

# Molibden Kofaktör ve İzole Sülfıt Oksidaz Eksikliği

## MOLYBDENUM COFACTOR AND ISOLATED SULFITE OXIDASE DEFICIENCY

Dr.Fatih Süheyl EZGÜ\*, Dr.Alev HASANOĞLU\*\*, Dr.Leyla TÜMER\*\*\*

\* Uz., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\* Prof., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\*\*Yrd.Doç., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

### Özet

Molibden kofaktör, düşük molekül ağırlıklı bir grup olup insanlarda bulunan sülfıt oksidaz, ksantin dehidrogenaz ve aldehit oksidaz enzimlerinin fonksiyonu için gereklidir. Eksikliğine özellikle Kuzey Amerika, Orta ve Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Asya ve Türkiye'de rastlanmaktadır. Otozomal resesif geçiş gösteren bu metabolik hastalıkta her üç enzimin de aktivitesinde bozukluk gözlenir. Fatal bir hastalık olan molibden kofaktör eksikliğinde, belirtiler genellikle postnatal ilk 1-2 haftada, oral protein alımının artmasıyla başlar. Beslenme güçlüğünün ardından tonik-klonik kasılmalar ve periferel hipertonsite gözlenir. İzole sülfıt oksidaz eksikliği de otozomal resesif geçiş gösterir ve kliniği molibden kofaktör eksikliğine benzer. Bu iki bozukluk arasındaki ayırıcı tanı biyokimyasal ve genetik incelemelerle yapılır. Her iki hastalıkta da etkin bir tedavi için çalışmalar devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Molibden kofaktör, Sülfıt oksidaz

T Klin Pediatri 2001, 10:113-117

### Summary

Molybdenum cofactor is a low molecular weight group that is essential for the functions of the enzymes sulfite oxidase, xanthine dehydrogenase and aldehyde oxidase. The deficiency of the cofactor is especially seen in North America, Middle and South Europe, North Africa, Asia and also Turkey. The deficiency of all three enzymes is found in this autosomal recessively inherited disease. The symptoms generally begin in the first postnatal 1-2 weeks by the increase in oral protein intake. Difficulty in feeding, tonic-clonic seizures and peripheral hypertonicity are the common clinical signs and symptoms. Isolated sulfite oxidase deficiency is also inherited as autosomal recessive and the clinical signs are indistinguishable from molybdenum cofactor deficiency. The differential diagnosis is made by biochemical and genetic analysis. The investigations have still been going on for an effective therapy for both diseases.

**Key Words:** Molybdenum cofactor, Sulfite oxidase

T Klin J Pediatr 2001, 10:113-117

Sülfıt oksidaz ve ksantin dehidrogenaz enzimlerinin birlikte eksikliği ilk kez 1978 yılında tanımlanmıştır. Yenidoğan döneminde beslenme güçlüğü, ağır nörolojik bozukluklar ve lens dislokasyonu gözlenen ilk olguda bu iki nadir gözlenen metabolik bozukluğun birarada oluşabileceği düşünülmemiş, ancak molibdenin her iki enzim için de esansiyel bir komponent olduğu anlaşıldıktan sonra molibden metabolizması ya da transportundaki bir bozukluktan kuşku duyulmuştur. Diyetten kaynaklanan bir eksiklik olamayacağı

**Geliş Tarihi:** 15.01.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Fatih Süheyl EZGÜ  
Kuloğlu Sokak, No: 6/10, Kale Apt.  
06680, Çankaya, ANKARA

T Klin J Pediatr 2001, 10

gösterildikten sonra yapılan çalışmalarda bozukluğun genetik geçişli olduğu anlaşılmıştır (1,2).

### Molibden Kofaktör ve Enzimler

Molibden kofaktör, düşük molekül ağırlıklı bir grup olup molibdenin, organik bir bileşik olan molibdopterinin yapısına girmesiyle oluşur. İnsanlarda bulunan sülfıt oksidaz, ksantin dehidrogenaz ve aldehit oksidaz enzimlerinin fonksiyonu için gereklidir (3).

Fonksiyon yapabilmesi için molibden kofaktöre gereksinimi olan sülfıt oksidaz, sülfürlü aminoasitlerin yıkımında terminal enzim olarak görev yapar ve sadece endojen sülfitin değil, egzogen olarak verilen sülfıt ve sülfür dioksitin eliminasyonunda önemli rol oynar (4). Ksantin dehidro-

113

genaz, pürin metabolizmasında, hipoksantin ve ksantin hidrosilasyonunu katalize ederek ürik asit oluşmasına yardımcı olur (5). Aldehit oksidaz ise, kofaktör içeriği, moleküler ağırlık, alt ünite ve substrat seçiciliği bakımından ksantin dehidrogenaza benzerlik gösterir. Aldehit oksidaz, hipoksantini hidrosilleyerek ksantin oluşumunu sağlamasına karşılık, ksantinden ürik asit oluşumunu gerçekleştiremez. Bu enzim, vücudun genel detoksifikasyon sisteminin bir bölümü olarak çalışır (6).

### Klinik Bulgular

Molibden kofaktör eksikliğine özellikle Kuzey Amerika, Orta ve Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Asya ve Türkiye'de rastlanmakta (8), kızlarda ve erkeklerde eşit oranda gözlenmektedir. Otozomal resesif geçiş gösteren molibden kofaktör eksikliğinde hastalarda her üç enzimin de eksikliği gözlenir. Heterozigotlar ise asemptomatiktir (2).

Fatal bir hastalık olan molibden kofaktör eksikliği genellikle erken yaşta ölümle sonuçlanır. Yaşayan ve ağır olarak etkilenen çocuklar ise özel bakıma gereksinim gösterirler. Belirtiler genellikle postnatal ilk 1-2 haftada, oral protein alımının ve buna bağlı olarak da sülfid üretimini artması ile başlar. Beslenme gücünün ardından toniklonik kasılmalar ve periferik hipertoniye gözlenir.

Konvülsiyonlar genellikle antikonvülsanlara dirençli olup güçle kontrol altına alınabilir. Bazı olgularda beyin hasarının intrauterin dönemde başladığı saptanmıştır. Neonatal dönemden sonra yaşayan hastalarda ise lens dislokasyonu gözlenebilir (1,2).

İzole sülfid oksidaz eksikliği de otozomal resesif geçiş gösterir ve heterozigotlar semptomsuzdur. Literatürde, izole sülfid oksidaz eksikliği olan hastaların sayısı daha azdır. Bu hastalıkta molibden kofaktör ve ksantin dehidrogenaz etkilenmemiştir ancak klinik bulgular ve nöropatoloji kombine hastalıktan ayırt edilemez. Tanımlanan olgularda başlangıç yaşı ve semptomların ağırlığı değişmekle birlikte mental retardasyon, konvülsiyonlar, hemipleji gibi ağır nörolojik bulgular ve lens dislokasyonu tabloyu oluşturmaktadır (7).

Klinik özelliklerin şiddetinde bazı farklılıklar olmasına karşın, molibden kofaktör eksikliği

ve izole sülfid oksidaz eksikliği için karakteristik bulgu doğumdan kısa süre sonra başlayan ve tedaviye dirençli konvülsiyonlardır ve bu iki hastalığı sadece klinik bulgulara dayanarak birbirinden ayırmak oldukça güçtür (1).

Literatürde molibden kofaktör ve izole sülfid oksidaz eksikliği saptanan olgular arasında Türk hastalar da yer almaktadır (8). Anne ve babalarında akraba evliliği öyküsü sıklıkla bulunan bu hastalardan birisinde, 11 aylık iken geçirdiği bir viral enfeksiyon sonrası sırasıyla jeneralize konvülsiyonlar, koreiform hareketler, hipotoni ve motor kuvvet kaybı gelişmiş, aminoasit incelemesinde plazma ve idrarda S-sülfosistein, yüksek düzeyde taurin ile düşük konsantrasyonlarda sistin düzeylerinin bulunması, idrardaki ksantin ve hipoksantin atılımlarının normal olması ile de izole sülfid oksidaz eksikliği tanısı konulmuştur. Kültüre edilmiş fibroblastlarda sülfid oksidaz aktivitesi hiç olmayan hastanın ilginç olarak idrar sülfid testi negatif bulunmuş, ve tanı konurken tek başına idrarda sülfid testi ile karar verilmemesi gerektiğini düşündürmüştür (1).

Molibden kofaktör ve izole sülfid oksidaz eksikliği olan hastalardaki klinik benzerlikler asıl bozukluğun sülfid oksidaz eksikliğine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ksantin oksidaz ve aldehit oksidazın izole ya da kombine eksikliklerinde ensefalopati gözlenmemesi de bunu desteklemektedir (6). Ensefalopatinin meydana gelmesinde sülfid metabolitlerinin ve özellikle de; S-sülfosisteinin birikiminin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

S-sülfosisteinin moleküler yapısı glutamat gibi nöroeksitator ve nörotoksik aminoasitlere benzerlik göstermektedir. Bu yüzden molibden kofaktör eksikliği, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarımına bağlı olarak gelişen nörodejeneratif hastalıkların bir modeli olarak kabul edilebilir. Buna paralel olarak lamotrijin ve vigabatrin gibi ilaçlarla durdurulamayan konvülsiyonlarda, NMDA ve voltaj bağımlı kalsiyum ve sodyum kanallarını inhibe eden deks-trometarfan gibi ilaçlarla başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (9).

### Radyolojik İncelemeler

Tanı almış hastalarda yapılan kranial ultrasonografilerde ventriküllerde genişleme, kranial

tomografide ise serebral ödem, serebral ve serebellar atrofi, ventriküllerde dilatasyon ve fokal kalsifikasyon alanları gözlenmiştir.

Bilgisayarlı tomografide erken dönemde inceleme normal olabileceği gibi, beyin beyaz cevherinde ve kaudat nukleusta immatür miyelinizasyon, ilerleyici ve yaygın beyin atrofisi ve bazı hastalarda da talamusda kalsifikasyon alanları gözlenmiştir.

Manyetik rezonans beyin dokusunun kaybını daha iyi görüntüleyebilir. Özellikle periventriküler serebral beyaz cevherde azalma, miyelinizasyonda duraklama ve gliosis ile kistik beyaz cevher değişiklikleri de daha iyi görüntülenebilmektedir (10).

Beyin proton manyetik rezonans spektroskopisi uygulanan hastalarda ise beyin gelişiminin geri kalması ve miyelinizasyonda bozuklukla uyumlu bulgular elde edilmiştir (11).

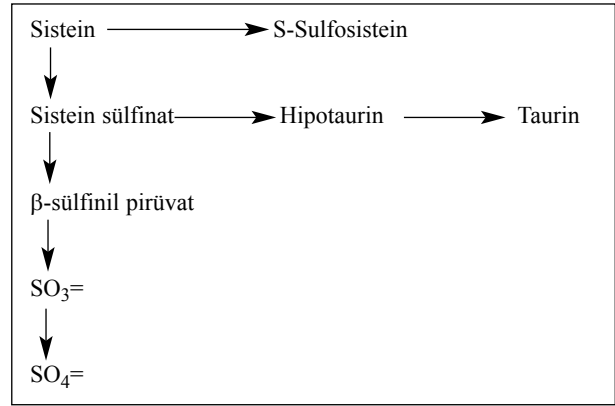
### Patoloji

Molibden kofaktör eksikliği tanısı almış bazı hastalarda yapılan patolojik incelemelerde makroskopik olarak serebral atrofi, derin ve geniş serebral sulkusların varlığı, özellikle lateral ve 4. Ventriküllerde genişleme ile beyaz cevherde subkortikal ve jukstakortikal multikistik lezyonlar saptanmıştır. Mikroskopik incelemelerde ise özellikle frontal, temporal ve oksipital loblarda nöron kaybı ve beyaz cevherde demiyelinizasyon gözlenmiştir (12).

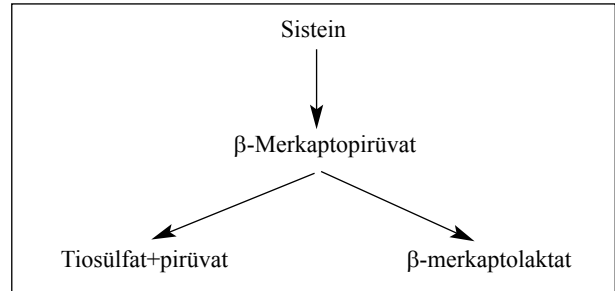
### Biyokimyasal Özellikler ve Tanı

Sülfite oksidaz eksikliğinde, inorganik sülfite sülfata oksidasyonu bozulduğundan vücutta sülfite birikimi gözlenirken sülfat oluşumu azalmaktadır. Artmış sülfite düzeyi ise S-sülfosistein ve tiyosülfat düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (Şekil 1). Yine enzim eksikliğiyle sistein katabolizmasında transaminasyon ve transsülfürasyon reaksiyonlarının ağırlık kazanmasından dolayı sırasıyla merkaptopirüvat ve tiyosülfat oluşumu ve bu metabolitlerin idrarla atılımı artmaktadır. Plazma sistein düzeyleri ise oldukça düşük bulunmaktadır (Şekil 2).

Ksantin dehidrogenaz eksikliğinde ise idrar ksantin ve hipoksantin atılımında artış gözlenir.



Şekil 1. Sistein metabolizmasının majör yolu. (Direkt oksidasyon).



Şekil 2. Sistein metabolizmasının minör yolu. (Transaminasyon ve transsülfürasyon).

Ürik asit hem plazma hem de idrarda azalır (8). Ksantin dehidrogenaz eksikliği olmasına rağmen ürik asit atılımı normal olan hastalar da tanımlandığından, molibden kofaktör eksikliğini izole sülfite oksidaz eksikliğinden ayırmak için normal idrar ksantin ve hipoksantin düzeylerinin kullanılması daha yararlı olur (1) (Tablo 1). Ayrıca molybdopterin yıkım ürünlerinden olan ürotionun molibden kofaktör eksikliğinde idrarda bulunmaması, izole sülfite oksidaz ve ksantin dehidrogenaz eksikliklerinde ise idrardaki düzeylerinin normal olması ayırıcı tanıda önemlidir (2).

Molibden kofaktör eksikliğinin tanısında idrarda sülfite varlığını kolayca belirleyebilen dipstik testinden de yararlanılmaktadır. Bu test, özellikle riskli hasta grubunda bir tarama testi olarak kullanılmaktadır.

Bu testte sodyum nitroprussit, potasyum hexasiyanoferrat (II) ve çinko sülfat idrardaki sülfite ile

**Tablo 1.** İzole sülfite oksidaz ve molibden kofaktör eksikliği tanılarını almış hastaların biyokimyasal parametreleri

	İzole SO Eksikliği	MK Eksikliği	Normal
<b>İDRAR (mmol/g creat)</b>			
Sülfite	5.5-13.6	3.1-17.9	Ölçülemez düzeyde
Tiyosülfat	1.2-5.1	0.8-5.7	0-0.79
S-sülfosistein	1.2-1.9	1.9-2.6	0-0.02
Taurin	4.5	1.9-7.6	0.19-0.71
Sülfat	Düşük	1.9-17.7	21-82
Ksantin	0.06	1.8-7.6	0.09-0.39
Hipoksantin	Normal	0.1-1.1	0.05-0.29
Ürik asit	Normal	0.4-2.3	1.2-9.1
<b>PLAZMA (µmol/L)</b>			
S-sülfosistein	13-70	28-60	Ölçülemez düzeyde
Sistin	0-5	0-5	35-50
Ürik asit	280-340	10-464	120-360
<b>FİBROBLASTLAR (µkat/kg prot.)</b>			
Sülfite oksidaz	Ölçülemez düzeyde	Ölçülemez düzeyde	1.01-3.1

SO: Sülfite oksidaz, MK: Molibden kofaktör

reaksiyona girerek pembeden tuğla kırmızısına kadar değişen renklerde pozitif reaksiyon vermektedir. Ancak testte 2-merkaptioethansülfonat, sistein, homosistein ve N-asetil-L-sistein gibi maddeler yanlış pozitif sonuç alınmasına neden olabildiği gibi yanlış negatif sonuç alınan hastalar da tanımlanmıştır (13).

Biyokimyasal incelemelerden sülfite, tiyosülfat ve sülfatin kantitatif olarak HPLC ile tayini de tanıda oldukça yararlıdır (13).

Uygun doku örneklerinde sülfite oksidaz ve ksantin dehidrogenaz eksiklikleri kolayca gösterilebilmektedir. Bu çalışmalarda poliklonal antikor preparatları ile , enzimlerle çapraz reaksiyon veren antijenik maddelerin (CRM) varlığı araştırılmaktadır. Daha yeni olarak western-blot analizi de kullanıma girmiştir.

Molibden kofaktör eksikliğine yol açan genin (MOCS1) 6. Kromozomun kısa kolunda bulunduğu saptanmasından sonra bu lokustaki mutasyonların belirlenmesiyle hasta ve taşıyıcıların

saptanmasında büyük aşama sağlanmıştır (14).

**Prenatal Tanı:** Sülfite oksidaz amniyotik hücrelerde bulunmaktadır ve prenatal tanı için başarıyla kullanılmaktadır. On-ondördüncü gestasyon haftalarında biyopsiyle alınan koryon villuslarda da düzey tayini yapılabilmektedir. Amniyon sıvısında S-sülfosistein düzey ölçümü de prenatal tanı için önemlidir (15).

Molibden kofaktör eksikliğine yol açan lokusun 6. Kromozomun kısa kolunda olduğunun belirlenmesinden sonra, korionik villus hücreleri kullanılarak prenatal enzimatik analiz ve moleküler genetik analiz kullanılarak heterozigot olduğu saptanan bir fetus 1999 yılında ilk kez bildirilmiştir (14).

## Tedavi

Bugüne kadar denenmiş tedavi yöntemlerinden hiçbir hastalığın klinik bulgularını geri döndürememiştir.

İlk deneme sülfür içeren aminoasitlerin diyetle alımını azaltarak sülfite üretimini azaltmayı amaçlamıştır. Daha sonra sülfite bağlamak için penisillamin ve merkaptioetansülfonat gibi tiyol bileşiklerinin verilmesi denenmiş, ancak beklenen yarar elde edilememiştir. Fazla miktardaki sülfite bağlamak için sisteamin verilmesi gündeme gelmiş, ancak ilacın intrasellüler konsantrasyonlarının istenilen düzeye gelmemesi nedeniyle çok fazla yarar sağlanamamıştır (16).

In vitro yapılan çalışmalarda metal transportundaki defektlere bağlı Molibden kofaktör eksikliğinin tedavisinde amonyum molibdat ile başarılı sonuçlar alınmıştır (2).

Molibden kofaktör metabolizmasının ayrıştırılması açıklığa kavuşup molibden kofaktör ve izole sülfite oksidaz eksikliklerinin nedenleri moleküler düzeyde anlaşıldıkça bu hastalıklar için stabilize kofaktör deriveleri ve uygun prekürsorların tedavide kullanılması olasılığı artacak ve hastalık belkide tedavi edilebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Van der Klei-van Moorsel JM, Smit LME, Brockstedt M, Jakobs C, Dorche C, Duran M. Infantile isolated sulphite oxidase deficiency: Report of a case with negative sulphite test and normal sulphate excretion. Eur J Pediatr 1991; 150:196-7.
2. Johnson JL, Wadman SK. Molybdenum cofactor deficiency

- and isolated sulfite oxidase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Mc Graw-Hill, 1995: 2271-83.
3. Kramer SP, Johnson SL, Ribeiro AA, Millington DS, Rajayapalan KV. The structure of the molybdenum cofactor. Characterization of di-(carboxyamidomethyl) molybdopterin from sulphite oxidase and xanthine oxidase. *J Biol Chem* 1987; 262:16357-63.
  4. Shih VE, Abrams IF, Johnson JL, Cavney M, Mandell R, Robb RM, Cloherty JP, Rajagopalan KV. Sulfite oxidase deficiency. Biochemical and clinical investigations of a hereditary metabolic disorder in sulfur metabolism. *N Engl J Med* 1977; 297: 1022-8.
  5. Johnson JL, Rajagopalan KV. Characterization of the molybdenum cofactor of sulfite oxidase, xanthine oxidase and nitrate reductase. Identification of a pteridine as a structural component. *J Biol Chem* 1980; 255: 1783-6.
  6. Reiter S, Simmonds HA, Zollner N, Braun SL, Knedel M. Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 221-34.
  7. Tardy P, Parvy P, Charpentier C. Attempt at therapy in sulphite oxidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1989; 12: 94-5.
  8. Coşkun T, Yetük M, Yurdakök M, Tekinalp G. Blood uric acid as a pointer to the diagnosis of molybdenum cofactor deficiency. *Acta Paediatr* 1998; 87: 714-5.
  9. Kurlmann G, Debus O, Schuierer G. Dextromethorphan in molybdenum cofactor deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 422-3.
  10. Appignani BA, Edward MK, Wolpert SM. CT and MR appearance of the brain in two children with molybdenum cofactor deficiency. *AJNR* 1996; 17:317-20.
  11. Salvan AM, Chabrol B, Lamoureux S, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Vion-Dury J. In vivo brain proton MR spectroscopy in a case of molybdenum cofactor deficiency. *Pediatr Radiol* 1999; 29:846-8.
  12. Rupa CA, Gillett J, Gordon BA, Ramsay DA, Johnson JL, Garrett RM, Rajagopalan KV, Jung JH, Bachevie GS, Sellers AR. Isolated sulfite oxidase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27: 299-304.
  13. Habbal ZM, Touma EH. Positive interference from homocystinuria urine in a spot test for molybdenum cofactor deficiency. *Clin Chem* 1995; 41: 1056-7.
  14. Reiss J, Christensen E, Dorche C. Molybdenum cofactor deficiency: First prenatal genetic analysis. *Prenat Diagn* 1999; 19: 386-8.
  15. Johnson JL, Rajagopalan KV, Lanman JT, Schutgens RB, van Gennip AH, Sorensen P, Applegarth DA. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency by assay of sulphite oxidase activity in chorionic villus samples. *J Inher Metab Dis* 1991; 14:932-7.
  16. Endres W, Shin YS, Gunther R, Ibel H, Duran M, Wadman SK. Report of a new patient with combined deficiencies of sulphite oxidase and xanthine dehydrogenase due to molybdenum cofactor deficiency. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 246-9.