie, homocystinurie, diagnostiek, behandeling

Hart- en vaatziekten bepalen een belangrijk deel van morbiditeit en mortaliteit in de westerse wereld. De laatste decennia zijn diverse factoren beschreven die leiden tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Naast een aantal leefstijlfactoren zoals roken en geringe lichaamsbeweging spelen een aantal stofwisselingsafwijkingen een rol waarvan hypercholesterolemie en diabetes mellitis de bekendste zijn.

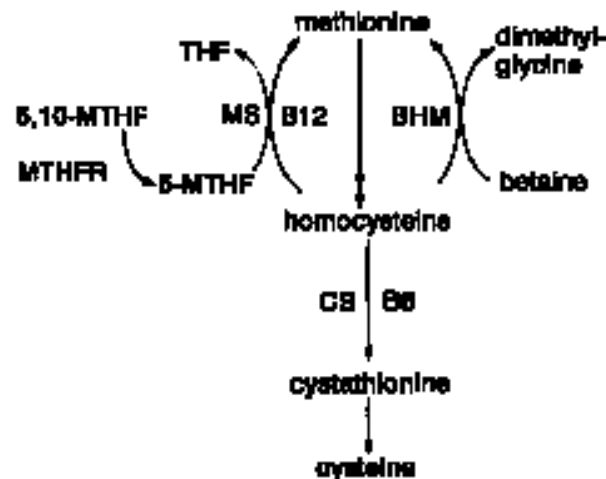
De laatste tien jaar komen steeds meer gegevens beschikbaar dat ook hyperhomocysteinemie een rol speelt in het ontstaan van hart- en vaatziekten (1,2). Recent is beschreven dat het ook een rol speelt bij ve-

neuze trombose (3,4). Daarnaast is er een associatie gevonden met enkele obstetrische afwijkingen (5,6). In dit artikel beperken wij ons tot vaatlijden en trombose. Naast een toenemend inzicht in de relatie met verschillende ziektebeelden, is het concept van hyperhomocysteinemie de laatste jaren ook zelf aan veranderingen onderhevig, die consequenties hebben voor diagnostiek en behandeling.

Achtergrond

Homocystinurie

De geschiedenis van het begrip 'hyperhomocysteinemie' begint bij de ontdekking van de klassieke homozygote homocystinurie. Dit ziektebeeld werd in 1962 voor het eerst ontdekt bij kinderen met mentale retardatie en een sterk verhoogde uitscheiding van homocysteïne (een dubbelsulfide van homocysteïne) in de urine (1). Later bleek dat patiënten met soortgelijke verhoogde homocysteïne uitscheiding vaak al op jonge leeftijd (20-30 jaar) ernstige vormen van trombose doormaakten zowel veneus als arterieel (7). Andere klinische kenmerken van deze zeldzame en ernstige autosomaal recessief overervende stofwisselingsziekte kunnen zijn een luxatie van de ooglenzen (ectopia len-



Figuur 1. Methionine metabolisme. Homocysteïne is een aminozuur dat wordt gevormd uit methionine. In het lichaam kan homocysteïne worden omgezet in cystathionine door het enzym cystathionine synthase (CS) met als co-enzym vitamine B6. Homocysteïne kan ook geremethyleerd worden tot methionine onder invloed van het enzym methionine synthase (MS) met als co-enzym vitamine B12. Foliumzuur speelt hierbij een rol als 5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF) dat door het enzym methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR) wordt gevormd uit 5,10-methyleentetrahydrofolaat (5,10-MTHF). Homocysteïne kan ook geremethyleerd worden door het enzym betaine-homocysteïne methyltransferase (BHM).

Afdeling Hematologie, Ziekenhuis Leyenburg 's-Gravenhage¹ en Laboratorium voor Kindergeneeskunde en Neurologie, Academisch Ziekenhuis St Radboud Nijmegen²

Naar een voordracht tijdens het 47e congres NVKC, april 1995

Correspondentie: Dr. M. den Heijer, Ziekenhuis Leyenburg, Afdeling Hematologie, Postbus 40551, 2504 LN Den Haag. Ingekomen: 12.10.95

tis), een Marfanöide uiterlijk en mentale retardatie (7). Biochemisch bleek de stofwisselingsstoornis te berusten op een niet of nauwelijks werkzaam enzym in het methionine-metabolisme nl. het enzym cystathionine- β -synthase (CS, zie figuur 1) (8). Dit enzym zorgt voor de afbraak van homocysteïne; bij onwerkzaamheid is er sprake van een sterke ophoping van homocysteïne.

De ouders van patiënten met CS-deficiëntie, de zogenaamde obli-gaat heterozygoten, hadden wel een verminderde enzymactiviteit (gemeten in gekweekte fibroblasten) maar geen verhoogde uitscheiding van homocysteïne in de urine en vaak ook geen verhoogde nuchtere homocysteïne-concentratie in het bloed. Na een orale methionine-belasting bleek bij hen de homocysteïne-concentratie wel hoger op te lopen dan bij controle personen, zij het dat er ook hier een overlapping bestond met controle personen. Zo is de methionine-belastingstest ontstaan als diagnostische test voor heterozygote CS-deficiëntie, die terminologisch gelijkgeschakeld werd met heterozygote homocystinurie (9,10).

Wat de behandeling betreft, was al snel duidelijk dat de homocysteïne uitscheiding bij de klassieke homocystinurie kon worden verminderd door toediening van vitamine B6 (11), dat in de vorm van pyridoxaalfosfaat dient als co-enzym voor het CS-enzym (vitamine B6 dosering tot 1 gram per dag). Deze behandeling veroorzaakte een daling van het aantal trombotische complicaties bij homozygote homocystinurie-patiënten (8).

Heterozygote homocystinurie

In de 70er jaren ontstond bij de onderzoekers Wilcken en Wilcken de volgende briljante gedachte (12). Gegeven dat (ernstige) homocystinurie leidt tot vaatlijden op zeer jonge leeftijd, komt (milde) homocystinurie dan ook vaker voor bij patiënten met vaatlijden op jonge leeftijd? Zij vergeleken een aantal patiënten met vroegtijdige atherosclerose en een aantal controle personen door middel van de methionine-belastingstest, en vonden een verhoogde frequentie van afwijkende belastingstesten (geïnterpreteerd als heterozygote homocystinurie) bij de patiënten. Dit onderzoek is later door velen herhaald, met globaal dezelfde resultaten. Op deze wijze is het concept ontstaan van heterozygote homocystinurie, gedefinieerd als afwijkende belastingstest, als een risicofactor voor vroegtijdige atherosclerose. Deze interpretatie werd nog versterkt door een tweetal studies die een verlaagde CS-activiteit rapporteerden bij vaatlijders met een afwijkende methionine-belastingstest (10,13). Omdat de homozygote vorm met zeer hoge doseringen vitamine B6 (500-1000 mg/dag) werd behandeld, werd ook de heterozygote vorm behandeld met vitamine B6 in hoge dosering (250mg/dag).

Conceptuele verandering

Een aantal recente bevindingen maken aanpassing van het bovengenoemd concept noodzakelijk.

- In tegenstelling tot eerdere rapportages bleek de enzym-activiteit van het CS-enzym in patiënten met vaatlijden normaal te zijn (boven de range van de obli-gaat heterozygoten) (14). De enzymactiviteiten

van de eerste gepubliceerde studies zijn in één laboratorium in Manchester gemeten, en bleken later in andere laboratoria niet te reproduceren.

Daarnaast kon niet worden aangetoond dat obli-gaat heterozygoten een verhoogde incidentie hebben van vaatlijden (15).

- Een toenemend aantal studies laat zien dat ook het nuchter homocysteïne een risicofactor is voor vaatlijden (4,16). Dit pleit tegen een belangrijke plaats voor CS-deficiëntie, daar deze met name wordt gekenmerkt door afwijkende homocysteïne-concentraties na methionine-belasting bij veelal normale nuchtere waarden.
- Naast afbraak in de transsulferering (waarin het CS-enzym een belangrijke rol speelt) kan homocysteïne geremethyleerd worden tot methionine. De hierbij betrokken enzymen zijn afhankelijk van vitamine B12 en foliumzuur. Zeer recent bleek dat een mutatie in het methyleentetrahydrofolaatreductase in homozygote vorm een veel voorkomende oorzaak is van milde hyperhomocysteinemie (14,17).
- Niet alleen suppletie met vitamine B6 maar met name ook van foliumzuur leidt tot verlaging van het homocysteïne (18), wat er voor pleit dat de remethylering een belangrijke rol speelt bij milde hyperhomocysteinemie.

Hyperhomocysteinemie

Vanwege de bovenstaande ontwikkelingen verdient het de voorkeur te spreken van hyperhomocysteinemie als verzamelterm. Een verhoogd homocysteïne kan verband houden met voedingsfactoren (lage foliumzuur-, vitamine B6 of B12-inname, hoog eiwitgehalte van de voeding), erfelijke factoren (erfelijk bepaalde opname- of omzettingsafwijkingen) en andere factoren (nierfunctie, ziekten met hoge celturnover zoals kanker of psoriasis, gebruik van medicijnen). Of al deze vormen van hyperhomocysteinemie leiden tot eenzelfde risico voor vaatlijden is op dit moment niet bekend. Wel is bekend dat hyperhomocysteinemie in het algemeen een risicofactor is voor zowel arterieel vaatlijden als veneuze trombose.

Diagnostiek en behandeling in de praktijk

Hoewel er een toenemend bewijs is voor een epidemiologisch verband tussen hyperhomocysteinemie en vaatlijden en trombose, blijft het onduidelijk of er sprake is van een directe causale relatie. De gegevens over een mogelijk pathofysiologisch mechanisme zijn niet erg consistent (19). Evenmin is bekend of homocysteïneverlaging door middel van vitamine suppletie bij patiënten met milde hyperhomocysteinemie leidt tot preventie van vaatlijden of trombose. Dit maakt het moeilijk de plaats te bepalen van diagnostiek en behandeling van hyperhomocysteinemie in de klinische praktijk (20,21,22).

De belangrijkste vragen zijn:

1. Wie moeten we onderzoeken op hyperhomocysteinemie?
2. Op welke wijze?
3. Moeten we behandelen?
4. Wanneer moeten we behandelen?
5. Hoe moeten we behandelen?

Wie moeten we onderzoeken op hyperhomocysteinemie?

Onderzoek naar hyperhomocysteinemie kan in principe worden gedaan bij drie categorieën mensen:

- bij patiënten met vaatlijden (CVA, perifeer vaatlijden of myocardinfarct) of trombose (longembolie of diepe veneuze trombose)
- bij familieleden van patiënten met hyperhomocysteinemie of
- in de algemene bevolking als screening op risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

Bij de eerste categorie is het onderzoek gericht op secundaire preventie; bij de tweede en derde categorie is het gericht op primaire preventie. Zolang niet vaststaat dat behandeling van hyperhomocysteinemie klinisch effect heeft, lijkt het ons goed om diagnostiek naar hyperhomocysteinemie te beperken tot patiënten met vaatlijden of trombose. Familie-onderzoek is in het algemeen niet aangewezen, hoewel eventueel uitzonderingen gemaakt kunnen worden als er sprake is van sterk familiair bepaald vaatlijden of trombose en een sterk afwijkende homocysteïne concentratie bij de indexpatiënt. Onderzoek naar hyperhomocysteinemie in het kader van een algemene screening op risicofactoren voor hart- en vaatziekten lijkt ons voorbarig.

Binnen de categorie 'patiënten met vaatlijden of trombose' zouden we onderzoek naar hyperhomocysteinemie willen beperken tot patiënten waarbij geen andere, evidente oorzaak voor vaatlijden of trombose gevonden wordt. Het is overigens de vraag of de neiging om onderzoek naar hyperhomocysteinemie met name uit te voeren bij jonge patiënten, gegrond is. Uit recent onderzoek blijkt het risico op diepe veneuze trombose ten gevolge van hyperhomocysteinemie juist toe te nemen met de leeftijd (ongepubliceerde bevinding).

Op welke wijze?

Op dit moment is het onduidelijk of een nuchter verhoogd homocysteïne een andere betekenis heeft dan een verhoogd homocysteïne na een (onfysiologische) methionine-belasting. Wel zijn er mensen die nuchter een normale concentratie hebben, maar na belasting een afwijkende verhoging hebben en andersom. Zowel de nuchtere homocysteïne-concentratie als de concentratie na belasting blijken een risicofactor voor vaatlijden en trombose. Bij een terughoudend aanvraagbeleid past een optimale diagnostiek en heeft een methionine-belastingtest de voorkeur.

Moeten we behandelen?

Het is de vraag of bij het ontbreken van de resultaten van klinische interventie-studies al een advies gegeven kan worden om patiënten met milde hyperhomocysteinemie te behandelen met vitamines. Gelet op de reeds gangbare praktijk en de positieve resultaten bij ernstige (homozygote) homocystinurie, lijkt het verantwoord om patiënten met milde hyperhomocysteinemie het voordeel van de twijfel te geven en te behandelen met vitamines. Deze aanbeveling hangt uiteraard ook samen met het milde karakter van de therapie (21,22).

Wanneer moeten we behandelen?

De vraag bij welke homocysteïne-waarde er vita-

mine-suppletie voorgeschreven kan worden is in het licht van het bovenstaande moeilijk precies te beantwoorden. Meerdere studies laten zien dat er sprake is van een toenemend relatief risico bij een toenemende homocysteïne-concentratie. In dit opzicht lijkt hyperhomocysteinemie vergelijkbaar met hypercholesterolemie, in die zin dat de grootste (potentiele) gezondheidswinst op bevolkingsniveau is te verkrijgen bij marginaal afwijkende waarde. In de individuele behandeling is de meeste winst te halen bij de sterk afwijkende homocysteïne waarden, en het lijkt ons - bij het ontbreken van de resultaten van klinische interventie studies - het beste om vitamine-suppletie te beperken tot deze groep patiënten. Een nuchtere homocysteïne-concentratie boven de 18 mmol/l of een homocysteïne-concentratie boven de 58 mmol/l na methionine-belasting zou als grenswaarde kunnen fungeren voor het starten van vitamine suppletie (4).

Hoe moeten we behandelen?

Wat betreft de therapie, verdient het de voorkeur om te beginnen met foliumzuur in een dosis van 5 mg per dag, nadat een vitamine B12 deficiëntie is uitgesloten. Eventueel kan dit gecombineerd worden met vitamine B6 50-100 mg per dag. Hogere doseringen vitamine B6 kunnen neuropathie veroorzaken (23,24) en zijn daarom bij milde hyperhomocysteinemie niet aan te bevelen. Na 12 weken kan worden gecontroleerd of er sprake is van een normalisatie van de homocysteïne-concentratie. Bij een evidente homocysteïne-verlaging kan vermindering van de vitamine-dosering overwogen worden.

Gezien de onzekerheid van een positief klinisch effect, is er reden te meer om de keus voor of tegen het slikken van vitamine-tabletten met de patiënt te bespreken. Het spreekt voor zich dat de attitude van de patiënt ten aanzien van het gebruik van voedingssupplementen een belangrijke rol in de beslissing zal spelen.

Conclusie

De relatie tussen milde hyperhomocysteinemie en vaatlijden en trombose is een veelbelovend veld van onderzoek. Twee belangrijke vragen blijven echter nog onbeantwoord:

- wat is de pathofysiologische relatie tussen hyperhomocysteinemie en vaatlijden en/of trombose
- leidt verlaging van de homocysteïne concentratie door middel van vitamine suppletie tot preventie van vaatlijden en/of trombose.

In afwachting van de beantwoording van deze vragen, is het moeilijk om de plaats van het onderzoek naar hyperhomocysteinemie in de klinische praktijk te bepalen. Vooralnog adviseren we om het onderzoek te beperken tot patiënten met vaatlijden of trombose waarbij geen andere, evidente oorzaak wordt gevonden. De methionine-belastingstest heeft dan de voorkeur boven een enkele nuchtere homocysteïne-meting. Indien er een afwijkende waarde gevonden wordt kan foliumzuursuppletie voorgeschreven worden na uitsluiten van een vitamine B12 deficiëntie, eventueel in combinatie met vitamine B6.

Mocht blijken uit interventie-studies dat vitamine-

suppletie inderdaad leidt tot een vermindering van vaatlijden bij mensen met hyperhomocysteinemie, dan zal dit ingrijpende gevolgen hebben voor de diagnostiek en behandeling van hyperhomocysteinemie. In dat geval verdient het waarschijnlijk de voorkeur om bij veel mensen een eenmalige homocysteïne-meting te doen en reeds bij marginale homocysteïne verhoging vitamine suppletie te adviseren. Ook valt dan primaire interventie te overwegen door middel van screening in risicogroepen.

Literatuur

1. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma Homocysteine and Cardiovascular Disease. In: Francis RB, Jr., ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc., 1993: 183-236.
2. Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993; 71: 337-359.
3. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080-1083.
4. Heijer M den, Blom HJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, Bos GMJ. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345: 882-885.
5. Steegers-Theunissen RPM, Boers GH, Trijbels FJ, Eskes TKAB. Neural tube defects and derangement of homocysteine metabolism (Letter). *N Engl J Med* 1991; 324: 199-200.
6. Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CM, Borm GF, Steegers Theunissen RPM and Eskes TKAB. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-825.
7. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
8. Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science* 1964; 143: 1443-1445.
9. Fowler B, Sardharwalla IB, Robins AJ. The detection of heterozygotes for homocystinuria by oral loading with L-methionine. *Biochem J* 1971; 122: 23P-24P.
10. Boers GHJ, Trijbels AGH, Fowler FJM, Bakkeren JAJM, Schonderwaldt HC, Kleijer WJ, Kloppenborg PWC. Heterozygosity for homocystinuria in peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 709-715.
11. Barber GW, Spaeth GL. Pyridoxine therapy in homocystinuria. *Lancet* 1967; i: 337.
12. Wilcken DE and Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57: 1079-1082
13. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
14. Engbertsen AMT, Franken DG, Boers GHJ, Stevens EMB, Trijbels FJM, Blom HJ. Thermolabile 5,10-Methylene-tetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 142-150.
15. Mudd SH, Havlik R, Levy HL, McKusick VA, M. Feinleib. A Study of Cardiovascular Risk in Heterozygotes for Homocystinuria. *Am J Hum Genet* 1981; 33: 883-893.
16. Stamfer MJ, Malinow MR, Willet WC et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881.
17. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GHJ, Heijer M den, Kluytmans LAJ, Heuvel LP van den, Rozen R. Identification of a candidate genetic risk factor for cardiovascular disease: A common mutation at the methylenetetrahydrofolate reductase locus. *Nature Genetics* 1995; 10: 111-113.
18. Griend R van der, Loon D van, Duran M, Meuwissen OJATH. Correction of mild hyperhomocysteinemia in patients with premature arterial vascular disease and their family members (abstract). *Neth J Med* 1994; 44: A71-A72.
19. Blom HJ, Molen EF van der. Pathobiochemical implications of hyperhomocysteinemia. *Fibrinolysis* 1994; 8(Suppl 2): 86-87.
20. Heijer M den, Bos GMJ, Gerrits WBJ, Blom HJ. Will a decrease of blood homocysteine by vitamin supplementation reduce the risk for vascular disease? *Fibrinolysis* 1994; 8(Suppl 2): 91-92
21. Stampfer MJ, Willett WC. Homocysteine and Marginal Vitamin Deficiency - The Importance of Adequate Vitamin Intake. *JAMA* 1993; 270: 2726-2727.
22. Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995; 328-329.
23. Parry GJ, Bredensen DE. Sensory neuropathy with low dose pyridoxine. *Neurology* 1985; 35: 1466-1468.
24. Schaumburg H, Kaplan J, Windebanke A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown MJ. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 1983; 309: 445-448.

Summary

Hyperhomocysteinemia: background, diagnosis and treatment. Heijer M den and Blom HJ. Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21: 37-40.

Hyperhomocysteinemia is a disorder of the methionine metabolism, which is accompanied by elevated blood homocysteine levels. An increasing number of diseases - such as atherosclerosis, thrombosis and obstetric complications - is found to be associated with hyperhomocysteinemia.

Over the last years, also the concept of 'hyperhomocysteinemia' itself has been changed. Hyperhomocysteinemia is nowadays not synonymous with heterozygous cystathionine synthase deficiency anymore, but it is a summary term of an elevated homocysteine level due to any cause. This conceptual change leads to changes in diagnosis and treatment. Because there are no data on clinical trials in the field of hyperhomocysteinemia we recommend to perform a methionine loading test only in patients with vascular disease or thrombosis, without other known causes. In the case of hyperhomocysteinemia one can give the patient the benefit of the doubt and prescribe a vitamin supplement. First choice therapy might be folic acid (after exclusion of vitamin B12 deficiency) whether or not in combination with vitamin B6.

Key-words: hyperhomocysteinemia, homocystinuria, diagnosis, treatment.