

HOMOSISTINURIE: BESKRYWING VAN 'N GEVAL*

P. J. MITCHELL, M.B., CH.B., *Departement Interne Geneeskunde, Universiteit van Stellenbosch en Karl Bremer-hospitaal, Bellville, K.P.*

SUMMARY

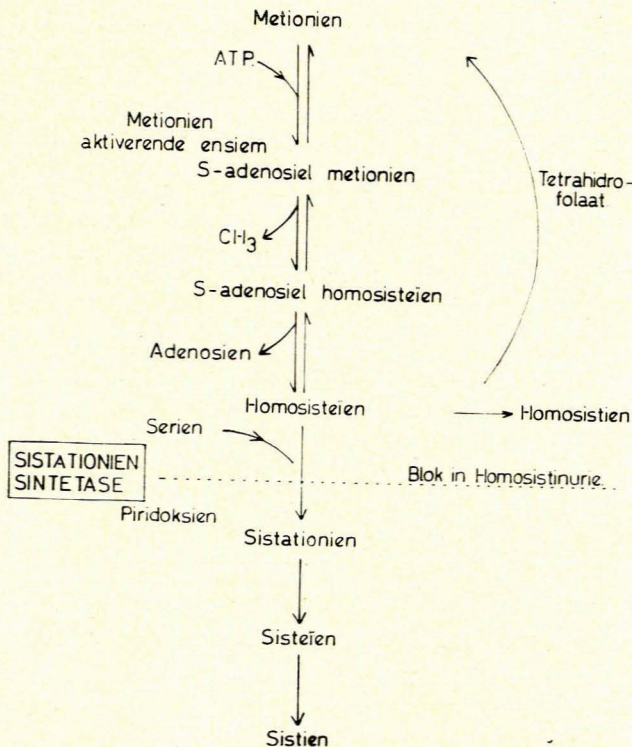
Homocystinuria is an inborn error in the methionine metabolic pathway. It is due to an absence of the enzyme cystathionine synthetase and is inherited probably as a result of autosomal recessive transmission. It is characterized by a 'Marfan-like' appearance, ectopia lentis, a marked thrombo-embolic tendency and often mental retardation. Large quantities of methionine and homocystine are present in the blood, and homocystine in the urine.

Treatment is not yet clear but a low-methionine diet with cystine supplementation started at an early age holds the most promise. A case of homocystinuria, probably the first in the Republic of South Africa, is described.

In 1908 het Garrod in sy bekende Croonian-lesings die begrip van die aangebore metaboliese stoornisse geformuleer.¹ Vanaf daardie tyd is baie voorbeelde van hierdie afwykings beskrywe. Homosistinurie is eers in 1962 gelyktydig deur Carson en Neill in Noord-Ierland² en Gerritson *et al.* in die V.S.A.,³ ontdek. Naas fenielketonurie is hierdie toestand die belangrikste aangebore metaboliese oorsaak van verstandelike vertraging.⁴

Patofisiologie

Homosistinurie is 'n aangebore fout in die metaboliese pad van die essensiële aminosuur metionien (Afb. 1). Metionien word omgesit na homosisteïen en sistationien.



Afb. 1. Die metabolisme van metionien.

*Ontvang op 13 November 1970.

In homosistinurie is daar 'n afwesigheid van die ensiem, sistationiensintetase wat homosisteïen na sistationien verander. Gevolglik is daar 'n ophoping van homosisteïen en dit word maklik ge-oksideer na homosistien wat nie 'n drempelsubstans is nie, en daarom feitlik volledig deur die niere opgeruim word.^{5,6} Homosisteïen word ook hermetieeler deur tetrahydrofolaat na metionien wat in die plasma ophoop en ook in die urine verskyn as dit die nierdrempelwaarde oorskry. Hierdie gebeurtenis kan 'n lading op die plasmafolaat voorraad plaas en moontlik 'n tekort veroorsaak.⁷ Die metaboliese stowwe distaal tot die blok, sal terselfdertyd verminder. Dit geld veral vir sisteïen, wat 'n essensiële aminosuur sal word.

Die toestand is waarskynlik outosomaal resessief oorerflik. Ouers is normale fenotipes, maar is heterosigoties vir die resessiewe geen, en het ongeveer 50% van die verwagte hoeveelheid sistationiensintetase in die lewer. Hulle skei nie homosistien uit nie.⁸

Kliniese, Radiologiese en Patologiese Voorkoms

Die pasiënte kom normaal voor by geboorte en die afwykings, wat minimaal tot ernstig mag wees, ontwikkel eers later.

Algemene voorkoms. Wat baie kenmerkend is, is hulle 'Marfanagtige' voorkoms. Die hare en vel is geneig om ligter en growwer as normaal te wees. Breuke, hidrosele en nawelbreuke mag soms teenwoordig wees. Feitlik alle pasiënte ontwikkel ectopia lentis a.g.v. degenerasie van Zonule vesels.⁹⁻¹¹ Die lensdislokasie is nie noodwendig teenwoordig by geboorte nie. Hierdie afwyking veroorsaak sekondêre miopie, retinale loslating, iridodense en gloukoom. Oogafwykings is nie tot ectopia lentis beperk nie. Kongenitale katarakte en optiese atrofie is ook beskrywe.

*Muskuloskeletaal.*¹² Pasiënte met homosistinurie is lank en het lang, dun ekstremitete en lae boonste/onderste segment verhouding. 'n Hoë verhemelte, pectus excavatum, skoliose, kifose, genu valgum en pes planus kan ook teenwoordig wees. Algemene osteoporose is radiologies baie kenmerkend met tipiese viswerwels, 'n mate van werwelkollaps en soms patologiese frakture.

*Kardiovaskulêre en hemopoëtiese sisteme.*¹¹ Die pasiënte neig om 'n blos met oefening te kry en ontwikkel ook livido reticularis. 'n Meer ernstige afwyking egter is tromboemboliese verskynsels op 'n vroeë ouderdom, selfs by babas en kinders. Hulle kan arteriële tromboses in kroonare, terminale aorta, arteria iliaca, femoralis, renalis en karotis asook veneuse trombose met herhaaldelike tromboflebitis met pulmonale embolieë ontwikkel. Die elektrokardiogram kan verskillende grade van iskemie toon. Intimale fibrose, disrupsie en fragmentasie van die mediale vesels kan patologies waargeneem word. Dit is onseker of die primêre oorsaak van die trombose die afwykings van die bloedvate, of 'n hiperstolbaarheid van die bloed is. Verhoogde plaatjieklewerigheid in pasiënte met homosistinurie is deur McDonald *et al.*¹² gevind, maar nie deur ander werkers bevestig nie. Dit is interessant dat McCully¹³ 'n geval met urinêre homosistien, sistationien en metielmaloniësuur uitskeiding sekondêr tot 'n afwyking in kobalamien meta-

bolisme, beskryf het. Die pasiënt, 'n kind, is oorlede met arteriële letsels soortgelyk aan dié van pasiënte met homosistinurie a.g.v. sistationiensintesase-tekort. Dit kan 'n aanduiding wees dat verhoogde plasma homosisteïen en homosistien, of derivate daarvan, teenwoordig in beide toestande, die oorsaak is van die vaskulêre letsels.

*Neurologiese sisteem.*²¹ Meeste pasiënte, dog nie almal nie, toon geestelike vertraging. In een reeks was 16 uit 38 pasiënte normaal gewees en het persone wat kollege opleiding kon deurgaang ingesluit. Dit lyk asof die vertraging stadiger progressief is as in ander aminosuur metaboliese afwykings. Abnormale 'Charlie Chaplin' tipe gang, angstigheids en konvulsies is ook soms teenwoordig. Die elektro-ensefalogram is dikwels abnormaal, selfs by die pasiënte met normale intelligensie. Patologies word daar fokale nekrose en gliose in die midbrein, en minimale maar duidelike selverlies in die buitenste lae van die korteks, beskrywe. Dit kan moontlik van betekenis wees dat die brein normaalweg 'n ryk bron van sistationiensintesase is.

Lewer.^{6,10} Hepatomegalie met sentrilobulêre vetverandering word beskrywe, alhoewel roetine lewerfunksietoets gewoonlik normaal is.

Diagnose

Verskillende siftingstoets vir urinêre sistien en homosistien word gebruik. Die mees algemene toets is die sianied nitroprussied-toets,²¹ maar die silwer nitroprussied-toets²⁴ word beskou as meer spesifiek vir homosistien en die borohidried-toets²⁵ as veiliger vir roetine-gebruik. As die siftingstoets positief is, is dit nodig om voort te gaan met fyner tegnieke, byvoorbeeld een- of twee-dimensionele papierchromatografie van urine en bloed. Hierdie word gebruik as 'n massa siftingstoets in sommige sentrums.²⁶⁻²⁸ Dit moet onthou word dat homosistien deur die gewone fenol-lutidien-oplosmiddels afgebreek word. Butanol-asynsuur word dus verkieslik gebruik. Die beste metode om die spesifieke aminosuur te isoleer, is die kolom aminosuur-chromatografie tegniek. Bepaling van die spesifieke ensiem, sistationiensintesase, in die lewer is by sommige pasiënte gedoen.

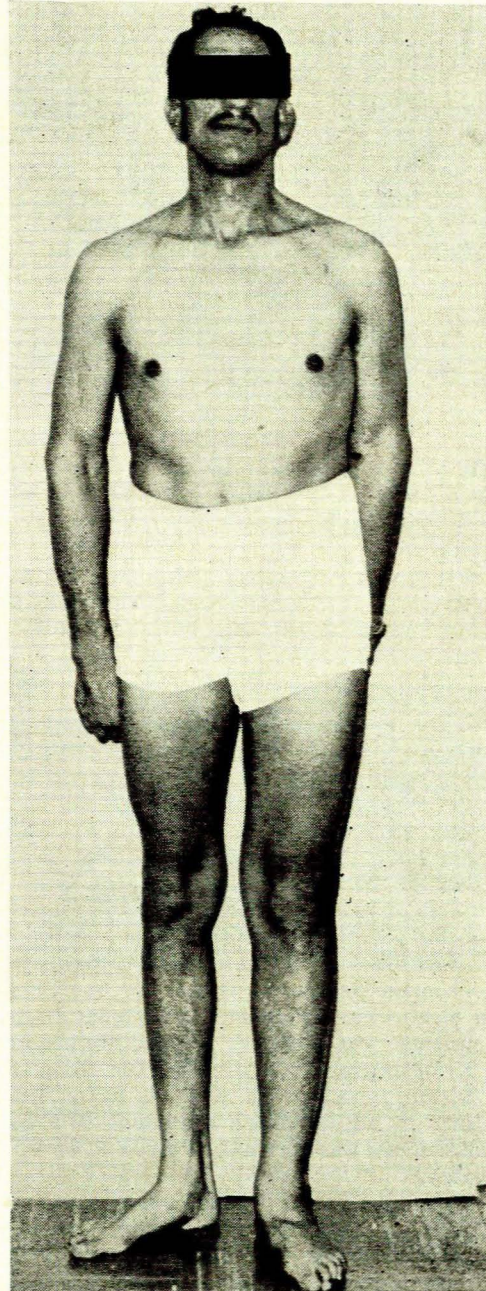
GEVALBESPREKING

Die pasiënt is 'n 30-jarige Blanke man uit die Noord-Kaap wat in Maart 1970 toegelaat is. Sy geboorte en kinderjare was normaal. Op 13-jarige ouderdom het sy gesigsvermoë begin afneem en moes hy 'n bril dra. Op 20-jarige ouderdom het hy 'n skielike linker hemiparese ontwikkel waarvan hy gedeeltelik herstel het. Ses maande na hierdie aanval het sy simptome erger geword en is hy tot die Karl Bremer-hospitaal toegelaat waar 'n karotis endarterektomie gedoen is. Daar was geen histologiese tekens van aterosklerose of arteritis nie. Op 25-jarige ouderdom het hy 'n linker ectopia lentis ontwikkel. Lens ekstraksie en iridektomie is hiervoor uitgevoer. Die volgende jaar het hy 'n ectopia lentis van die regteroog gekry. Op 28-jarige ouderdom is hy konserwatief behandel vir 'n afsluiting van die regter femorale arterie. Later in die jaar is 'n akute dermobstruksie gediagnoseer en is 'n laparotomie uitgevoer. Die bevindings by hierdie operasie is onbekend. Die huidige toelating was vir 'n oppervlakkige veneuse trombose van die linkerbeen. Ten spyte van sy swak gesondheid het die pasiënt Standaard 10 geslaag en het toe sy studies aan 'n landboukollege voortgesit. Hy rook 20

sigarette per dag.

Fisiese Bevindings

Sy lengte was 184 cm, gewig 86 kg. Die fisiese voorkoms was 'Marfanagtig' met verminderde boonste/onderste segment verhouding, lang ekstremitete, maar sonder duidelike aragnodaktilie of hiperekstensibiliteit van gewigte (Afb. 2).



Afb. 2. Die liggaamsbou van die pasiënt.

Sy polsspoed was 80/min en reëlmattig, bloeddruk 165/105 mmHg. Armpolse en karotispolse was teenwoordig, maar al die beenpolse afwesig. Die hart was klinies normaal. Daar was geen afwykings in die longe of buik nie,

behalwe die laparotomie-litteken. Sy neurologiese sisteem het die tekens getoon van 'n linker-hemiparese. Sy intelligensie was normaal.

'n Oppervlakkige tromboflebitis van die linker vena saphena magna was teenwoordig. Daar was bilaterale koniese kornea. In die regteroog was daar prolaps van die iris en afaksie en in die linkeroog tekens van vorige ectopia



Afb. 3. Die oë van die pasiënt.

lentic (Afb. 3). Onderzoek van die urine was normaal. Sy hemoglobien was 13.5 g/100 ml, witbloedseltelling 10 100/mm,³ bloedbesinkingsnelheid 43 mm in die eerste uur (Westergren).

Die 'Marfanagtige' voorkoms, geskiedenis van ectopiae lentis en veelvuldige trombotiese verskynsels het die moontlikheid van homosistinurie laat ontstaan (prof. A. J. Brink).

Spesiale Ondersoeke

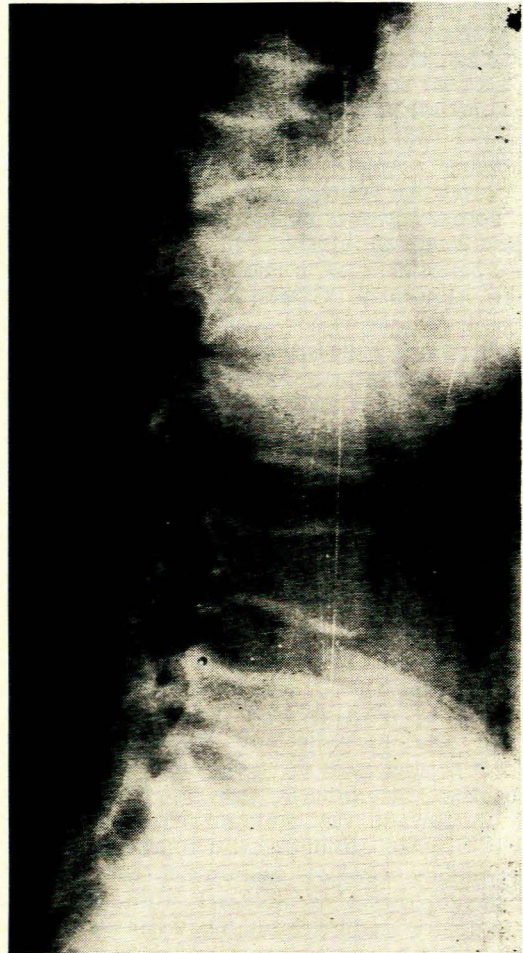
Röntgenfoto's van die borskas het normale hart en longe getoon met slegs uitwissing van die regter kostofreniese hoek. Erge osteoporose van die lumbosakrale werwels met 'n 'viswerwel' voorkoms was aanwesig (Afb. 4). 'n Aortogram het aangetoon dat die hoofare van die aortaboog oop was, die terminale aortawand onreëlmatig, met totale afsluiting van die regter arteria iliaca en vernouing van die takke van die linker arteria iliaca (Afb. 5). Die elektrokardiogram het anterolaterale ST en T-golf afwykings getoon. Die elektro-ensefalogram was normaal.

Met biochemiese ondersoeke is normale waardes gevind vir serum elektroliete en ureum. Lewerfunksietoetse, insluitend ensieme, was normaal. Plasma fibrinogeen was normaal. Krioglobulie was afwesig. Die lipogram was normaal. Serum folaat-inhoud was 0.6 ng/ml (normaal 3 - 18 ng/ml), en die kreatinien opruiming 77.1 ml/min. Plaatjiefunksietoetse was normaal, en die W.R. en V.D.R.L. toetse negatief.

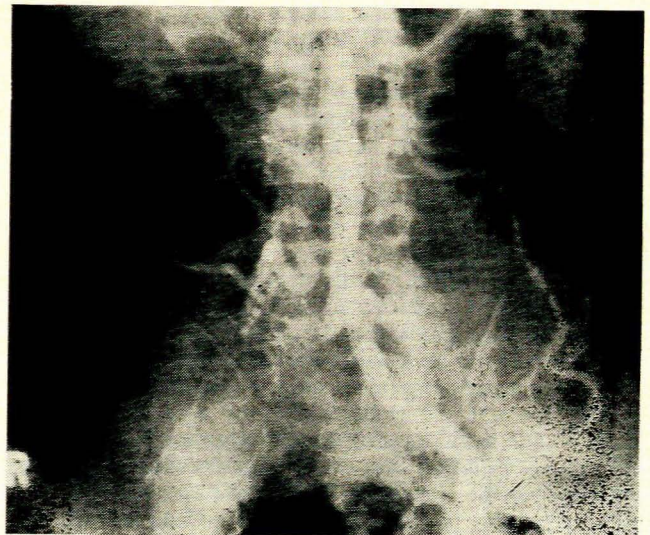
Proewe vir homosistinurie. Sianied nitroprussied-siftings-toets vir urien homosistien was positief. Urine papier aminosuurchromatografie het die teenwoordigheid van sisteïek of homosisteïek suur getoon. Urine kolom aminosuurchromatografie het homosistien in 'n konsentrasie van 1.4 mMol/liter aangetoon (normaalweg nie in urine nie).

BESPREKING

Die pasiënt het 'n duidelike geskiedenis gegee van ectopia lentis, veelvuldige arteriële en veneuse tromboses en 'n 'Marfanagtige' voorkoms. Sy intelligensie was normaal. 'n



Afb. 4. Erge osteoporose van die lumbosakrale werwels.



Afb. 5. Arteriogram van die terminale aorta en a. iliaca.

Siftingstoets vir homosistien was positief en homosistien in die urine is deur die tegniek van kolom aminosuurchromatografie gevind. Die diagnose van homosistinurie is derhalwe bevestig. Die pasiënt is waarskynlik die eerste geval van homosistinurie wat beskrywe word in die Republiek van Suid-Afrika. Sy stamboom is vanaf die gegewens van die pasiënt en ook van sy moeder so ver as moontlik uitgewerk. Hy is van Afrikaanse oorsprong en die enigste belangrike verskynsel is dat sy suster ook aan swak gesigsvermoë en arteriële afsluiting gely het. Sy is op 31-jarige ouderdom oorlede. Dit was ongelukkig nie moontlik om ander lede van sy familie te ondersoek nie.

Langtermyn-opvolgstudies is nog nie op hierdie pasiënte uitgevoer nie, maar dit lyk asof die prognose swak is. Die morbiditeit is hoog veral a.g.v. geestelike vertraging, oogafwykings en trombo-emboliese verskynsels. Laasgenoemde is die gewone oorsaak van dood op relatiewe vroeë ouderdom.

Omdat die regstelling van die sellulêre fout in hierdie toestand nie moontlik is nie, is omgewingsbeheer die grondslag van behandeling van aangebore metaboliese foute. As die ophoping van substraat skadelik is, word dit indien moontlik verhoed en belangrike komponente kan distaal tot die ensiem-blok bygevoeg word. Hoewel die biochemiese paaie van homosistinurie bekend is, is dit egter nog nie bekend wat die presiese oorsaak van die patologiese verskynsels is nie. Behandeling is verder moeilik om te evalueer a.g.v. die relatiewe stadige verloop van die siekte in teenstelling met bv. fenielketonurie en Hartnup se siekte.⁴

As dié beginsels gevolg word, is daar verskillende terapeutiese moontlikhede. Om die substraat metionien te verlaag, kan 'n lae-metionien dieet gegee word.^{6,19,20} Dit is 'n baie eentonige dieet, want alle voedsel van dierlike oorsprong moet uitgesluit word en die hoof proteïenbronne is dan sojaboontjie of proteïen hidrolisaat. Verder moet yster, kalsium en vitamien aangevul word. Sover is hierdie waarskynlik die belangrikste behandeling, maar dit moet op 'n vroeë ouderdom begin word.

Pogings is ook aangewend om die homosistienvlakke te verlaag. Homosistien uitskeiding kan verhoog word deur arginien te gee wat kompeteer vir herabsorpsie in die nier-

tubules.⁴ Homosistien kan ook verlaag word deur omsetting tot metionien deur 'n metiel donor, bv. cholien, of deur foliensuur. Maksimale stimulasie van die homosistien om omsetting tot sistationien te bevorder deur hoë dosisse van die ko-ensiem piridoksien (150-600 mg/dag) asook byvoeging van serien is ook reeds probeer, maar sonder veel sukses.

Byvoeging van sistien is nodig, want by hierdie pasiënte word dit 'n essensiële aminosuur omdat die liggaam dit nie kan sintetiseer nie. Sistationien is probeer, maar dit word vinnig uitgeskei deur die niere.²¹ Dit is ook baie duur.

Verdere behandeling is van ondersteunende geaardheid. Arteriografie en operasies moet vermy word indien dit nie absoluut noodsaaklik is nie, omdat dit maklik aanleiding gee tot trombose en embolisme.

VERWYSINGS

- Garrod, A. (1963): *Garrod's Inborn Errors of Metabolism*. Londen: Oxford University Press.
- Carson, N. A. J. en Neill, D. W. (1962): *Arch. Dis. Childh.*, **37**, 505.
- Gerritsen, T., Vaughn, J. G. en Waisman, H. A. (1962): *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **9**, 493.
- Cusworth, D. C. en Dent, F. R. S. (1969): *Brit. Med. Bull.*, **25**, 35.
- Efron, M. L. en Ampola, G. A. (1967): *Pediat. Clin. N. Amer.*, **14**, 881.
- Carson, N. A. (1970): *Proc. Roy. Soc. Med.*, **63**, 41.
- Carey, M. C., Fennelly, J. J. en Fitzgerald, O. (1968): *Amer. J. Med.*, **45**, 26.
- Carey, M. C., Donovan, D. E., Fitzgerald, O. en Macauley, F. D. (1968): *Ibid.*, **45**, 7.
- Presley, G. D. en Sidbury, J. B. (1967): *Amer. J. Ophthalm.*, **63**, 1723.
- Carson, N. A., Dent, C. E., Field, C. M. B. en Gaull, G. A. (1965): *J. Pediat.*, **66**, 565.
- Schimke, R. N. (1965): *J. Amer. Med. Assoc.*, **193**, 711.
- McDonald, L., Bray, C., Field, C., Love, F. en Davies, B. (1964): *Lancet*, **1**, 745.
- McCully, K. S. (1969): *Amer. J. Path.*, **56**, 111.
- Spaeth, G. L. (1967): *Pediatrics*, **40**, 586.
- Rosenthal, A. F. en Yaseen, A. (1969): *Clin. Chim. Acta*, **26**, 363.
- Leading Article (1969): *Lancet*, **1**, 1133.
- Szeinberg, A., Szeinberg, B. en Cohen, B. E. (1969): *Clin. Chim. Acta*, **23**, 93.
- Efron, M. L. (1964): *New Engl. J. Med.*, **270**, 1378.
- Chase, H. P. (1967): *Arch. Dis. Childh.*, **42**, 514.
- Perry, T. L., Hansen, S., Love, D. L., Crawford, L. E. en Tischler, B. (1968): *Lancet*, **2**, 474.
- Waisman, H. A. (1967): *Amer. J. Dis. Child.*, **113**, 101.