

MOLİBDEN KOFAKTÖR EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU

MOLYBDENUM COFACTOR DEFICIENCY: CASE REPORT

İlke GÜNGÖR
Şeref TARGAN
Nesrin GÜLEZ
Fusun ATLIHAN
Aycan ÜNALP
Tijen TANYALÇIN
Erik GERLO

ÖZET

Bu yazıda, yenidoğan döneminde konvulsiyon, beslenme zorluğu ve ağır nörolojik defisit ile başvuran, aynı klinik tablo ile erken neonatal dönemde tanı konulamadan ölen üç kardeş ölüm öyküsü olan ve serum ürik asid düzeyinde ilerleyici düşme saptanmasıyla molibden kofaktör eksikliği tanısı alan bir olgu sunuldu. Olgunun erken dönemde (3 gün) yapılan beyin manyetik rezonans incelemesi normal iken 18 gün sonra tekrarlandığında yaygın atrofi ve myelinizasyon kaybı gelişmiş olduğu saptandı. Nedeni belirlenemeyen neonatal nöbet ve hipotoni olgularında serum ürik asit düzeyi ve beyin manyetik rezonans incelemelerinin tekrarlanarak izlenmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

Anahtar sözcükler: Molibden kofaktör eksikliği, Nörogörüntüleme, Yenidoğan

SUMMARY

Here we present a case of molybdenum cofactor deficiency with malnutrition and severe neurologic deficits, a past history of convulsions in neonatal period and a family history of three dead siblings in early neonatal period with identical symptoms but no diagnosis. The patient was diagnosed molybdenum cofactor deficiency upon observation of progressive decline in serum uric acid levels. On the third day of observation, brain magnetic resonance imaging of this patient was normal while it yielded diffuse atrophy and loss of myelinization 18 days later. We would like to emphasize that biochemical assays for serum uric acid concentrations and magnetic resonance imaging must be performed periodically in cases of neonatal seizure and hypotonicity of unknown etiology.

Key Words: Molybdenum cofactor deficiency, Newborn, Neuroimaging

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniđi

(Doç. Dr. F. Atlhan, Kli. Şefi, Uz. Dr. Ş Targan, Başasistan, Uz. Dr. N Gülmez, Dr. İ Güngör)

Çocuk Nörolojisi (Uz. Dr. A Ünalp)

Tanyalçın Tıp Laboratuvarı Yenidoğan Tarama ve Metabolizma Birimi-İZMİR

Uz. Dr. T Tanyalçın

AzvuB Klinische Chemie, Brüksel

Uz. Dr. E Gerlo

Yazışma: Uz. Dr. A Ünalp

3. Uludağ Pediatri Kış Kongresi Mart 2007-Bursa'da poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Molibden kofaktör (MK) eksikliği otozomal resesif kalıtılan, nadir bir ilerleyici nörodejeneratif ve nörometabolik hastalıktır. MK, molibden metalinin bir pterin türüyle molibdopterin adlı düşük molekül ağırlıklı bir kompleks oluşturması ile meydana gelir. Molibden kofaktör eksikliğinde sülfid oksidazla beraber ksantin dehidrogenaz ve aldehit oksidaz fonksiyonları da etkilenir. Bu nedenle ksantin ve hipoksantin atılımında artış ile beraber kan ve idrar ürik asit düzeylerinde azalma gözlenir.

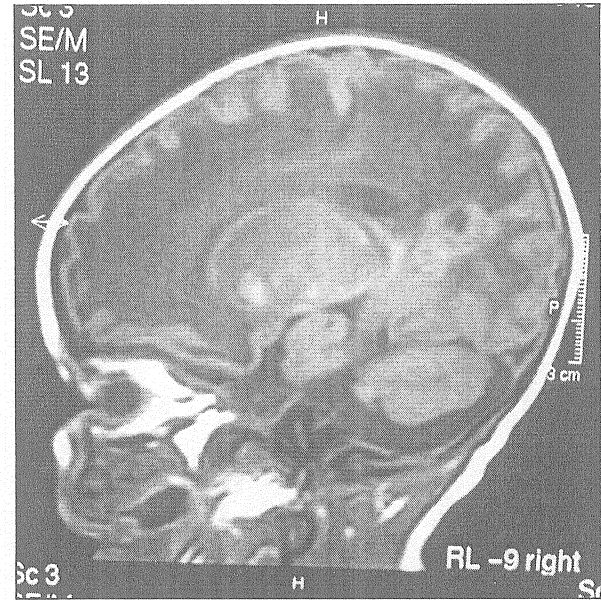
MK eksikliğinden etkilenen olgular, beslenme zorluğu, erken neonatal dönemden itibaren beliren ağır mental motor retardasyon ve tedaviye dirençli konvülsiyonlar ile karakterizedir. Nöbetler doğumdan kısa bir süre sonra başlar, aksiyal hipotoni, periferik hipertoniye, mikrosefali, ilerleyen dönemlerde lens subluksasyonu ortaya çıkar. Yenidoğan nöbetlerinin tanı konulabilen nedenlerinden birini oluşturur. MK eksikliğinin en önemli fizyolojik sonuçlarından biri sülfid oksidazın inaktivasyonudur. Bu enzim sülfür içeren aminoasitlerin metabolik ürünü olan toksik sülfitleri sülfatlara oksidize eder. Santral sinir sistemindeki zedelenmeyi sülfid değerlerindeki artışın yaptığı düşünülmektedir (1, 2).

Eksikliğine özellikle Kuzey Amerika, Orta ve Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Asya ve Türkiye'de rastlanmaktadır. Literatürde şimdiye kadar 100 kadar olgu bildirilmiş olup bunlar içinde dirençli yenidoğan nöbetleri, serum ürik asit düşüklüğü ve nörogörüntüleme bulguları temel bulguları oluşturmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopatiye benzer nörogörüntüleme bulgularının olabileceği, ayırıcı tanıda MK eksikliğinin düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (3). Son yıllarda hastalık ilerleyici nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanırken genetik tanı önem kazanmaya başlamıştır (4). Biz bu yazıda yenidoğan nöbeti nedeniyle hastanemiz yenidoğan servisine sevk edilen, ailede yenidoğan döneminde üç kardeş ölüm öyküsü olan ve kendisini de kaybettiğimiz bir yenidoğanı ilerleyici ürik asit düşüklüğü ile beraber beyin manyetik rezonans inceleme bulgularının da ilerleyici olmasından ötürü, klinik kuşku halinde bu tetkiklerin tekrarlanarak izlenmesi gerektiğini vurgulamak için sunduk.

OLGU

Üç günlük erkek olgu B.A, (klinik protokol no 2006036800) 31 yaşındaki sağlıklı annenin 4. gebelik

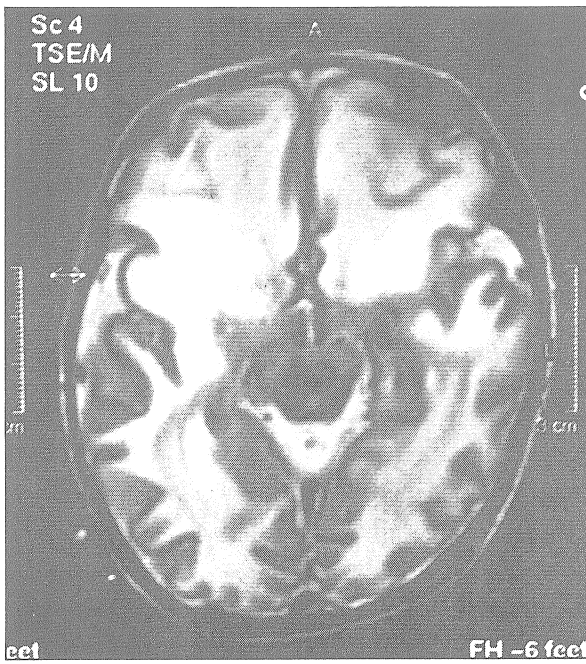
ve 4. doğumundan miadında olarak normal yol ile doğmuştu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Doğumda sağlıklı olan olgunun 24 saatlik iken multifokal klonik nöbetleri başlamıştı. Kan şekeri ve kalsiyum değerleri normal olarak saptanmıştı. Nöbetleri kontrol altına almak için fenobarbital başlanmış fakat başarı sağlanamamıştı.



Resim 1. Serebral beyaz cevherde ileri derecede hacim kaybı (atrofi ve myelinize olmamış alanlar) gösteren MR görüntüsü

Öyküsünde önceki 3 kız kardeşinin yenidoğan döneminde başlayan nöbetlerin ardından kaybedildiği öğrenildi. Olgunun fizik muayenesinde, genel durumu kötü, kaba dismorfik yüz görünümü, trunkal hipotoni ve gözlerde horizontal nistagmusu vardı. Olgunun izleminde multifokal klonik tarzındaki nöbetlerine fenitoin ve fenobarbital ile hakim olundu. Laboratuvar bulguları olarak, hemogram, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan gazları normal sınırlarda idi. Hastanın serum ürik asit düzeyi 1.1 mg/dl (N: 1.3-4.9) olarak anlamlı düşük bulunarak izleme alındı. Dördüncü gününde ürik asit düzeyi 0.8 mg/dl, 1. haftada 0.5 mg/dl'nin altında saptandı. Topuk kanı metabolik panelinde (Tandem MS-Ardışık Kitle Spektrometrisi) açıl karnitinler, yağ asidi oksidasyon defekti ve organik asidemiler yönünden normal idi. İdrar organik asit analizinde laktik asidüri ve hafif ketonüri dışında bir bulgu yoktu. İdrar pürin ve pirimidinlerinden hipoksantin 464 mmol/mol kreatininin (N<39), ksantin 879 mmol/mol kreatininin (N<27), ürik asit 113 mmol/mol kreatininin (N: 815-

2497) olarak saptandı. İdrar aminoasitlerinden S-sülfo sistein 1200 mikromol/g kreatinin (normalde kan ve idrarda saptanmaz) ve taurin 9517 mikromol/g kreatinin ($N < 5000$) olarak belirgin yüksek idi. Elektroensefalografide biyoelektriki aktivitede inhibisyon ile birlikte jeneralize paroksizmal epileptik aktivite mevcuttu. Üçüncü gün çekilen beyin MR görüntüsü normal iken, 18. gün çekilen MR'da serebral beyaz cevherde ileri hacim kaybı (atrofi), myelinde azalma (demyelinizasyon) saptandı (Resim 1, 2). Olgu 21. günde solunum yetmezliği ve kalp durması ile kaybedildi.



Resim 2. Aksiyal, T2 ağırlıklı Kraniyal MR kesitinde yaygın olarak beyaz-gri cevher ayırımının kaybolduğu görülmektedir

TARTIŞMA

Sülfit oksidaz ve molibden kofaktör MK enzimlerinin eksikliği aşağıdaki biyokimyasal özelliklerle karakterizedir: idrarda sülfidlerin bulunması, idrar tiyosülfat düzeylerinin yükselmesi, serum ve idrar S-sülfosistein düzeylerinin yükselmesi. Bununla beraber, MK eksikliğinde, sekonder ksantin oksidaz eksikliğine bağlı olarak, serum ve idrar ürik asit düzeyleri azalır ve idrar ksantin ve hipoksantin değerleri artar. İzole sülfit oksidaz ve MK eksikliği, S-sülfosistein, tiyosülfat ve sülfit gibi nörotoksik maddelerin birikiminden dolayı benzer klinik bulgulara sahiptir. MK eksikliğinde ksantin dehidrogenaz veya aldehit oksidaz eksikliğinden çok sülfit oksidaz eksikliğinin klinik bulgulara

neden olduğu düşünülmektedir (5). İdrarla ksantin ve hipoksantin atılımının artması, idrar ve kanda ürik asit seviyesinin düşüklüğü MK eksikliği için belirgindir (6). Ancak kesin tanı için karaciğer ve deri fibroblast kültürlerinde sülfit oksidaz ve ksantin dehidrogenaz aktivitelerinin ölçümü gereklidir (7).

Hastamızın aile öyküsünde üç kardeşinin aynı klinik tablo ile erken neonatal dönemde kaybedilmiş olması bize kuvvetle nörometabolik bir hastalığın varlığını düşündürdü. Serum ürik asit düzeyindeki düşüşün ise özellikle besin öğelerinin alınımının artmasından 1 hafta sonra ilerleyici olarak belirginleşmesi bizi pürin ve pirimidin metabolizması ile ilgili bozukluklara yöneltti. İdrarda ksantin ve hipoksantin artışı ilk planda ksantin dehidrogenaz ve MK eksikliğini düşündürdü. Ksantinüri olarak da bilinen izole ksantin dehidrogenaz eksikliğinin benzer laboratuvar bulgularına sahip olmasına rağmen, ksantinün böbrek ve kaslarda depolanmasına yol açması, renal taş ve myopatiye neden olur veya olgular tamamen asemptomatik olabilir. İzole aldehit oksidaz eksikliği insanlarda tanımlanmamış olup, muhtemelen çok daha benin seyirli bir hastalığa yol açması nedeniyle hastamızın kliniğinin çok ağır olması göz önüne alınarak bu tanıdan uzaklaşıldı. MK'ün aynı zamanda sülfit oksidazın da kofaktörü olması ve hastamızın kliniğinin de izole sülfit oksidaz eksikliğine benzemesi sebebiyle idrar aminoasid analizi yapıldı. Hipoürisemisi, idrarda artmış taurin ve sülfosistein varlığı, idrarda aşırı ksantin ve hipoksantin atılımı olması ile izole sülfit oksidaz eksikliği olgularından ayrıldı. Hastaya bu bulguları ile MK eksikliği tanısı koyuldu.

Sülfit oksidaz veya MK eksikliğinin birçok olguları ölümcüldür. Metiyonin ve sülfür içeren aminoasidlerin diyetle kısıtlanması, sistein ve sülfat desteği yapılması bu hastalığın ılımlı formlarına maruz kalanlarda hem klinik hem de biyokimyasal iyileşme sağladığı gözlenirse de nörogeşimsel sonuç ve prognoz değişmemiştir (6, 3, 8). İzole MK dengesiz olduğundan dolayı MK verilmesi faydalı değildir. Prognoz kötü olmasına rağmen prenatal tanı mümkün olduğu için kesin tanı önemlidir. Prenatal tanı sülfit oksidaz aktivitesinin amniyotik hücrelerde ölçümü ve koryonik villus biyopsisinde S-sülfosistein ölçümü ile yapılmaktadır (9).

Yapılan incelemelerde MK eksikliğinde doğumdan sonra, beyin bilgisayarlı tomografisinde serebral beyaz cevherde, sinyal azalması olduğu saptanmıştır (10).

Bu biyokimyasal defektin beyaz cevher üzerindeki ilk bulgusu beyin ödemi olabilir. Daha sonra hızla ilerleyici yaygın beyin atrofi gelişir. Manyetik rezonans incelemesi beyin doku kaybını daha net olarak gösterebilir, beyaz cevher mantosunun incelenmesiyle kortikal atrofi bulgusu olabilecek olan giruslardaki daralmayı birbirinden daha iyi ayırt edebilir. Myelinizasyonunu durduğu ve gliosis ile kistik beyaz cevher değişiklikleri bulunur (11).

Sülfit oksidaz eksikliğinde patolojik incelemelerde ciddi yaygın beyin atrofi başlıca bulguyu oluşturur. Beynin mikroskopik incelemesinde yaygın miyelin kaybı, kortikal ve santral nöronal kayıp, gliyozis, ve kistik değişiklikler, özellikle de bazal ganglionlarda tanımlanmıştır. MK eksikliğinde de beyinde aynı patolojik değişiklikler bildirilmiştir (11). En yaygın nörogörüntüleme bulguları subkortikal kistik değişiklikler ve parankimal kayıptır. Bunlara ventriküler genişleme ve atrofi eşlik eder. Subkortikal kistik değişiklikler ve atrofi hipoksik iskemik hasarda da görülebilir. Bu benzerlik beyin hasarı sonucu enerji yetersizliği ile açıklanmaktadır (3). Hastamızın görüntülemesinde ilk günlerde normal görünüm saptanmış olmakla beraber izlemde oral beslenmeyle ürik asit düşüklüğünün ilerlemesi ve beraberinde atrofi ve myelinizasyon kaybının saptanması nörodejeneratif sürecin işlerliğini göstermesi bakımından anlamlı bulunmuştur.

Hastamızda tanının konulmasında bizi yönlendiren dikkat çekici en önemli ölçüt serum ürik asit düzeyi ve kardeşlerinin erken neonatal dönemde ölüm öyküsü varlığı idi. Bu sebeple metabolik hastalıklara yaklaşımda basit biyokimyasal testlerin olguyu aydınlatmada yol gösterici olabileceği unutulmamalı ve yenidoğan konvülsiyonları ile dirençli konvülsiyonların tetkikleri içinde serum ürik asit düzeyinin ölçülmesi yer almalıdır. Ayrıca olgumuz nedeniyle ürik asit düşüklüğü ile beraber beyin MR görüntüleme bulgularının da ilerleyici olmasından ötürü, klinik kuşku halinde bu tetkiklerin tekrarlanarak izlenmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Aycan Ünalp
Ankent Sitesi 2, E-1 Blok
Kat 3, Daire 7, Narlıdere-İzmir
Cep: 0 505 221 16 93
E-posta: aycanunalp@myynet.com

KAYNAKLAR

1. Johnson JL, Wadman SK. Molybdenum cofactor deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly NS, Valle D (Editors). The Molecular Basis of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill, 1989: 1463-75.
2. Roth A, Nogues C, Monnet JP, Ogler H, Sandubray JM. Anatomopathological findings in a case of combined deficiency of sulfite oxidase and xanthine oxidase with a defect of molybdenum cofactor. *Virchows Arch [A]* 1985; 405: 379-86.
3. Topcu M, Coskun T, Haliloglu G, Saatci I. Molybdenum cofactor deficiency: report of three cases presenting as hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2001; 16: 264-70.
4. Ichida K, Aydin HI, Hosoyamada M, Kalkanoglu HS, Dursun A, Ohno I, et al. A Turkish case with molybdenum cofactor deficiency. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2006; 25: 1087-91.
5. Salman MS, Ackerley C, Senger C, Becker L. New insights into the neuropathogenesis of molybdenum cofactor deficiency. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 91-6.
6. Lee HF, Mak BSC, Chi CS, Tsai CR, Chen CH, Shu SG. A novel mutation in neonatal sulphite oxidase deficiency. *Neuropediatrics* 2002; 33: 174-9.
7. Rupa CA, Gillet J, Gordon BA, Ramsay DA, Johnson JL, Garrett RM, et al. Isolated sulfite oxidase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27: 299-304.
8. Boles RG, Ment LR, Meyn MS, Horwich AL, Kratz LE, Rinaldo P. Short-term response to dietary therapy in molybdenum cofactor deficiency. *Ann Neurol* 1993; 34: 742-4.
9. Johnson JL. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. *Prenat Diagn* 2003; 23: 6-8.
10. Slot HMJ, Overneg-Plandsoen WCG, Bakker HD, Abeling NG, Tamminga P, Barth PG, et al. Molybdenum cofactor deficiency: an easily missed cause of neonatal convulsions. *Neuropediatrics* 1993; 24: 139-42.
11. Appignani BA, Kaye EM, Wolpert SM. CT and MR Appearance of the Brain in Two Children with Molybdenum Cofactor Deficiency. *AJNR* 1996; 17: 317-20.

Editör'ün Notu

Konuya ilişkin yeni bir literatür eklenmiştir:

- Per H Gümüş H, Ichida K, Çağlayan O, Kumandaş S. Molybdenum cofactor deficiency: Clinical features in a Turkish patient. *Brain Development* 2007; 29: 365-8.