

Homocistinurija u odraslih bolesnika - važnost ranog prepoznavanja u dječjoj i adolescentnoj dobi

Diana Muačević-Katanec¹, Ana Merkler², Ksenija Fumić²,
Ivo Barić³, † Marijan Merkler¹, Željko Reiner¹

Klasična homocistinurija je aminoacidopatija prvi put opisana 1962. godine. Nastaje kao posljedica nemogućnosti razgradnje i povećane koncentracije aminokiseline homocisteina u cirkulaciji. Do povećane koncentracije homocisteina u plazmi/serumu i urinu mogu dovesti različiti nasljedni metabolički poremećaji kao i neka stečena stanja. Od nasljednih metaboličkih poremećaja koji dovode do homocisteinemije i homocistinurije najučestalija je autosomno recesivna bolest klasična homocistinurija (McKusick 236200) uzrokovana nedostatkom enzima cistationin beta-sintaze (CBS; EC 4.2.1.22). Ako se ne počne pravodobno liječiti, bolest može dovesti do ozbiljnih komplikacija koje se manifestiraju promjenama na središnjem živčanom sustavu, očima, kostima i krvnim žilama, a poglavito u vidu tromboembolijskih procesa. Novorođenački probir, koji bi prethodio procesu liječenja, ne provodi se u mnogim zemljama, pa tako niti u Republici Hrvatskoj. S postavljanjem dijagnoze u kasnijoj životnoj dobi značajno se kasni zbog nedovoljne osjetljivosti liječnika na postojanje ove bolesti te njenom povezanošću s čitavom lepezom kliničkih simptoma. Bolesnici se dugo upućuju raznim specijalistima koji se posvećuju liječenju pojedinih kliničkih manifestacija, uglavnom bez rezultata. Bez liječenja osnovne bolesti promjene stalno napreduju. Poseban dijagnostički problem su bolesnici s nedostatkom CBS-a u kojih karakteristična vanjska klinička obilježja nisu prisutna. Homocistein je samo intermitentno povišen, i to u situacijama kad ne uzimaju piridoksin, a najčešće su tromboembolijski događaji jedina manifestacija bolesti. Na osnovi vlastitih iskustava prikazanih u ovom radu, kao i podataka iz dostupne literature, možemo zaključiti da je u bolesnika dječje, adolescentske ili odrasle dobi s visokom ili brzoprogredirajućom miopijom, subluksacijom leća, marfanoidnim izgledom i/ili tromboembolijskim incidentom potrebno izmjeriti koncentraciju homocisteina u plazmi te provesti obiteljski probir.

Ključne riječi: homocistinurija; cistationin beta-sintaza; zakašnjela dijagnoza; novorođenački probir

UVOD

Homocistinurija je skupina nasljednih metaboličkih poremećaja obilježena nakupljanjem homocisteina u plazmi i povećanim lučenjem homocist(e)ina u urinu. Do povećane koncentracije homocisteina u plazmi, osim različitih nasljednih metaboličkih poremećaja na razini enzima i kofaktora uključenih u ciklus metionina (remetilacije ili transsulfuracije) (Slika 1), mogu dovesti i razna stečena stanja (kronični alkoholizam, ovisnost o nikotinu, visoki unos kofeina, bubrežna insuficijencija, nedovoljan unos vitamina B₁₂ i folne kiseline). Umjereno povišena koncentracija homocisteina

često se može naći i u bolesnika sa šećernom bolešću, psorijazom, hipotireozom, tumorima i u bolesnika s bubrež-

¹ Zavod za bolesti metabolizma Klinike za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

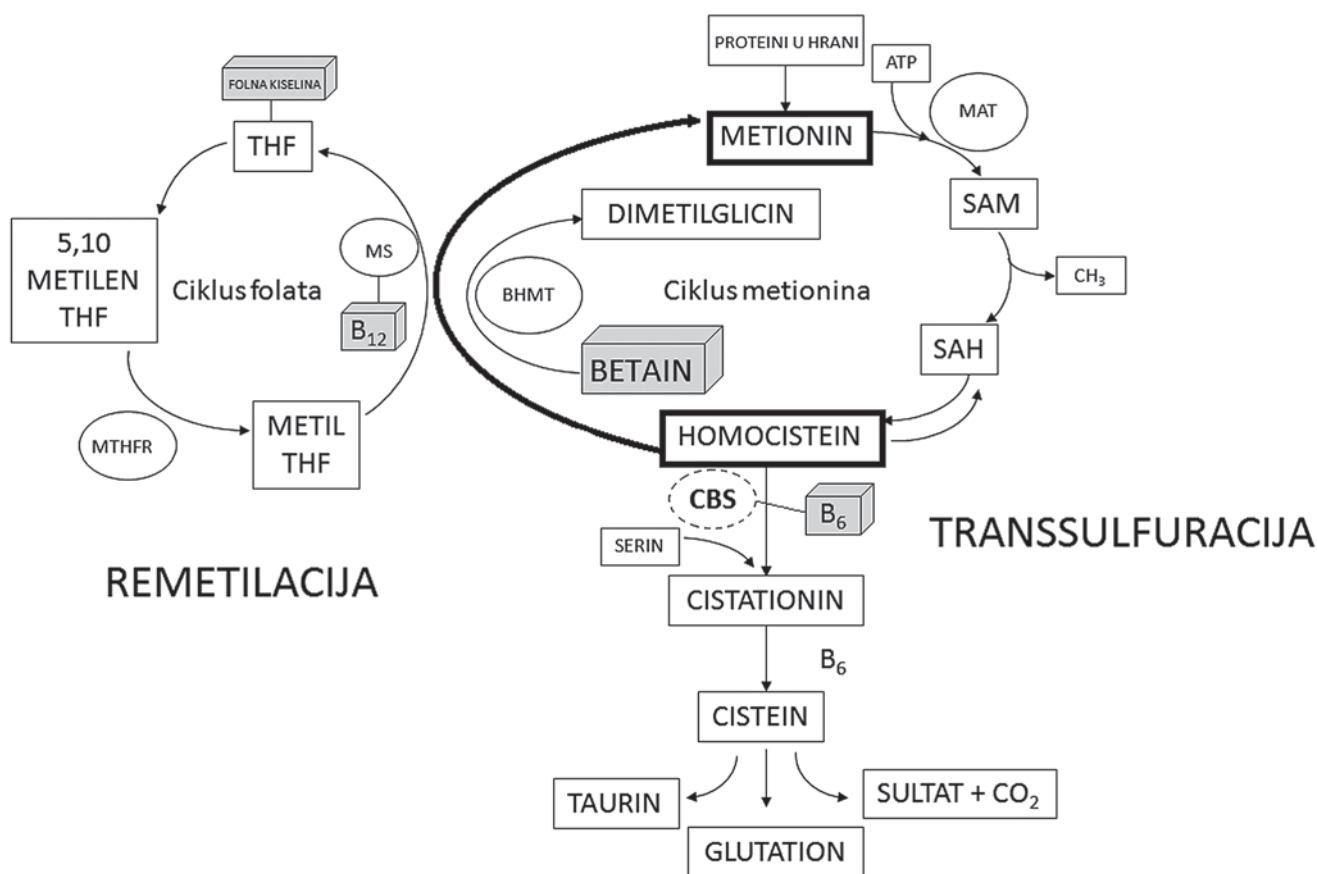
² Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

³ Specijalistički zavod za bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: dmuacevi@mef.hr

Primljeno/Received: 3. 1. 2014., Prihvaćeno/Accepted: 4. 9. 2014.



SLIKA 1. Metabolizam homocisteina

nom insuficijencijom. Poznat je utjecaj nekih lijekova na povećanje homocisteina u plazmi (metotrexat, fenitoin, karbamazepin, teoflin i dr.) (1).

Dakle, termin "homocistinurija" poglavito označava biokemijsku abnormalnost, a ne daje preciznu informaciju o bolesti koja se nalazi u podlozi biokemijskog poremećaja (2).

Poremećaji u metabolizmu metionina

Klasična homocistinurija je kao biokemijski poremećaj prvi put opisana u ljudi 1962. godine (3). Od nasljednih metaboličkih poremećaja koji dovode do homocistinemije i homocistinurije najučestalija je autosomno recesivna bolest klasična homocistinurija (McKusick 236200) uzrokovana nedostatkom enzima cistationin beta-sintaze (CBS).

Kliničke manifestacije bolesti najčešće su prisutne na nekoliko organskih sustava. Promjene se događaju na očima u vidu brzoprogridirajuće miopije i subluksacije leća. Česti su tromboembolijski procesi koji mogu zahvatiti arterije i vene u mozgu, plućima, bubrezima te koronarne arterije. Smatra se da bi za povećanu učestalost nastanka tromba u homocistinuriji mogla biti odgovorna dva mehanizma: prisutnost tzv. „ljepljivih“ trombocita u ovom metaboličkom poreme-

ćaju i direktan toksički učinak homocisteina i njegovih metabolita na oštećenje stanica endotela, čime se stvara predilekcijsko mjesto za ubrzano stvaranje tromba (6). Analizom podataka 629-ero bolesnika s homocistinurijom njih 158-ero doživjelo je ukupno 253 vaskularna incidenta (7, 8). Promjene na kostima manifestiraju se marfanoidnom građom i često osteoporozom. Promjene u središnjem živčanom sustavu također se često javljaju, a osim intelektualnih poteškoća, prva manifestacija bolesti može biti moždani udar. Nedostatak CBS-a klinički se može manifestirati u vidu jednostavnih konvulzija pa sve do generaliziranih i dugotrajnih toničko-kloničkih grčeva. Psihijatrijski simptomi kao što su anksioznost, depresija, opsesivno-kompulzivno ponašanje također mogu biti prisutni (5, 9, 10).

Do danas je identificirano više od 150 različitih mutacija gena CBS (11). Većina ovih mutacija su tzv. „privatne mutacije“ koje su opažene u samo jednoj ili najviše nekoliko obitelji, i to su najčešće tzv. *missense* mutacije ili mutacije zbog kojih je u polipeptidnom lancu jedna aminokiselina zamijenjena drugom.

Najčešća mutacija u bjelačkoj populaciji je p.I278T (c.833T>C), njena klinička manifestacija je relativno blaga i osjetljiva na vitamin B₆. Druga najčešća mutacija je p.G307S (c.919G>A)

koja se javlja kod bolesnika keltskog podrijetla, a manifestacija bolesti je teža i nije osjetljiva na vitamin B₆. U azijskoj populaciji najčešće mutacije su p.H65R i p.G116R (Japan) te c.844ins68 (Kina). Osim nedostatka enzima CBS, homocistinuriju mogu uzrokovati i nedostatak N(5,10)-metilentetrahidrofolat reduktaze i razne nepravilnosti u metabolizmu vitamina B₁₂ (12).

I u članova istih obitelji mogu se najučestalije (p.G307S, p.I278T), a i druge mutacije različito klinički očitovati kao posljedica varijabilnosti u ostalim dijelovima genoma, mutacija na homolognom alelu, epigenetskih i okolinskih činitelja (13).

PRIKAZ BOLESNIKA – VLASTITA ISKUSTVA

Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb poznato je ukupno petero bolesnika s klasičnom homocistinurijom. U dvoje bolesnika dijagnoza je postavljena u našem zavodu u već odrasloj dobi u sklopu rutinske obrade komorbiditeta (perforacija tankog crijeva i duboka venska tromboza desne noge u prvog, te moždani udar u drugog bolesnika), dok je troje bolesnika otprije bilo poznato liječnicima Klinike za pedijatriju. U Zavodu za bolesti metabolizma KBC Zagreb kontrolira se i liječi ukupno troje ovih bolesnika.

Bolesnik 1

Bolesnik B. D. rođen 1960. god., koji je u vrijeme prvog pregleda u hitnoj službi bio star 47 g. Javio se u hitnu kiruršku ambulantu zbog jakih grčevitih bolova u trbuhu i povraćanja. U kliničkom statusu bili su prisutni u cijelosti voluminoznija desna noga sa znacima duboke venske tromboze, marfanoidna građa, izrazita miopija te znakovi blagih intelektualnih poteškoća. Nativni Rtg abdomena kod dolaska nije pokazao patološki nalaz, dok je onaj na CT-u interpretiran

kao apsces u lijevom gornjem kvadrantu. S obzirom na kliničku sliku akutnog abdomena uz hipotenziju, tahikardiju, anemiju, leukocitozu i povišen C - reaktivni protein (CRP), kod bolesnika se pristupilo dijagnostičkoj laparoskopiji. Nađen je gnojni peritonitis uz fibrinske naslage te perforacija jejunuma na oko 60 cm distalno od Treitzovog ligamenta. Napravljena je resekcija oko 40 cm tankog crijeva i latero-lateralna anastomoza. Patohistološki je bila riječ o nespecifičnom akutnom jejunitisu nepoznate etiologije s granulocitnom infiltracijom, hemoragijom i nekrozom te upalnim stanicama na površini i u okolnom masnom tkivu. Tuberkuloza, aktinomikoza i tifus su klinički i histološki isključeni. Pošto su anamnestički isključeni najčešći uzroci perforacije tankog crijeva, zaključilo se da je posrijedi spontana perforacija (14).

U sklopu obrade duboke venske tromboze u ovog bolesnika izmjerena je značajno povišena koncentracija ukupnog homocisteina u serumu (231 μmol/L; referentni raspon <15) (Tablica 1). Analizom najčešćih urođenih čimbenika trombofilije isključene su mutacija p.R506Q (Leiden) za gen faktora V, mutacija FII20210A u genu za protrombin i mutacija c.677C>T gena za metilentetrahidrofolat-reduktazu (MTHFR). Također je isključen i PAI-1 4G/5G polimorfizam. Dijagnoza klasične homocistinurije potvrđena je na genskoj razini u KRAUSLAB-u, UCD, Fitzsimons, Molecular Genetics Laboratory, University of Colorado Denver, gdje je u ovog bolesnika utvrđena vrlo česta patogena mutacija p. I278T (15).

Kasnijom obradom, nakon postoperativnog potpunog oporavka, obavljena je ergometrija kojom je s velikom pouzdanošću isključena koronarna bolest, dok je colour doppler karotidnih i femoralnih arterija bio bez odstupanja za dob. Na denzitometriji lumbosakralne kralježnice našla se prosječna mineralna gustoća kosti za osteoporozu (L1-L4 T vrijednost – 2,5, no Z-vrijednost koja je prilagođena dobi je – 2,2, što je u rangu ostepenije; L4 pojedinačno T- vrijednost

TABLICA 1. Laboratorijski nalazi bolesnika B. D. r. 1960.god. s novootkrivenim deficitom CBS-a prije i poslije uvođenja terapije

Metaboliti	Referentna vrijednost	Prije terapije	Kontrola nakon 8 tj. liječenja s: Folacin 5mg Piridoksin 200 mg Cijanokobalamin 1000 γ	Kontrola nakon 12 tj. liječenja s: Folacin 5mg Piridoksin 200 mg Cijanokobalamin 1000 γ Uz dodatak betaina 2x3 g od 8.-12. tjedna
Ukupni homocistein (μmol/L)	<15	315	164	69
Metionin (μmol/L)	15 – 37	360	68	54
Homocistin (μmol/L)	0	75	14	0
B12	145 – 637	77	197	377
Folna kiselina (μmol/L)	7 – 39	11,4	>45,4	>45,4
Serin (μmol/L)	70 – 165	82	146	176
Cistin (μmol/L)	24 – 54	11	17	22

-3,2). Dezintometrija vrata lijeve bedrene kosti pokazala je urednu mineralnu gustoću kosti (T- vrijednost 0,6), dok je u području kuka ukupna T- vrijednost iznosila 0,9, što je također uredan nalaz.

Bolesnik 2

J. L. rođen 1959.god. bio je drugi bolesnik kojem je u našem zavodu utvrđena klasična homocistinurija. U vrijeme postavljanja dijagnoze bilo mu je 49 god. Nekoliko mjeseci prije javljanja u naš zavod bio je hospitaliziran u drugoj klinici zbog moždanog udara s posljedičnom slabošću desnih ekstremiteta i smetnjama govora. Tijekom hospitalizacije dolazi do potpune regresije neurološkog ispada. Magnet-skom rezonancijom mozga, obavljenoj tijekom hospitalizacije zbog moždanog udara, verificirano je više ishemijskih lezija. Tada su također utvrđene hiperlipidemija i arterijska hipertenzija te je uvedena antihipertenzivna i hipolipemička

terapija. Nakon preboljelog moždanog udara upućen je u Metabolički laboratorij naše ustanove kako bi se isključila ili eventualno utvrdila Fabryjeva bolest. Kako je aktivnost alfa-galaktosidaze bila u referentnom rasponu, izmjerena je i koncentracija homocisteina u plazmi, koja je bila značajno povišena (315 $\mu\text{mol/l}$, referentni raspon <15), nakon čega se obavila proširena obrada u Zavodu za bolesti metabolizma. Analizom aminokiselina u plazmi je izmjerena značajno povišena koncentracija metionina i homocistina uz sniženu koncentraciju cistina i koncentraciju serina na donjoj granici referentnog raspona (Tablica 2). Ovakvi nalazi upućivali su na klasičnu homocistinuriju. Dijagnoza nije potvrđena mjerenjem aktivnosti enzima ni genskom analizom.

U ovog bolesnika nisu uočeni znakovi intelektualnih poteškoća. Tijekom ergometrije bolesnik je bio bez stenokardije, a u EKG-u nije bilo znakova ishemijske miokarda ni aritmije, uz napomenu da nije postignuta submaksimalna frekvencija. Porast sistoličkog tlaka u naporu bio je uredan.

TABLICA 2. Laboratorijski nalazi bolesnika J. L. r. 1959. god. s novootkrivenim deficitom CBS-a prije i poslije uvođenja terapije

Metaboliti	Referentna vrijednost	Prije terapije	Kontrola nakon 8 tj. liječenja s: Folacin 5mg Piridoksin 200 mg Cijanokobalamin 1000 μg	Kontrola nakon 12 tj. liječenja s: Folacin 5mg Piridoksin 200 mg Cijanokobalamin 1000 μg uz dodatak betaina 2x3 g od 8.-12. tjedna
Ukupni homocistein ($\mu\text{mol/L}$)	<15	153	105	27,5
Metionin ($\mu\text{mol/L}$)	15 – 37	80	68	34
Homocistin ($\mu\text{mol/L}$)	0	60	14	0
B12	145 – 637	137	210	277
Folna kiselina ($\mu\text{mol/L}$)	7 – 39	44,4	$>55,4$	$>45,4$
Serin	70 – 165	74	89	127
Cistin	24 – 54	4	7	19

TABLICA 3. Laboratorijski nalazi bolesnice B. N. s u djetinjstvu potvrđenom dijagnozom manjka CBS-a prije i poslije uvođenja terapije

Metaboliti	Referentna vrijednost	Prije terapije	Kontrola nakon 4 tj. liječenja s: Folacin 5mg Piridoksin 200 mg Cijanokobalamin 1000 μg Betain 2x3 g
Ukupni homocistein ($\mu\text{mol/L}$)	<15	210	43
Metionin ($\mu\text{mol/L}$)	15 – 37	273	34
Homocistin ($\mu\text{mol/L}$)	0	85	0
B12	145 – 637	450	500
Folna kiselina ($\mu\text{mol/L}$)	7 – 39	44,4	$>45,4$
Serin	70 – 165	79	167
Cistin	24 – 54	6	20

Colour doppler karotidnih i femoralnih arterija bio je bez odstupanja za dob. Nalaz denzitometrije kralježnice pokazao je izraženu osteoporozu (T- vrijednost u području L1-L4 iznosi – 2,8). Na denzitometriji vrata lijeve bedrene kosti nađena je uredna mineralna gustoća kosti T- vrijednost 0,9; kuk ukupna T- vrijednost 0,9).

Bolesnik 3

B. N. rođena 1986.god. bolesnica je u koje je homocistinurija potvrđena mjerenjem aktivnosti CBS-a u fibroblastima u trećoj godini života (7). Oba brata boluju od iste bolesti. Dijagnoza homocistinurije uzrokovane nedostatkom CBS-a postavljena je na osnovi mjerenja aminokiselina u Baselu, Švicarska. Ova je analiza pokazala trajno povišenu koncentraciju metionina (158 – 658), povremeno tek mjerljiv homocistein, dok je cistein bio u tragu ili nemjerljiv (Tablica 3). U urinu je koncentracija metionina bila trajno povišena, dok je homocistin bio trajno prisutan. Aktivnost CBS-a u fibro-

blastima bila je odsutna s prisutnošću piridoksal-fosfata i bez njega (7). Do 13. godine bolesnica se redovito kontrolirala u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb. U tom razdoblju liječena je folnom kiselinom i vitaminom B₆. Pošto se piridoksin pokazao nedovoljno djelotvornim, preporučeno je i započeto liječenje betainom, no ubrzo majka više nije bila voljna dovesti nju i braću na kontrolne preglede pa je prestala podizati lijek.

Bolesnica je ostala trudna i prvi put rodila u dobi od 23 godine. Mjesec dana nakon porođaja, koji je protekao bez komplikacija, bolesnica je preboljela moždani udar. Hospitalizirana je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb. Otad ima slabije pamćenje i zaboravljiva je. U početku je imala i inkontinenciju mokraće, što se s vremenom normaliziralo. Nakon oporavka, očito motivirana majčinstvom, bolesnica se javlja u Zavod za bolesti metabolizma KBC-a Zagreb kako bi se redovito kontrolirala i primala terapiju. I u ove bolesnice ergometrijom je isključena sumnja na postojanje koronarne patologije. Transkranijalni doppler vertebrobazilarnog sliva kao i colour doppler karotidnih i femoralnih arterija bio je također bez odstupanja na dob. Nakon manje od godinu dana od početka liječenja u Zavodu za bolesti metabolizma bolesnica ponovo ostaje trudna, prestaje dolaziti i uzimati terapiju, a denzitometrija nije učinjena.

LIJEČENJE I TERAPIJSKI ODGOVOR

U svih bolesnika liječenje je započeto djetom sa smanjenim unosom metionina hranom te folnom kiselinom u dozi od 5 mg, piridoksinom (B₆) u dozi od 200 mg i cijanokobalaminom (B₁₂) 1000 γ tijekom osam tjedana. Piridoksin (B₆) kao kofaktor potiče povećanje preostale aktivnosti CBS-a (transulfuracija), dok su folna kiselina i cijanokobalamin (B₁₂) druga dva kofaktora koja potiču remetilaciju (Slika 1).

Niti u jednog bolesnika nije došlo do značajnog smanjenja koncentracije homocisteina nakon primjene ove terapije. Kako je bila riječ o bolesnicima koji su svi u skorij prošlosti imali tromboembolijski događaj, betain (Cystadane) je uveden bez daljnjeg povišenja doze vitamina B₆, što je dovelo do značajnog pada koncentracije homocisteina u serumu (Tablice 1, 2, 3). Betain (*N,N,N-trimetilglicin*) je donor metilnih skupina, koji uz betain-homocistein metiltransferazu (BHMT) potiče remetilaciju homocisteina u metionin (Slika 1).

Učestalost homocistinurije

Iako je klasična homocistinurija rijetka bolest te se prema populacijskim studijama diljem svijeta javlja u omjeru 1:344 000, ona se u literaturi navodi u širokom rasponu i obilježena je širokim regionalnim varijacijama. Incidencija je najviša u Kataru te iznosi 1:1800 (9, 16, 17).

Podatci za Norvešku koji potječu iz 2004. god. govore o očekivanoj prevalenciji 1: 6400 (13), dok je ona očekivana u Njemačkoj 1:17 800 (18), u Republici Češkoj 1: 40000 (19), a u Republici Irskoj 1: 65 000 (20). Visoka prevalencija CBS c.833T>C mutacije utvrđena je novorođenačkim skriningom u Danskoj, upućujući na incidenciju 1:20 500 (5). Molekularne epidemiološke studije pokazale su da se incidencija nedostatka CBS-a kreće oko 1:10 000 u različitim europskim populacijama (5). Uzevši u obzir navedene podatke (5, 13, 16-20, 21), može se pretpostaviti da je i broj nositelja mutacije koja dovodi do nedostatka enzima CBS-a kao i broj bolesnika s homocistinurijom u Republici Hrvatskoj veći od ukupno pet dijagnosticiranih.

Kasno postavljanje dijagnoze homocistinurije

Cuysberg i sur. u Sveučilišnoj bolnici u Nizozemskoj proveli su retrospektivnu studiju analizirajući medicinsku dokumentaciju svih bolesnika s dokazanom homocistinurijom u razdoblju od 1970.-1994. god., kojom su željeli identificirati uzroke vrlo kasnog postavljanja dijagnoze. Homocistinurija je utvrđena u 16 žena i 18 muškaraca u dobi od 1 - 61 g. (prosječna dob u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 24 god.). Unatoč učestalim očnim manifestacijama (nalaz subluksiranih leća koji je bio prisutan u ukupno 26-ero ili 76% bolesnika, a nalaz hipoplastičnog očnog živca s miopijom prisutan obično već od ranog djetinjstva), ozbiljnim vaskularnim i koštanim komplikacijama, komplikacijama vezanim za središnji živčani sustav te ponavljanim redovitim kontrolnim pregledima od liječnika raznih specijalnosti, medijan vremena od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze iznosio je 11 god. (0-43). Unatoč prisutnosti raznih kliničkih znakova, koji mogu biti dijelom kliničke slike homocistinurije, do kašnjenja u postavljanju dijagnoze dolazilo je jer je svaki od njih smatran zasebnom bolešću, a i nakon postavljanja dijagnoze homocistinurije često se nije provodio obiteljski probir (22).

Posebnu skupinu bolesnika u kojih se javljaju poteškoće u postavljanju dijagnoze čine osobe u kojih nisu prisutna za homocistinuriju tipična klinička obilježja. *Stabler i sur.* upozorili su na poteškoće koje se javljaju prilikom postavljanja dijagnoze homocistinurije ako je riječ o osobama s nedostatkom CBS-a, koje odgovaraju na liječenje vitaminom B₆, a u kojih nisu prisutne promjene na očima, koštanom sustavu ili središnjem živčanom sustavu (23). Oni su opisali slučaj obitelji u kojoj je više članova u dvije generacije imalo različite tromboembolijske događaje, a u kojih je koncentracija homocisteina u plazmi bila samo intermitentno povišena, dok su tijekom uzimanja čak i niskih doza piridoksina imali koncentraciju homocisteina, cistationina, metionina i cistina unutar referentnog raspona. Izostavljanje piridoksina iz liječenja dovelo je do pada vrijednosti cistationina i cistina

te do porasta vrijednosti homocisteina i metionina, dakle do pojave obrasca karakterističnog za oboljele od homocistinurije. Genetičkom analizom utvrdilo se da su članovi ove obitelji heterozigoti za mutacije p.G307S i p.P49L gena CBS (23).

Novorođenački programi probira

Trenutni programi probira na homocistinuriju, koji se baziraju na mjerenju metionina, često mogu predvidjeti inačice deficita CBS-a koje su osjetljive na piridoksin, pa zbog toga imaju visoku stopu lažno negativnih rezultata. Nove visokoosjetljive metode za određivanje mutacija, kao što je probir na najčešće mutacije u populaciji iz suhe kapi krvi, mogu biti korisne za identifikaciju djece s mutacijama što izazivaju i blage i teške tipove homocistinurije. Nedostatak tog pristupa je nedetektiranje onih slučajeva koje uzrokuju nepoznate ili rijetke mutacije u genu CBS.

Točan udio slučajeva koji nisu otkriveni novorođenačkim probirom na metionin nije poznat, ali se smatra da iznosi oko 20%, pa i do 50% kad su uzorci uzeti između 36. i 72. sata života. Lažno negativni rezultati se češće javljaju kad je krv uzorkovana ranije u životu novorođenčadi u odnosu na onu koja je uzorkovana kasnije (5.-7. dan života). I novorođenčad koja se hrani majčinim mlijekom može imati nižu koncentraciju metionina od one koja se hrani nadomjescima za majčino mlijeko. Sveukupno, mjerenje metionina nije adekvatna metoda za probir na klasičnu homocistinuriju (17). Nasuprot tome, osjetljivost nedavno u Tajvanu uvedenog neonatalnog probira na ukupni homocistein iz uzorka suhe kapi krvi doseže gotovo 100%, uključujući i uzorke koji su prikupljeni unutar prva tri dana života novorođenčeta (24). Optimalan pristup za detekciju homocistinurije još treba razraditi.

ZAKLJUČAK

Prirodan tijek neliječene homocistinurije uzrokovane nedostatkom CBS-a u većini slučajeva praćen je razvojem kroničnih komplikacija na očima, središnjem živčanom sustavu i kostima te povećanim rizikom od nastanka tromboembolijskih incidenata. Do ovih komplikacija dolazi zbog kašnjenja s dijagnozom i s primjenom jednostavne a učinkovite terapije. Na osnovi navedenog možemo zaključiti da je u svakog bolesnika sa subluksacijom leća, miopijom, intelektualnim poteškoćama različitog stupnja, marfanoidnim izgledom te tromboembolijskim incidentima potrebno izmjeriti koncentraciju ukupnog homocisteina u plazmi.

Koncentraciju homocisteina u plazmi potrebno je izmjeriti i u osoba koje nemaju za bolest karakteristična vanjska obilježja, ali su se tromboembolijski incidenti dogodili u više

članova obitelji. Posebno valja naglasiti potrebu poboljšanja novorođenačkog probira na ovu bolest.

Kratice:

CBS - Cistation β -sintaza
 CRP - C – reaktivni protein
 MTHFR - Metilentetrahidrofolat reduktaza
 MAT - Metionin adenziltransferaza
 SAM - S-Adenzilmetionin
 SAH - S-Adenzilhomocistein
 BHMT - Betain-homocistein metiltransferaza
 MS - Metionin sintaza
 THF - 5,10 Metilentetrahidrofolat
 Metil THF - Metiltetrahidrofolat
 MTHFR - 5,10 Metilentetrahidrofolat reduktaza

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Muačević-Katanec D. – dijagnostika, liječenje i praćenje bolesnika, prikupljanje podataka, pisanje rada/*diagnosis, treatment and following of patients, data collection, writing paper*

Merkler A. – prikupljanje literature, izrada tablica i slika, pisanje rada/*literature collecting, figure and tables making, writing paper*

Fumić K. – laboratorijska analiza, pisanje rada/*laboratory analysis, writing paper*

Barić I. - dijagnostika, liječenje i praćenje bolesnika, pisanje rada/*diagnosis, treatment and following of patients, writing paper*

Merkler M., Reiner Ž. - dijagnostika, liječenje i praćenje bolesnika/*diagnosis, treatment and following of patients*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CM, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:1289.
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <http://omim.org/>
3. Orendac M, Zeman J, Stabler SP, et al. Homocystinuria due to cystatione β -synthase deficiency: Novel biochemical findings and treatment efficacy. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:761-73. <http://dx.doi.org/10.1023/B:BOLI.0000009963.88420.c2>

4. Bass HN, Grave DL, Mardach R, Cederbaum SD, Fuster CD, Chetty M. Spontaneous pneumothorax in association with pyridoxine-responsive homocystinuria. *J Inher Metab Dis.* 1997;20:831. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1005384121649>
5. Baloghova J. Dermatologic manifestations of homocystinuria treatment & management. In: Medscape reference Drugs, Diseases&Procedure [Internet]. <http://emedicine.medscape.com/article/1115062-treatment>
6. 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.
7. Barić I, Barišić N, Blau N, Mardešić D. Homocistinurija: Prikaz bolesnika uz osvrt na hiperhomocisteinemiju kao faktor rizika za ranu pojavu bolesti krvnih žila. *Liječ Vjesn.* 1994;116:188-91.
8. Magner M, Krupková L, Honzik T, Zeman J, Hyánek J, Kožich V. Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. *J Inher Metab Dis.* 2011;34:33-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9146-y>
9. Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReview [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>
10. Lieberman ER, Gomperts ED, Shaw KN, Landing BH, Donnell GN. Homocystinuria: clinical and pathologic review, with emphasis on thrombotic features, including pulmonary artery thrombosis. *Perspect Pediatr Pathol.* 1993;17:125-47.
11. CBS Mutation database [Internet]. University of Colorado: Health Sciences Center; c2011. <http://cbs.lf1.cuni.cz/mutations.php>
12. Lee SJ, Lee DH, Yoo HW, et al. Identification and functional analysis of cystation beta-synthase gene mutations in patients with homocystinuria. *J Hum Genet.* 2005;50:648-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s10038-005-0312-2>
13. Kraus JP, Janosik M, Kozich V, et al. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat.* 1999;13:362-75. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)13:5<362::AID-HUMU4>3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:5<362::AID-HUMU4>3.0.CO;2-K)
14. Kimchi NA, Broide E, Shapiro M, Scapa E. Non-traumatic perforation of the small intestine. Report of 13 cases and review of the literature. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:1017-22.
15. Muačević-Katanec D, Kekez T, Fumić K, et al. Spontaneous perforation of the small homocystinuria in an adult with new cystathionine b-synthetase gene mutations. *Coll Antropol.* 2011;35:181-5.
16. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr.* 2004;144:830–2.
17. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr.* 2010;156:427–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.054>
18. Linnebank M, Janosik M, Kozich V, et al. The cystathionine beta-synthase (CBS) mutation c.1224-2A>C in Central Europe: Vitamin B6 nonresponsiveness and a common ancestral haplotype. *Hum Mutat.* 2004;24:352–3. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.9280>
19. Janosik M, Sokolová J, Janosiková B, Krijt J, Klatovská V, Kozich V. Birth prevalence of homocystinuria in central Europe: Frequency and pathogenicity of mutation c.1105C>T (p.R369C) in the cystathionine beta-synthase gene. *J Pediatr.* 2009;154:431–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.015>
20. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr.* 1998;157 (Suppl 2):84–7. <http://dx.doi.org/10.1007/PL00014310>
21. McGill JJ, Mettler G, Rosenblatt DS, Scriver CR. Detection of heterozygotes for recessive alleles. Homocyst(e)inemia: paradigm of pitfalls in phenotypes. *Am J Med Genet.* 1990;36:45-52. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320360111>
22. Cruysberg JR, Boers GH, Trijbels JM, Deutman AF. Delay in diagnosis of homocystinuria: retrospective study of consecutive patients. *BMJ.* 1996;313:1037-40. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.313.7064.1037>
23. Stabler S, Korson M, Jethva R, et al. Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. *JIMD Rep.* 2013;11:149-63. doi: 10.1007/8904_2013_235.
24. Lu YH, Huang YH, Cheng LM, et al. Homocystinuria in Taiwan: An inordinately high prevalence in an Austronesian aboriginal tribe, Tao. *Mol Genet Metab.* 2012;105:590–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.01.021>

SUMMARY

Homocystinuria in adult patients

Diana Muačević-Katanec, Ana Merkle, Ksenija Fumić, Ivo Barić, † Marijan Merkle, Željko Reiner

Classical homocystinuria is aminoacidopathy first described in 1962. It results from the inability of degradation and consequential accumulation of the amino acid homocysteine in the circulation. Increased plasma/serum and urine homocysteine levels can be caused by different inherited metabolic disorders or by some acquired conditions. Classical homocystinuria (McKusick 236200) is a pathologic condition that arises from elevated concentrations of homocysteine in the plasma, most frequently due to cystathionine β -synthase deficiency (CBS; EC 4.2.1.22). If not treated in time, the disease can lead to serious central nervous system, eye, bone and blood vessel complications, mainly thromboembolism. However, newborn screening for homocystinuria is not routinely performed in many countries, including Croatia. In spite of various reasons that may cause delay in the diagnosis of homocystinuria, the predominant one is that physicians often fail to connect a cluster of common symptoms with this rare disease. Patients are referred to various specialists who focus on the treatment of different clinical manifestations of homocystinuria, mostly without success. Without treatment of the underlying disease, chronic complications of homocystinuria progress and patients are jeopardized by sometimes even life-threatening thromboembolism. Patients with CBS deficiency in whom typical clinical phenotype is absent, represent a particular diagnostic problem, as homocysteine is usually only periodically increased when pyridoxine is omitted from therapy. Within these patients recurrent episodes of thromboembolism are commonly the only clinical feature of homocystinuria. Based on our experience and data from the literature, early recognition of severe or rapidly progressing myopia, subluxation of ocular lenses, 'marphanoid' appearance and/or thromboembolism should be an indication for plasma homocysteine measurement and family screening.

Keywords: homocystinuria; cystathionine beta-synthase; delayed diagnosis; neonatal screening