

Kurs POWER

„Charakterystyka biochemiczna i kliniczna
wrodzonych zaburzeń neurometabolicznych”

Deficyt kofaktora molibdenowego – charakterystyka kliniczna

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 14-16 kwietnia 2021 roku.

Deficyt kofaktora molibdenowego

- Choroba po raz pierwszy opisana w 1978

(Duran et al. Combined deficiency of xantine oxidase and siphite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport? J Inherit Metab Dis 1978; 1: 175-178.)

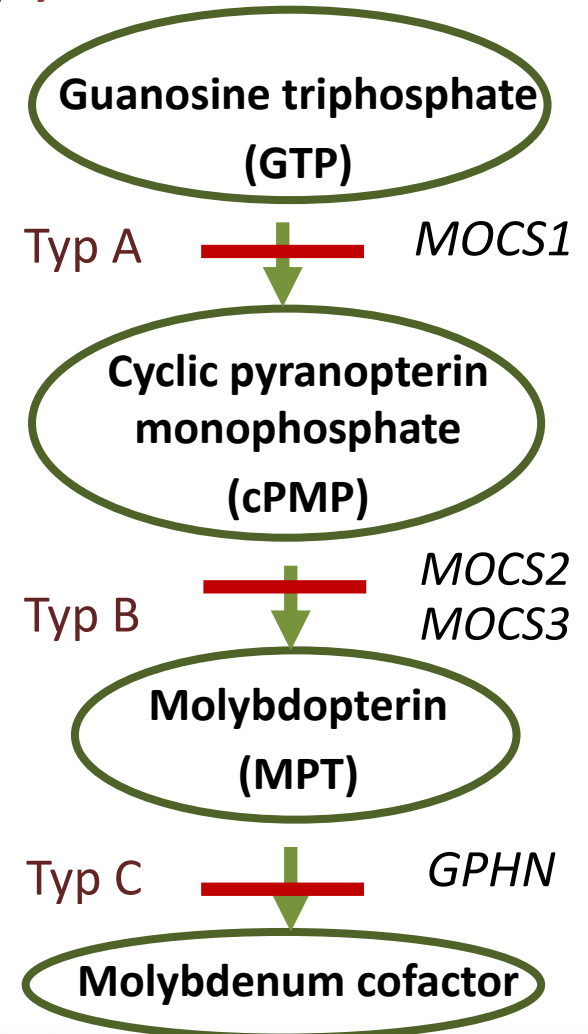
- Deficyt kofaktora molibdenowego → deficyt enzymów zależnych od molibdenu: oksydazy siarczyny, oksydazy ksantyny, oksydazy aldehydowej
- Choroba rzadka, występowanie panetniczne
- Częstość 1:100 000-200 000 urodzeń
- Różna manifestacja w obrębie tej samej rodziny
- Postać klasyczna (noworodkowa) i o późnym ujawnieniu (w ciągu pierwszych 2 lat życia)

Deficyt kofaktora molibdenowego - dziedziczenie i podtypy

Dziedziczenie AR

Podtypy:

- *MoCo deficiency typu A (najczęstsza)*
 - Gen *MOCS1* (6p21.3)
- *MoCo deficiency typu B*
 - Geny *MOCS2*, *MOCS3*
- *MoCo deficiency typu C (najrzadsza)*
 - Gen *GPHN* - koduje białko gefirynę (ang. *Gephyrin*)



Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać klasyczna - objawy

- Neurologiczne
 - zwykle po urodzeniu (1dż): drgawki toniczno-kloniczne (72%), trudności w karmieniu (26%), hipotonia (11%), hipertonia kończyn, nadwrażliwość na bodźce (1%), sugerujące encefalopatię niedokrwienno-niedotlenieniową
 - postępująca (w ciągu tygodni) mikrocefalia, z głębokim opóźnieniem rozwoju (9%) i nasiloną spastycznością
- Okulistyczne:
 - przemieszczenie soczewek (2%; już w wieku niemowlęcym, lub później - postacie o późnym ujawnieniu), sferofakia, *coloboma*, oczopląs
- Inne:
 - niewielka dysmorfia: okrągłe policzki, wydłużone filtrum, mały nos, sporadycznie malformacje mózgu
 - kamica ksantynowa nerek (objaw późny)
- Badania obrazowe: obrzęk mózgu, cechy zmniejszonej dyfuzji w korze mózgu z następczą martwicą podkorową, postępująca wielotorbielowata leukoencefalopatia, MRS :↑mleczany

Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać klasyczna - objawy/diagnostyka

MR mózgu:

- Obraz podobny do zmian niedokrwienno-niedotlenieniowych u noworodków
 - obrzęk mózgu
 - atrofia mózgu
 - atrofia mózdzku
 - zwapnienia jąder podstawy
 - encefalomalacja torbielowata
 - poszerzenie komór
 - opóźniona mielinizacja
 - hipoplazja ciała modzelowatego, pnia mózgu i jąder podstawy
 - Inne
- **MRS:** ↑ mleczany

Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać późna - objawy

- Ujawnienie objawów w pierwszych dwóch latach życia
- Różny obraz kliniczny: od ujawnienia objawów pozapiramidowych w wieku dorosłym do nasilonego zespołu neurologicznego
- Objawy
 - Opóźnienie rozwoju psychoruchowego,
 - przemieszczenie soczewek,
 - objawy pozapiramidowe i piramidowe narastające przy infekcji,
 - drgawki mniej częste niż w postaci klasycznej
- MR mózgu:
 - izolowane zajecie jąder podstawy i jąder zębatych
 - Zmiany podobne do postaci klasycznej

Deficyt kofaktora molibdenowego - diagnostyka

Badania biochemiczne:

- ↓ Kwas moczowy w osoczu/surowicy
- ↑ Ksantyna w moczu
- ↑ S-Sulfocysteina we krwi i moczu
- ↑ tauryna i tiosiarczan w osoczu
- ↓ całkowita cysteina i całkowita homocysteina w osoczu

Badania molekularne:

- potwierdzenie rozpoznania
- możliwość diagnostyki prenatalnej

Deficyt kofaktora molibdenowego - diagnostyka

Kwas moczowy:

- Stężenie niskie $<0,5\text{mg/dl}$ (rzadziej na dolnej granicy normy)
- Stężenie może być w pierwszej dobie prawidłowe i obniżyć się w kolejnych

Uwaga:

- Postacie o późnym ujawnieniu - nie skrajnie niskie stężenia kwasu moczowego
- Dzieci wysoki klirens nerkowy kwasu moczowego → niższe stężenie kwasu moczowego niż dorośli
- Prawidłowe stężenie kwasu moczowego w izolowanym deficycie oksydazy siarczynowej (podobny obraz kliniczny)

Deficyt kofaktora molibdenowego - diagnostyka

Sulfit-test:

- Diagnostyka obecności siarczynów
(nadmiar → neurotoksyczność)
- Wymaga oznaczenia przyłożkowego w świeżo (!)
pobranym moczu

Uwaga:

Dodatni → deficyt kofaktora molibdenowego,

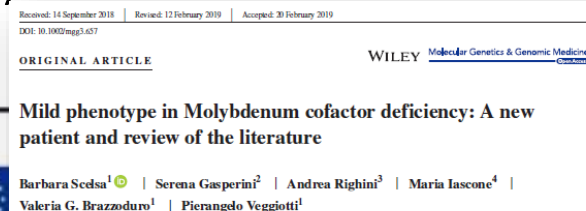
DD: izolowany deficyt oksydazy siarczynowej

Ujemny → fałszywie ujemny przy zbyt długo
przechowywanym moczu

Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać późna

- Prawidłowy rozwój do 15mż
- 16mż – infekcja gorączkowa → porażenie lewostronne
- 20mż – ustalono rozpoznanie MoCD typu B
- 21mż – jedyny incydent drgawek ogniskowych
- 2 lata – rozwój oceniony jako niski-przeciętny
- 3 lata- chodzi samodzielnie, obecny niedowład lewostronny (gł.k.dolna), opóźnienie rozwoju mowy, rozumienie stosowne do wieku
- 3 2/12 – po infekcji nasilenie objawów pozapiramidowych, grymasy twarzy, ruchy choreoatetotyczne kończyn – ustąpiły po kilku dniach
- 3 11/12 - nowe zmiany w tylnej części striatum
- 6 11/12 bez drgawek, nadal niedowład lewostronny, chodzi samodzielnie, szkoła powszechna ze wsparciem z powodu opóźnienia mowy, test na inteligencję niewerbalną powyżej średniej (IQ 114)



Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać późna

TABLE 1 Biochemical profile of the patient

	Age		
	24 months	38 months	5 years
Sulfite test	+	+/-	+/-
S-Sulfocystine (U)	↑	↑	↑
Taurine (U)	3,292 $\mu\text{mol/L}$ (630–1580)	1676 $\mu\text{mol/L}$ (630–1580)	304 $\mu\text{mol/L}$ (17–230)
Cystine (P)	12 $\mu\text{mol/L}$ (37–77)	5 $\mu\text{mol/L}$ (37–77)	11 $\mu\text{mol/L}$ (37–77)
Cystine (U)	9 $\mu\text{mol/L}$ (15–35)	2 $\mu\text{mol/L}$ (15–35)	1 $\mu\text{mol/L}$ (4–11)
Uric acid (P)	1.8 mg/dl (2.4–5.7)	0.2 mg/dl (2.4–5.7)	0.8 (2.4–5.7)

opóźnienie rozwoju mowy, rozumienie stosowne do wieku

- 3 2/12 – po infekcji nasilenie objawów pozapiramidowych, grymasy twarzy, ruchy choreoatetotyczne kończyn – ustąpiły po kilku dniach
- 3 11/12 - nowe zmiany w tylnej części striatum
- 6 11/12 bez drgawek, nadal niedowład lewostronny, chodzi samodzielnie, szkoła powszechna ze wsparciem z powodu opóźnienia mowy, test na inteligencję niewerbalną powyżej średniej (IQ 114)

Received: 14 September 2018 | Revised: 12 February 2019 | Accepted: 20 February 2019
DOI: 10.1002/mgg2.157

ORIGINAL ARTICLE

WILEY Molecular Genetics & Metabolism

Mild phenotype in Molybdenum cofactor deficiency: A new patient and review of the literature

Barbara Scelsa¹ | Serena Gasperini² | Andrea Righini³ | Maria Iascone⁴ | Valeria G. Brazzoduro¹ | Pierangelo Veggiotti¹



ELSEVIER



Case Report

Molybdenum Cofactor Deficiency Mimics Cerebral Palsy: Differentiating Factors for Diagnosis

Kenjiro Kikuchi MD^{a,b,*}, Shin-ichiro Hamano MD, PhD^a, Hiroshi Mochizuki MD, PhD^c, Kimiyoshi Ichida MD, PhD^d, Hiroyuki Ida MD, PhD^b

^a Division of Neurology, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan

^b Department of Pediatrics, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

^c Division of Endocrinology and Metabolism, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan

^d Department of Pathophysiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo, Japan

- Dziecko z początkowo rozpoznanym MPDz.
- Drgawki noworodkowe, rozlany zanik mózgu
- 18mż hospitalizacja z powodu zapalenia płuc, nieoznaczalne stężenie kwasu moczowego we krwi i moczu, Sulfit-test dodatni, podwyższona w moczu ksantyna, hipoksantyna i 2-sulfocysteina.
- Badanie molekularne potwierdziło mutacje w genie *MOCS2A* (MoCD typu B).
- 2 lata – spastyczna quadriplegia, opóźnienie rozwoju umysłowego,

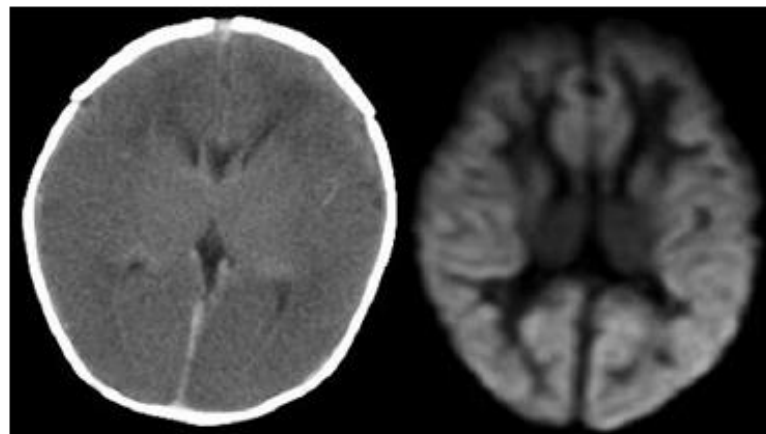


Figure 1. A computed tomography scan and magnetic resonance imaging at age 3 days. Left: Computed tomography demonstrates diffuse low cerebral density. Right: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging demonstrates high signal lesions in the cerebral cortex, with reduced diffusion.

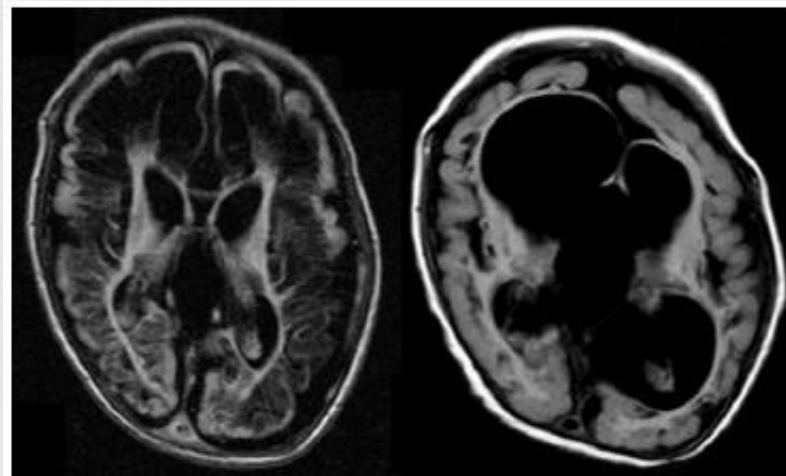


Figure 2. Fluid attenuated inversion recovery images. The left image was undertaken at age 1 month, and the right image at age 1 year. Left: An axial fluid attenuated inversion recovery image at the level of the head of the caudate nucleus demonstrates diffuse cerebral atrophy, a loss of volume in the caudate nucleus, and multiple cystic changes in the subcortical white matter. Right: An axial fluid attenuated inversion recovery image at the level of the head of the caudate nucleus demonstrates diffuse cerebral atrophy, progressive lateral ventricular dilatation, and a very thin corpus callosum.

Molybdenum Cofactor Deficiency Presenting With a Parkinsonism-Dystonia Syndrome

- 6 lat – rozpoznanie bezobjawowe, diagnostyka rodzinna (młodsza siostra *MoCD typu B*); przemieszczenie soczewek; zmiany w jądrach podstawy w MR
- 23 lata – postępujący parkinsonizm i dystonia, apatia, dysartria, dysfagia, brak ruchów spontanicznych, amimiczna twarz, znaczny postęp w ciągu 5 miesięcy, nieprawidłowy MR mózgu.

Fadi Alkufri, MRCP, ^{*1,2}

Tim Harrower, FRCP, ³ Yusof Rahman, FRCP, ⁴
Elaine Hughes, FRCPCH, ⁵ Helen Mundy, FRCP, ⁴
Jonathan A. Knibb, MRCP, ⁶ John Moriarty, MRCPsych, ⁷
Stephen Connor, FRCP, ⁸ Michael Samuel, FRCP ^{1,2}
Movement Disorders, Vol. 28, No. 3, 2013

LETTERS: NEW OBSERVATIONS

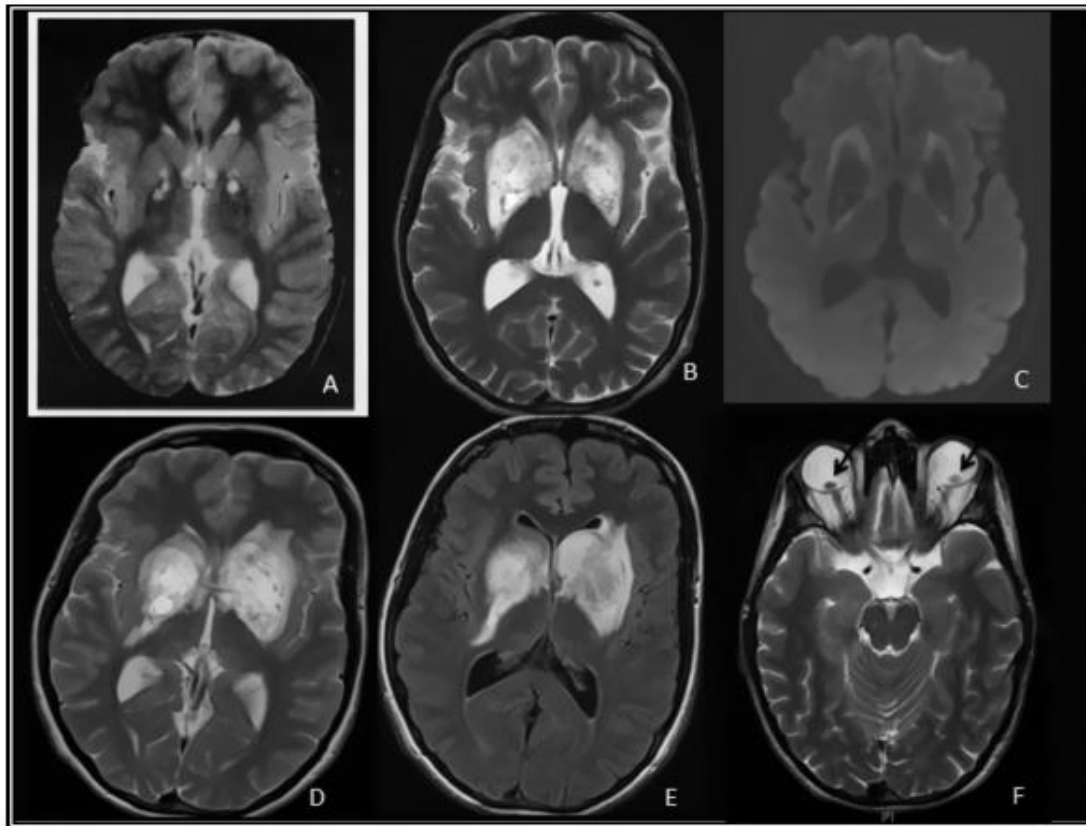


FIG. 1. Brain MRIs of the patient at age 6 years (A) and at age 23 years (B–F). **A:** T2 high-intensity signals are seen in the basal ganglia mainly affecting the globus pallidus and to a lesser degree the putamen bilaterally (Hughes EF, et al. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40:57–61). **B:** The MRI performed when the patient was 23 years old shows a bilateral and symmetric heterogenous but predominantly T2 hyperintense signal change in the corpus striatum. **C:** DWI and ADC sequences (ADC not shown) demonstrate free diffusion centrally and intermediate diffusion peripherally in relation to these areas of signal abnormality. **D, E:** A additional MRI 5 months later, T2 (D) and FLAIR (E), demonstrates some reduction of the swelling of the right corpus striatum and some progression of signal abnormality within the left corpus striatum. **F:** Ocular lenses during the recumbent position during head MRI. They have settled near the optic nerve heads (arrows).

Deficyt kofaktora molibdenowego

- rokowanie i możliwości terapii celowanej

- Leczenie objawowe
- Rokowanie:
 - postać klasyczna - złe
(głębokie upośledzenie, drgawki oporne na leczenie, wczesny zgon)
 - postać późna - ostrożne

MoCo deficyt typu A:

- Wczesne (do 24godzin od urodzenia) włączenie cPMP iv
→ Ustąpienie drgawek, prawie prawidłowy rozwój

MoCo deficyt typu B: pirydoksyna (?), dieta(?)

Deficyt kofaktora molibdenowego - cPMP

- Uzyskiwany z rekombinowanej *E.coli*
- Terapia MOCD typu A uwarunkowanego mutacjami patogennymi w genie *MOCS1* uniemożliwiającymi przemianę GTP w cPMP
- Terapia dożylna, codzienne infuzje

Deficyt kofaktora

- Diagnoza MoCD w 6dż
- Infuzje cPMP od 36dż 80-160ug/kgmc
- Po 2 tygodniach stężenie siarczynu , S-sulfocysteiny, tiosiarczynu, ksantyny i kwasu moczowego w moczu znormalizowały się i pozostawały prawidłowe do 450doby leczenia
- Poprawa reaktywności pacjenta, bez nawrotu drgawek od 2tygodnia terapii, obecne porażenie czterokończynowe (18mż)

[A.Veldman et al.2010]

- Diagnoza prenatalna MoCD typu A (dwoje rodzeństwa zmarło wcześniej)
- Infuzje cPMP od 4godz.ż. 80ug/kgmc
- Drgawki w 1dż, nie nawróciły
- Dawka: 80→ 120→160→240ug/kgmc aby uzyskać najniższe stężenie S-sulfocysteiny
- Stężenia w moczu: siarczynu , S-sulfocysteiny, ksantyny i kwasu moczowego znormalizowały się w 1-2 tygodniu
- Rozwój w wieku 21miesięcy: motoryka mała i duża prawidłowe, niewielkie opóźnienie rozwoju poznawczego

[Hitzert et al.2012]

- Pacjenci: MoCD typu A (11) i MOCD typu B (6)
- Wszyscy leczeni cPMP
- Obserwacja >5lat u 8 pacjentów MoCD typu A
- Bez SAE związanych z lekiem po 6000 dawek
- Prawie prawidłowe stężenia w moczu: S-sulfocysteiny, ksantyny i kwasu moczowego w ciągu 2 dni od włączenia terapii i przez 5 lat terapii
- 8 pacjentów: ustąpiły drgawki (lub znacząca poprawa), 3 pacjentów z prawie prawidłowym rozwojem w ocenie długofalowej
- Bez efektu u pacjentów z MoCD typu B

[Schwan et al.2015]

- Diagnoza MoCD typu A dwoje pacjentów
- Infuzje cPMP od 4dż i 1dż
- Obserwacja >2lat:
- - nawracające zakażenia odcewnikowe
- - prawie dobry rozwój
- 1 pacjent: prawie prawidłowy obraz neurologiczny
- 2 pacjent: znaczące zaburzenia neurologiczne

[Bowhay et al.2013]

Deficyt kofaktora molibdenowego - cPMP

Diagnostyka prenatalna?

Molybdenum Cofactor Deficiency: Mega Cisterna Magna in Two Consecutive Pregnancies and Review of the Literature

MC Alonzo Martínez¹

E Cazorla¹

E Cánovas¹

K Anniuk¹

AE Cores²

AM Serrano¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, Spain;

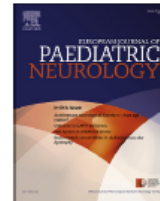
²Department of Radiology, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, Spain

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 22 (2018) 536–540



ELSEVIER

Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Case study

Molybdenum cofactor deficiency type A: Prenatal monitoring using MRI

Charlotte M.A. Lubout^a, Terry G.J. Derks^a, Linda Meiners^b, Jan Jaap Erwich^c, Klasien A. Bergman^d, Roelineke J. Lunsing^e, Guenter Schwarz^f, Alex Veldman^{g,h,i,j}, Francjan J. van Spronsen^{a,*}



**Jeśli znane
rozpoznanie u płodu:**

- Monitorowanie MR (od 3 trymestru?)
- Decyzja o porodzie

→ Wczesne
włączenie leczenia

Proteins Structure Models in the Evaluation of Novel Variant (C.472_477del) in the *MOSC2* Gene

Aleksandra Jezela-Stanek ^{1,*}, Witold Blaz ^{2,†}, Artur Gora ³, Malgorzata Bochenska ⁴, Katarzyna Kusmierska ⁵ and Jolanta Sykut-Cegielska ⁵

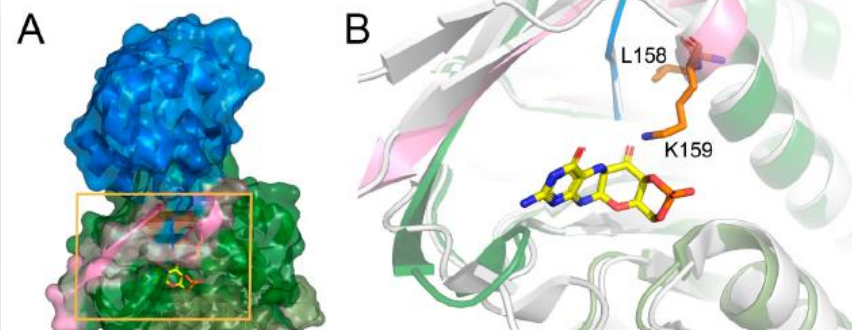
Received: 7 September 2020; Accepted: 12 October 2020; Published: 14 October 2020

- CII (leczony hipotyroidyzm u matki; CI siostra zdrowa) CC (wielowodzie, zaburzenia rytmu u dziecka) 38Hbd, mc 3960g, obw.gł. 37cm, 7/7/10/10 pkt w skali Apgar, zaburzenia oddychania, blado-szara skóra, wzmożone napięcie mięśniowe, kwasica metaboliczna w gazometrii z krwi pępowinowej, sztuczna wentylacja celem stabilizacji stanu
- Dysmorfia (okrągłe policzki, zwężenie dwuskroniowe, głęboko osadzone oczy, długie filtrum, dysplastyczne małżowiny uszne), długie palce dłoni, duże stopy, klp wydrążona, duży obwód głowy
- *30min po porodzie*: pogorszenie stanu, podejrzenie zapalenia płuc, trudności w ssaniu, zaburzenia napięcia mm, drgawki (od 1dż, polimorficzne, oporne na leczenie), zaburzenia oddychania, nieprawidłowy wzorzec ruchowy, arefleksja
- *2mż*: bardziej reaktywne, otwiera oczy, bez kontaktu wzrokowego, karmione przez sondę dożołądkową, nadal duży obwód głowy, hipotonia osiowa, spastyczność kończyn, hiperekpleksja, mioklonie, tachykardia, niedoczynność tarczycy, po stabilizacji stanu przekazane pod opiekę hospicyjną

Proteins Structure Models in the Evaluation of Novel Variant (C.472_477del) in the MOSC2 Gene

Aleksandra Jezela-Stanek ^{1,*}, Witold Blaz ^{2,†}, Artur Gora ³, Malgorzata Bochenska ⁴, Katarzyna Kusmierska ⁵ and Jolanta Sykut-Cegielska ⁵

Received: 7 September 2020; Accepted: 12 October 2020; Published: 14 October 2020



Gene	MOSC2
Variant nomenclature	
cDNA Level:	NM_004531.3: c.472_477del
gDNA Level:	Chr5(GRCh38):g.53100435_53100440del
Protein Level:	NP_004522.1: p.(Leu158_Lys159del)
Variant type	inframe deletion
Zygoty	homozygous
Allele frequency *	-
Classification	VUS
Disease	Molybdenum cofactor deficiency B (autosomal recessive)

Table 1. Abnormal results of laboratory and imagine assessment of our Proband.

Test	Result
uric acid/serum	not detectable
homocysteine/serum	<1.00 umol/L
Sulfite dipstick	positive
brain US	3rd day after birth— vague brain structure marginal widening of the occipital corners of both lateral ventricles (normal Evans index) slightly accelerated flows in the sagittal sinus 4th week of life— extensive malacic lesions within the frontal and parietal cortex symmetrically with prevalence on the right side and hyperechogenic areas around tegmentum and globus pallidus bilaterally 2nd month of life— extensively disseminated porencephaly within the hemispheres and the subcortical regions— extensive disseminated brain necrosis and low-pressure hydrocephalus

EEG	neonatal period— localized changes with a tendency to generalize 2nd month of life— almost continuous right- or left-sided localized burst-suppression pattern
ECHO	hypertrophic cardiomyopathy, non-restrictive
other	elevated levels of troponin and NT-proBNP, hypothyroidism

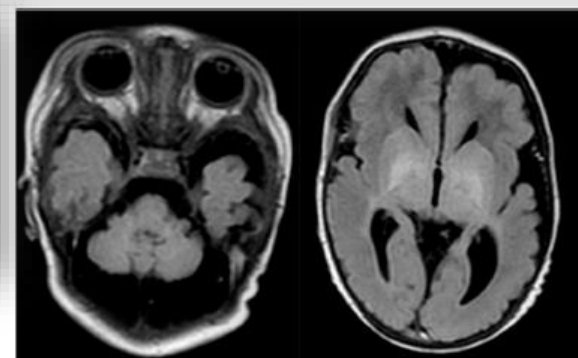


Figure 1. Proband's brain MR. Cerebellar hypoplasia and dilated cerebellar fluid spaces.

Dziękuję za uwagę!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl