

Determinazione dell'omocisteina plasmatica: indicazioni per la richiesta

Dominika Szóke¹, Alberto Dolci¹, Umberto Russo², Mauro Panteghini¹

¹UOC Patologia Clinica e ²UOC Ematologia e Medicina Trasfusionale, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano

ABSTRACT

Determination of plasma homocysteine: recommendations for test requesting. High plasma homocysteine concentrations can be caused by various factors, including low blood concentrations of B-complex vitamins. Hyperhomocysteinemia is widely believed to be associated with an increased risk of atherosclerotic disease; recent emerging evidence made, however, doubtful its role as cardiovascular risk factor. The aim of this document was to examine the appropriateness of homocysteine requesting in our clinical setting. Clinical guidelines, meta-analyses and systematic reviews were used as source of high level evidence. During the last two decades, the role of hyperhomocysteinemia was examined in a number of clinical conditions; however, the analysis of available data made us clear that determination of plasma homocysteine has only limited clinical role. Test requesting results to be appropriate only in case of suspected homocystinuria (an inherited disorder of the metabolism of the amino acid methionine), in patients with previous venous or arterial thromboembolism and in patients with severe (>100 µmol/L) [and possibly moderate (>30 µmol/L)] hyperhomocysteinemia treated with B-complex vitamins. Determination of plasma homocysteine is not recommended as a primary prevention tool for cardiovascular disease in the general population.

INTRODUZIONE

Fisiopatologia

L'omocisteina (Hcy) è un amminoacido solforato che svolge una funzione biologica indispensabile per il metabolismo della metionina. Molti fattori sono in grado di provocare un'iperomocisteinemia: carenza di vitamine B₆, B₉ (acido folico) e B₁₂ cofattori necessari per l'attività degli enzimi del metabolismo della metionina; carenze enzimatiche su base genetica, ad es. della metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR); insufficienza renale, con conseguente diminuzione della "clearance" della Hcy; farmaci, età, sesso, stile di vita e condizioni generali di salute. Per quanto riguarda i farmaci, una revisione sistematica (RS) e meta-analisi (MA) ha confermato che farmaci ipolipemizzanti, quali fibrati e niacina, aumentano le concentrazioni plasmatiche di Hcy (1). Dal punto di vista epidemiologico, la carenza nutrizionale è la causa più frequente dell'iperomocisteinemia: per tale motivo, le concentrazioni plasmatiche di Hcy sono considerate un sensibile indicatore di deficit delle vitamine correlate (B₆, B₉ e B₁₂) (2).

Utilizzo clinico del dosaggio di Hcy

Nel corso degli ultimi anni del ventesimo secolo è stato attribuito alla determinazione della Hcy plasmatica un marcato valore predittivo del rischio cardiovascolare di origine aterosclerotica. Tuttavia, alla luce delle evidenze emerse successivamente, il ruolo della Hcy come fattore di rischio cardiovascolare è ora assai controverso e le indicazioni fondamentali per la sua determinazione (a chi, quando e con quale scopo) sono ancora oggi molto dibattute.

Richieste di Hcy all'Ospedale "Luigi Sacco"

Il dosaggio di Hcy è disponibile al Dipartimento di Medicina di Laboratorio, nell'UOC Patologia Clinica. Nel 2012 sono state eseguite 4829 determinazioni, delle quali 78% a pazienti ambulatoriali. Spesso l'esame viene richiesto in più prelievi nello stesso paziente. Nel corso del 2012, a 484 pazienti è stato richiesto due volte e a 116 pazienti 3 o più (fino a 7) volte. Nel 2012 l'Ospedale "Luigi Sacco" ha speso 53.240 € per il solo acquisto di reagenti per la determinazione della Hcy, che è così diventato, in termini di costo totale, il secondo analita più costoso tra quelli eseguiti dall'UOC Patologia Clinica. Nei

Corrispondenza a: Dominika Szóke, UOC Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Via GB Grassi 74, 20157 Milano. Tel. 02390442290, Fax 0250319835, E-mail szoke.dominika@hsacco.it

Ricevuto: 12.12.2013

Revisionato: 27.01.2014

Accettato: 03.02.2014

primi 6 mesi del 2013 il numero delle richieste ambulatoriali ha mostrato un ulteriore incremento del 30% rispetto allo stesso periodo del 2012.

Alla luce di questi dati si è ritenuto opportuno prendere in esame l'appropriatezza delle richieste dell'esame, anche perché le determinazioni di Hcy nei pazienti ambulatoriali rappresentano una spesa importante, non solo per l'Ospedale "Luigi Sacco", ma anche per il Servizio Sanitario Nazionale, che attualmente rimborsa una tariffa per esame di 26,35 €. Lo scopo di questo documento è quindi di identificare, mediante le evidenze scientifiche disponibili, le situazioni cliniche nelle quali la determinazione della Hcy sia utile dal punto di vista clinico (diagnostico/prognostico) per eventualmente ridurre le richieste inappropriate di Hcy.

EVIDENZE SULL'UTILITÀ DELLA DETERMINAZIONE DI HCY

Nella letteratura internazionale e nazionale si trovano numerosi linee guida (LG), MA e RS relativamente a Hcy. Qui di seguito vengono riportate le evidenze ricavate da questi studi, i potenziali campi di applicazione e le conclusioni più importanti derivate. Specificamente, il metodo utilizzato per raccogliere e selezionare le evidenze comprendeva la ricerca sui "database" elettronici (Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews) e sui siti delle società scientifiche. La strategia della ricerca è stata impostata come segue:

- lingue selezionate: inglese e italiano;
- parola chiave: "homocysteine"; filtri: tipo di articolo: "meta-analysis", "systematic review" e "guideline";
- nessuna ricerca sistematica sulla letteratura grigia;
- nessuna ricerca manuale su giornali non indicizzati.

Potenziali campi di applicazione

Diagnosi di omocistinuria

L'iperomocisteinemia severa (Hcy >100 $\mu\text{mol/L}$) o omocistinuria è un raro difetto autosomico recessivo (frequenza 1/335.000), descritto per la prima volta nel 1962 (3), dovuto ad alterazioni del metabolismo della Hcy conseguenti a un difetto congenito degli enzimi cistationina- β -sintasi (CBS) o, più raramente, MTHFR. La malattia è abitualmente diagnosticata in età pediatrica e clinicamente è caratterizzata da ritardo mentale, ectopia del cristallino, alterazioni muscolo-scheletriche ed elevato rischio di trombosi venose e arteriose in età giovanile.

Fattore di rischio indipendente per la malattia coronarica (CHD)

Secondo una RS e MA, in pazienti senza precedente CHD a ogni aumento di 5 $\mu\text{mol/L}$ della concentrazione di Hcy corrisponde un aumento del 18% del rischio di CHD [rischio relativo (RR) combinato: 1,18; 95% intervallo di confidenza (IC): 1,10-1,26] (4). Malgrado ciò, due LG americane concludono che le evidenze scientifiche sono

insufficienti per raccomandare la determinazione della Hcy nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari (5) e per lo screening di pazienti asintomatici senza precedente CHD al fine di prevenire un evento CHD (6). Inoltre, in una recentissima RS non sono state trovate evidenze che gli interventi terapeutici con vitamine B₆, B₉ o B₁₂, usate da sole o in combinazione, siano utili per la prevenzione degli eventi cardiovascolari [infarto miocardico fatale (RR: 1,02; 95% IC: 0,95-1,10); ictus (RR: 0,91; 95% IC: 0,82-1,00), mortalità per ogni causa (RR: 1,01; 95% IC: 0,96-1,07)] (7). Una MA ha dimostrato che la somministrazione di vitamine del gruppo B ha un significativo effetto protettivo sull'ictus (RR: 0,88; 95% IC: 0,82-0,95), ma non ha alcun effetto protettivo nei confronti dell'infarto miocardico (RR: 0,97; 95% IC: 0,90-1,05), della CHD (RR: 0,98; 95% IC: 0,92-1,05), del rischio di morte cardiovascolare (RR: 0,97; 95% IC: 0,91-1,02) o di mortalità per ogni causa (RR: 0,99; 95% IC: 0,95-1,04) (8). Un'altra MA ha dimostrato che la somministrazione di acido folico induceva la riduzione media del 25% della concentrazione plasmatica di Hcy, ma in un "follow-up" medio di 5 anni non è stato trovato alcun effetto significativo di questa riduzione sugli eventi vascolari [eventi vascolari maggiori (RR: 1,01; 95% IC: 0,97-1,05), eventi coronarici maggiori (RR: 1,03, 95% IC: 0,97-1,10) e ictus (RR: 0,96; 95% IC: 0,87-1,06)], né sull'incidenza (RR: 1,05; 95% IC: 0,98-1,13) e sulla mortalità per cancro (RR: 1,00; 95% IC: 0,85-1,18) o per ogni causa (RR: 1,02; 95% IC: 0,97-1,08) (9). Entrambe le MA hanno analizzato studi randomizzati controllati eseguiti su pazienti con un precedente evento cardiovascolare o con malattia renale cronica.

Fattore di rischio per eventi cardiovascolari in pazienti con malattia renale

Una RS e MA ha dimostrato che interventi terapeutici basati sulla somministrazione di acido folico per abbassare le concentrazioni plasmatiche di Hcy non prevenivano gli eventi cardiovascolari (RR: 0,97; 95% IC: 0,92-1,03) o altri "outcome" secondari, come mortalità per ogni causa (RR: 1,02; 95% IC: 0,95-1,10), eventi trombotici (RR: 0,96; 95% IC: 0,83-1,11), necessità di dialisi (RR: 1,05; 95% IC: 0,95-1,16) o altro (10).

Trombosi arteriosa e venosa

L'iperomocisteinemia severa (Hcy >100 $\mu\text{mol/L}$) è associata a un aumentato rischio di eventi tromboembolici venosi (VTE) o arteriosi (ATE). Anche se il quadro clinico viene identificato abitualmente in età pediatrica, in alcuni pazienti la diagnosi viene posta in età adulta (4^a-5^a decade) e l'evento tromboembolico può costituire la prima manifestazione clinica (11, 12). Questo può supportare l'indicazione al dosaggio della Hcy nei pazienti con VTE o ATE idiopatica giovanile all'interno di uno screening trombofilico.

Polineuropatia simmetrica distale

Secondo una LG americana la determinazione della vitamina B₁₂ con o senza i metaboliti acido metilmalonico e/o Hcy può essere considerata per tutti i pazienti con polineuropatia (raccomandazione di livello C) (13).

Altro

- Manifestazioni vascolari nella sindrome di Behçet: da una MA è emerso che l'iperomocisteinemia mostra una maggiore prevalenza nei pazienti con trombosi rispetto ai pazienti non affetti da trombosi ["odds ratio" (OR): 3,14; 95% IC 1,26-7,80] (14).
- Malattia infiammatoria intestinale: una MA ha concluso che il rischio di iperomocisteinemia è più alto nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale rispetto ai controlli (OR: 4,65; 95% IC: 3,04-7,09), ma non nei pazienti che hanno complicazioni tromboemboliche (OR: 1,97; 95% IC: 0,83-4,67) (15).
- Rischio di fratture ossee: in base ai risultati di una RS e MA, l'iperomocisteinemia rappresenta un fattore di rischio indipendente di fratture ossee (RR: 1,59; 95% IC: 1,30-1,96) (16).
- Sclerosi multipla: da una MA è emerso che la sclerosi multipla è moderatamente associata a concentrazioni elevate di Hcy [differenza media standardizzata (SMD): 0,84; 95% IC: 0,18-1,49] (17).
- Funzione cognitiva: da una RS e MA è emerso che la somministrazione di vitamine del gruppo B non migliora le funzioni cognitive né in individui con (SMD: 0,10; 95% IC: -0,08-0,28) né in soggetti senza (SMD: -0,03; 95% IC: -0,10-0,04) significativo deterioramento cognitivo (18).
- Neonati di basso peso alla nascita ("small for gestational age", SGA): una RS e MA ha dimostrato che le concentrazioni materne di Hcy sono associate a un rischio lievemente aumentato di partorire un neonato SGA (OR: 1,25; 95% IC: 1,09-1,44), ma la differenza nel peso sembra avere poca rilevanza clinica per il neonato (19).

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Nella Tabella 1 viene riportato come è raccomandato classificare le concentrazioni plasmatiche di Hcy e nella Tabella 2 come viene definita l'iperomocisteinemia in relazione al quadro clinico.

L'iperomocisteinemia lieve non è significativamente correlata a rischio trombotico; gli studi epidemiologici e di intervento (supplementazione con acido folico e/o B₁₂) non hanno dimostrato una riduzione della mortalità o degli eventi cardiovascolari in questi pazienti (20, 21).

L'iperomocisteinemia moderata è correlata a un aumentato rischio cardiovascolare (22), ma non è dimostrato che in questi soggetti la riduzione delle concentrazioni di Hcy riduca il rischio di eventi cardiovascolari o la mortalità; in mancanza di studi

Tabella 1

Classificazione delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina

Categoria	Concentrazione di omocisteinemia (μmol/L)
Desiderabili	≤10
Moderatamente elevate	10-15
Elevate	15-30
Molto elevate	>30

Tabella 2

Definizione dell'iperomocisteinemia in relazione al quadro clinico

Categoria	Concentrazione di omocisteinemia (μmol/L)
Lieve	12-30
Moderata	30-100
Severa	>100

prospettici, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari e iperomocisteinemia moderata si suggerisce di considerare la correzione con acido folico e vitamina B₁₂.

L'iperomocisteinemia severa è associata ad aumentato rischio di VTE ed ATE; la riduzione delle concentrazioni di Hcy a valori <100 μmol/L diminuisce significativamente il rischio di VTE e ATE (23).

CONCLUSIONI

Alla luce di quanto riportato, le indicazioni cliniche per la determinazione della Hcy sono limitate a:

- sospetto clinico di omocistinuria,
- pazienti con pregresso VTE o ATE giovanile, all'interno di uno screening trombofilico,
- pazienti con iperomocisteinemia severa (ed eventualmente moderata) sottoposti a trattamento sostitutivo con acido folico e vitamina B₁₂. In questi casi, le concentrazioni di Hcy vanno controllate dopo 2 mesi di terapia e successivamente 1-2 volte/anno, parallelamente alla valutazione del quadro clinico del paziente.

La misurazione della Hcy non è raccomandata per lo screening delle patologie cardiovascolari nella popolazione generale.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Ntaios G, Savopoulos C, Chatzopoulos S, et al. Iatrogenic hyperhomocysteinemia in patients with metabolic syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Atherosclerosis* 2011;214:11-9.
2. Pezzati P, Balboni F, Graziani MS. Iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare: stato dell'arte. *Biochim Clin* 2010;34:173-85.
3. Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in

- a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962;37:505-13.
4. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203-12.
 5. NACB LMPG Committee Members, Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84.
 6. U.S. Preventive Services Task Force. Using non traditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:474-82.
 7. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD006612.
 8. Huang T, Chen Y, Yang B, et al. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin Nutr* 2012;31:448-54.
 9. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-31.
 10. Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:e3533.
 11. Magner M, Krupkova L, Honzik T, et al. Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. *J Inher Metab Dis* 2011;34:33-7.
 12. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;99:1-3.
 13. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72:185-92.
 14. La Regina M, Orlandini F, Prisco D, et al. Homocysteine in vascular Behcet disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2067-74.
 15. Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1173-84.
 16. Yang J, Hu X, Zhang Q, et al. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. *Bone* 2012;51:376-82.
 17. Zhu Y, He ZY, Liu HN. Meta-analysis of the relationship between homocysteine, vitamin B12, folate, and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011;18:933-8.
 18. Ford AH, Almeida OP. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis* 2012;29:133-49.
 19. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:130-6.
 20. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-6.
 21. den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007;109:139-44.
 22. Homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
 23. Yap S, Boers GH, Wilcken B, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2080-5.