

# Molibden Kofaktör Eksikliği ve Lens Dislokasyonu: Olgu Sunumu

## Molybdenum Cofactor Deficiency and Lens Dislocation: A Case Report

Fulya DUMAN<sup>1</sup>, Pınar GENÇPINAR<sup>2</sup>

### ÖZ

Erken çocukluk döneminde tedaviye dirençli nöbetlerle kendini gösteren, nadir ve ölümcül bir metabolik hastalık olan Molibden Kofaktör Eksikliği tanısında göz muayenesinin önemini vurgulamak istedik. Bu çok nadir görülen vaka, lens dislokasyonu ile beraber tedaviye dirençli nöbeti olan çocuklarda erken tanı ve tedaviye olanak sağlaması için, az bilinen bir hastalık olan Molibden Kofaktör Eksikliği'nin hatırlatılması ve tartışılması açısından önem arz etmektedir. Bu hastalarda, uygun diyetle ve tedavi ile en azından nörodejeneratif bozuklukların ilerleyişi durdurulabileceğinden ve dirençli nöbetler kesilebileceğinden erken tanı oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Molibden Kofaktör, Lens Dislokasyonu, Ektopia Lentis.

### ABSTRACT

We wanted to emphasize the importance of ocular examination in an uncommon and lethal metabolic disease, Molybdenum Cofactor Deficiency, which appears with refractory seizures during early neonatal period. This extremely rare case is important in recognition and discussion of a less known disease Molybdenum Cofactor deficiency characterized by lens dislocation and refractory seizures in pediatric patients. Since progression of neurodegenerative disorders may be delayed and refractory seizures may be ceased with appropriate diet and treatment, early diagnosis is extremely important.

**Key Words:** Molybden Cofactor, Lens Dislocation, Ectopia Lentis

Molibden Kofaktör Eksikliği (MKE), erken çocukluk dönemlerinde tedaviye dirençli nöbetlerle kendini gösteren nadir ve ölümcül bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık ilk defa 1978'de Duran ve arkadaşları<sup>1</sup> tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın kesin bulguları ise ancak iki yıl sonra Johnson ve arkadaşları<sup>2</sup> tarafından ortaya konmuştur. Sülfat oksidaz, kseantin dehidrogenaz, aldehit oksidaz ve mitokondriyel amidoksim indirgeyici bileşen (mARC) enzimlerinin fonksiyonu için Molibden kofaktörü gereklidir.<sup>3-5</sup> Ancak bu enzimlerden sadece sülfat oksidaz (sülfatin sülfata oksidasyonunu sağlar) eksikliğinin (SOE) erken ölümlerle sonlanan ciddi nörodejeneratif bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir.<sup>6</sup> Bu yüzden SOE ve MKE, benzer klinik bulgularla ortaya

çıkabilir. Hastalığın mekanizmasında düşük sülfat seviyelerinin veya sülfat içerikli metabolitlerin toksik birikiminin nörodejeneratif bozukluğa sebep olduğu öne sürülmüştür.<sup>7</sup> Hastalık klasik olarak, yenidoğan döneminde inatçı nöbetler, belirgin gelişme geriliği, mikrosefali, dismorfik yüz, anormal kas tonusu ve erken ölümlerle karakterizedir.<sup>8,9</sup> Hastalarda tespit edilen görme azlığını, lens korteksi hasarı, miyopi ve lens dislokasyonu açıklamaktadır.<sup>8</sup>

MKE otozomal resesif bir hastalık olduğundan akraba evliliklerinin daha sık görüldüğü küçük yerleşim bölgelerinde daha sıktır. Molibden kofaktörün metabolik yolunda dört gen yol oynar; MOCS1, MOCS2, MOCS3 ve GEPH. En sık

1- Uz. Dr., Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye

2- Uz. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Geliş Tarihi - Received:** 01.02.2017

**Kabul Tarihi - Accepted:** 18.06.2017

*Glo-Kat 2018; 13: 38-41*

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:**

Fulya DUMAN

Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye

**Phone:** +90 505 689 2029

**E-mail:** fulyakama@yahoo.com

mutasyon MOCS1 geninde (Tip A), ondan sonra da MOCS2 geninde (Tip B) görülür.<sup>7-12</sup> Dünyada 150'den az vaka rapor edilmiştir.<sup>13</sup> Bu düşük sayının sebebi hem erken ölümlerden dolayı birçok vakaya tanı konulamamış olması hem de hastalığın perinatal asfiksiye bağlı hipoksik-iskemik ensefalopati ile karıştırılmasıdır.<sup>14</sup> Akraba evliliklerinin daha sık olduğu ülkemizde bu hastalığın oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak tanı konulabilmesi için öncelikle klinisyenin bu nadir görülen hastalığı tanması ve buna yönelik tetkikleri istemesi gerekmektedir. Tanı, tedaviye dirençli nöbet geçiren çocuklarda idrar analizi, düşük plazma ve idrar ürik asit seviyeleri ile konur. Radyolojik bulgular arasında, bu hastalığa özel olmayan iskemik/hipoksik ensefalopati benzeri değişiklikler vardır. Beraberinde lens dislokasyonu varlığı MKE'nin klinik tanısını destekler. Koryon örneklerinin genetik analizi ve sülfat oksidaz aktivitesine bakılması ile prenatal tanı konulabilir.<sup>15,16</sup>

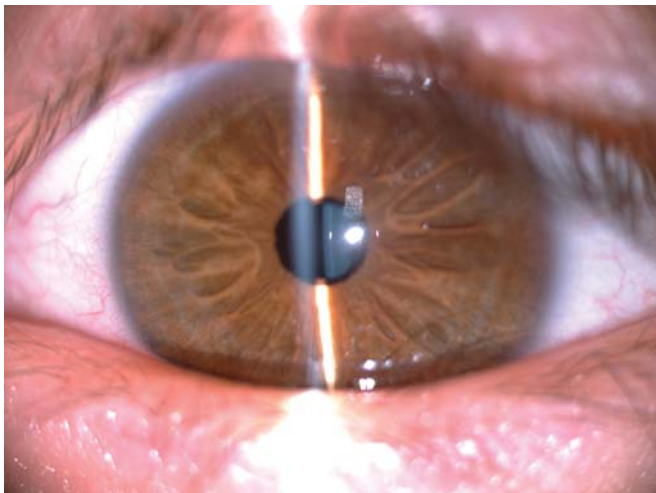
Uygun diyetle ve tedavi ile en azından nörodejeneratif bozuklukların ilerleyişi durdurulabileceğinden ve dirençli nöbetler kesilebileceğinden, erken tanı oldukça önemlidir. Erken tanı aynı zamanda sonraki gebelikler için genetik danışmanlıkta da faydalı olur. Göz hekimi tarafından tespit edilen lens dislokasyonu, nörodejeneratif bozukluklarla birlikte olduğunda MKE'nin erken tanısında çok önemli bir bulgudur. Bu yüzden bu yazıda, çok tanınmayan bir metabolik hastalık olan MKE ile ilgili bir olgu sunarak bu hastalığı tartışmak istedik.

## OLGU SUNUMU

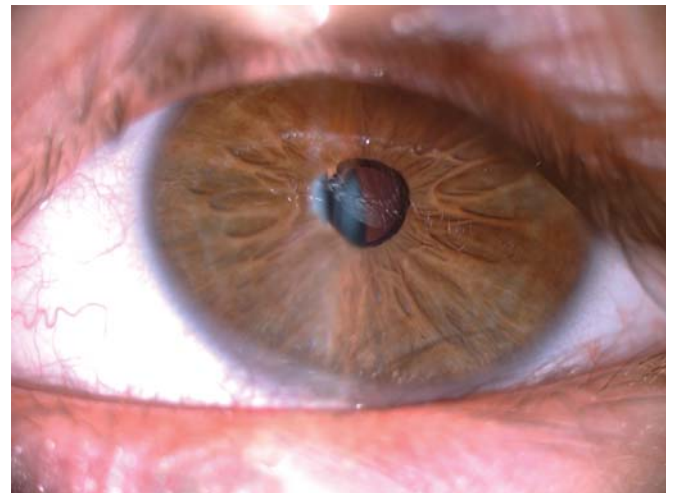
Dört yaşında erkek çocuk göz muayenesi için kliniğimize başvurduğunda sağ gözde afferent pupilla defekti olduğu tespit edildi. Gelişim geriliği sebebiyle tam görme keskinliği alınamayan hastanın biyomikroskopik muayenesinde sağda daha fazla olmak üzere her iki gözde, fakodonezisle birlik-

te, aşağı nazale doğru olan lens subluksasyonu tespit edildi (Şekil 1,2). Ön kamara normal derinlikte ve sakindi. Hastanın göz hareketleri, göz içi basıncı ve fundus muayeneleri normaldi. Hastanın özgeçmişi sorgulandığında; 40 haftalık sorunsuz bir doğum sonrası beş aylıkken fokal febril tonik nöbetle pediatri kliniğine başvurmuştu. Gelişme geriliği, zayıf baş kontrolü ve kas hipotonisi de tespit edilen hastanın laboratuvar sonuçlarında düşük serum ürik asit seviyesi (0.1mg/dl) bulunması üzerine MKE tanısıyla çocuk nöroloğu tarafından üç yıldır levetirasetam (Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış, bilinen nörotransmisyona ait mekanizmalardan farklı bir etki mekanizmasına sahip olduğu düşünülen antiepileptik bir ilaç; pirasetamın etil analogunun bir enantiomeri.) tedavisiyle nöbetsiz takip edilmekteydi. Aile öyküsünde, ebeveynlerde akraba evliliği yok, yakın akrabalarda genetik, metabolik hastalık veya erken ölüm hikâyesi bulunmamaktaydı. Annenin daha önceki iki gebeliğinin intrauterin exitusla sonlandığı öğrenildi. Klinik muayenede hastada geniş burun kökü, derin göz çukurları, belirgin elmacık kemikleri, mikrognati ve büyük kulaklarla dismorfik bir yüzü olduğu tespit edildi. Hasta desteksiz oturabiliyor ama desteksiz yürüyemiyor ve ancak 5-6 kelime söyleyebiliyordu. Nörolojik muayenede axial hipotoni ve periferik spastisite bulunmaktaydı. Beyin MR'ında serebellum ve globus pallidusta bilateral hiperintens lezyonlar, EEG'sinde asenkron multifokal yavaş-dalga aktivite tespit edildi. Hastanın genetik taramasında MOCS2A (Met-His) üzerindeki G3A yer değişikliğinde homozigot, MOCS1 (Arg-His) üzerindeki G1715A yer değişikliğinde heterozigot olduğu görüldü. G3A'daki yer değişikliğinin hastada MOCS2A'ya bağlı MKE'ye yol açtığı belirlendi.

Hastanın nöbetlerini önlemek için antiepileptik tedaviye, gelişiminin desteklenmesi için fizik tedavi ve özel eğitime devam edilmekte. Lens subluksasyonu için ileri düzey birçok göz kliniğince değerlendirildi, operasyona gerek görülmedi.



Şekil 1. Molibden kofaktör eksikliği olan vakanın sağ gözünde lens dislokasyonu.



Şekil 2. Molibden kofaktör eksikliği olan vakanın sol gözünde lens dislokasyonu.

Hasta konservatif yaklaşımla, her iki göze +18.00D gözlükle dört ayda bir takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Lens dislokasyonu; SOD, MKE, Marfan sendromu ve Homosistinüri için karakteristiktir ve tanı koymada önemli bir ipucudur. Ağır gelişme geriliği, nöbetler ve lens dislokasyonunun birlikte görülmesi akla MKE ve SOD'yi getirmelidir. Bu iki hastalığın ayrımı ancak biyokimyasal ve genetik testlerle yapılır.<sup>10</sup> MKE, ilerleyici nörodejeneratif bozukluklarla giden ve erken ölümle sonuçlanan nadir ama ciddi bir metabolik hastalıktır. Erken tanı ve tedavi zor ve çok önemlidir. Ancak yenidoğan, çocuk nörolojisi ve göz uzmanının titiz ve ortak çalışmasıyla bu tanıyı koymak biraz daha kolay bir hal alır. Hastalık hızlı ilerleyici vasıfta olduğundan erken tanı önemlidir. Bazı yayınlarda lens dislokasyonunun yenidoğan döneminden itibaren görüldüğünü belirtilmekteyken, diğer yayınlarda daha sonra da gelişebildiği bildirilmektedir.<sup>1,2,13,17</sup> Ichida ve arkadaşlarının<sup>18</sup> ülkemizden rapor ettiği tek olguluk çalışmada lens dislokasyonu görülmemiştir. Bayram ve arkadaşları<sup>9</sup> da ülkemizde yaptığı 12 vakalık çalışmasında hastaların hiçbirinde lens dislokasyonu rapor etmemişlerdir. Bizim hastamızda da lens subluksasyonu 4 yaşındayken tespit edilmiş olup daha önceki göz kayıtlarında herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Vijayakumar<sup>8</sup> on vakalık çalışmasında iki tip MKE tariflemiştir: nörodejeneratif bozukluklarla beraber hızlı ilerleyen, daha sık olan klasik form ve gelişme geriliği ile kendini gösteren daha hafif ama nadir olan atipik form. Bu da çok az da olsa bazı hastaların neden ilk dekad içinde kaybedilmediğini açıklamaktadır. Hafif Atipik Formlarda tanı, daha çok lens dislokasyonu görüldükten sonra konulmaktadır.<sup>8,19,20</sup>

Günümüzde MKE'nin kesin tedavisi mümkün değildir. Molibden kofaktör, vücuda dışarıdan sistemik olarak verilebilecek yapıda değildir ama benzer sentetik maddelerin verilmesi veya diyet önerileri ile hastalığın en azından ilerlemesi yavaşlatılmaya çalışılmaktadır. Buna örnek olarak, bir molibden biyosentez aramaddesi olan cPMP (siklikpiranopterin monofosfat), dekstrometorfan ile NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör inhibisyonu, tiyamin ve sisten takviyeli ve metiyonin kısıtlayıcı diyet verilebilir.<sup>21-24</sup> Bu tedavilerle bazı hastalarda ilerlemenin yavaşladığı, biyokimya sonuçlarının düzeldiği, nöbetlerin azaldığı veya kesildiği rapor edilmiştir. Ancak tam bir tedavi protokolüne ulaşmak için daha fazla ve geniş çalışmalar yapılmalıdır.

Lens dislokasyonu, gelişme geriliği, nöbet, dismorfik yüz ve hipourisemi tespit edilen her çocukta MKE düşünülmelidir. Bizim bu çok nadir görülen vakamız, lens dislokasyonu ile beraber tedaviye dirençli nöbeti olan çocuklarda erken tanı ve tedaviye olanak sağlaması için, MKE'nin hatırlatılması ve tartışılması açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Duran M, Beemer FA, van de Heiden C, ve ark. Combined deficiency of xanthine oxidase and sulphite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport? J Inher Metab Dis.1978; 1: 175-8.
2. Johnson JL, Waud WR, Rajagopalan KV, ve ark. Inborn errors of molybdenum metabolism: combined deficiencies of sulfite oxidase and xanthine dehydrogenase in a patient lacking the molybdenum cofactor. Proc Nat Acad Sci.1980; 77: 3715-9.
3. Ichida K. Hereditary xanthinuria and molybdenum cofactor deficiency. Nippon Rinsho.2003; 61: 377-82.
4. Havemeyer A, Lang J, Clement B. The fourth mammalian molybdenum enzyme mARC: Current state of research. Drug Metab Rev 2011; 43: 524-39.
5. Schwartz G, Mendel RR, Ribbe MW. Molybdenum cofactors, enzymes and pathways. Nature.2009; 460: 839-47.
6. Lueder GT, Steiner RP. Ophthalmic abnormalities in molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. J Pediatr Ophthalmol Strabismus.1995; 32: 334-7.
7. Reiss J, Bonin M, Schwegler H, ve ark. The pathogenesis of molybdenum cofactor deficiency, its delay by maternal clearance, and its expression pattern in microarray analysis. Mol Genet Metab.2005; 85: 12-20.
8. Vijayakumar K, Gunny R, Grunewald S, ve ark. Clinical neuroimaging features and outcome in molybdenum cofactor deficiency. Pediatr Neurol.2011; 45: 246-52.
9. Bayram E, Topcu Y, Karakaya P, ve ark. Molybdenum cofactor deficiency: review of 12 cases (MoCD and review). Eur J Paediatr Neurol.2013; 17: 1-6.
10. Bindu PS, Christopher R, Mahadevan A, ve ark. Clinical and imaging observations in isolated sulfite oxidase deficiency. J Child Neurol.2011; 26: 1036-40.
11. Panayiotopoulos CP. Neonatal seizures, neonatal syndromes. In: The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2599/>. Accessed May 10, 2016.
12. Hitzert MM, Bos AF, Bergman KA, ve ark. Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP. Pediatrics.2012; 130: 1005-10.
13. Al-Obaidalla MA, Mbekeani JN, Dogar MA, ve ark. Neonatal molybdenum cofactor deficiency and ectopia lentis in a Saudi Arabian patient. Int J Ped and Adolesc Med. 2014; 1: 35-9.
14. Nagappa M, Bindu PS, Taly AB, ve ark. Child Neurology: Molybdenum cofactor deficiency. Neurology.2015; 85: 175-8.
15. Gray RGF, Green A, Basu SN, ve ark. Antenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency. Am J Obstet Gynecol.1990; 163: 1203-4.
16. Reiss J, Christensen E, Dorche C. Molybdenum cofactor deficiency: first prenatal genetic analysis. Prenat Diagn.1999; 19: 386-8.
17. Mechler K, Mountford WK, Hoffman GF, ve ark. Ultra-orphan diseases: a quantitative analysis of the natural history of molybdenum cofactor deficiency. Genet Med.2015; 17: 965-70.
18. Ichida K, Aydin HI, Hosoyamada M, ve ark. A Turkish case with molybdenum cofactor deficiency. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.2006; 25: 1087-91.
19. Endres W, Shin YS, Gunther R, ve ark. Report on a new patient with combined deficiencies of sulphite oxidase and xanthine

- dehydrogenase due to molybdenum cofactor deficiency. *Eur J Pediatr.*1988; 148: 246-9.
20. Hughes EF, Fairbanks L, Simmonds HA, ve ark. Molybdenum cofactor deficiency-phenotypic variability in a family with a late-onset variant. *Dev Med Child Neurol.*1998; 40: 57-61.
  21. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S, ve ark. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. *Pediatrics.*2010; 125: 1249-54.
  22. Tan WH, Eichler FS, Hoda S, ve ark. Isolated sulfite oxidase deficiency: a case report with a novel mutation and review of the literature. *Pediatrics.* 2005; 116: 757-66.
  23. Higuchi R, Sugimoto T, Tamura A, ve ark. Early features in neuroimaging of two siblings with molybdenum cofactor deficiency. *Pediatrics.*2014; 133: 267-71.
  24. Carmi-Nawi N, Malinger G, Mandel H, ve ark. Prenatal brain disruption in molybdenum cofactor deficiency. *J Child Neurol.*2011; 26: 460-4.