

167. Déficience du cofacteur de molybdène

Synonymes :

Déficience du cofacteur de molybdène

Déficience combinée de la sulfite oxydase, de la xanthine déshydrogénase et de l'aldéhyde oxydase déshydrogénase

Nom le plus couramment utilisé :

Déficience du cofacteur de molybdène

Introduction

Les déficiences en cofacteur du molybdène constituent un groupe de maladies métaboliques héréditaires. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Cela est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération de l'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si un enzyme ne fonctionne pas correctement, le métabolisme est perturbé. Une substance particulière ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que la substance importante est trop peu ou parfois pas du tout formée. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

Contexte

En 1978, pour la première fois, on a décrit un patient présentant à la fois une déficience en sulfite oxydase et en xanthine déshydrogénase. Comme le risque de deux défauts rares est très faible, une anomalie du métabolisme du molybdène a été envisagée et le diagnostic a été confirmé. La carence en cofacteur du molybdène est due à un défaut d'un transporteur. Ce transporteur sert à rendre le cofacteur (excipient) molybdène apte à se lier aux trois enzymes qui ont besoin de cette substance pour fonctionner, à savoir la sulfite oxydase, la xanthine déshydrogénase et l'aldéhyde oxydase. Le molybdène est un métal et, en tant que tel, un oligo-élément, tout comme le cuivre et le zinc. Les oligo-éléments sont essentiels, mais ne deviennent efficaces que lorsqu'ils sont incorporés dans une molécule organique. Les symptômes de la carence en cofacteur du molybdène sont causés par la défaillance des enzymes mentionnées ci-dessus.

Outre les différentes formes de carence en cofacteur du molybdène, il existe une carence en sulfite oxydase isolée (l'une des enzymes qui n'agit pas dans la carence en cofacteur du molybdène). Les syndromes sont cliniquement indissociables les uns des autres. En effet, dans toutes ces maladies métaboliques, la plupart des symptômes sont causés par une déficience de l'enzyme sulfite oxydase. Ces symptômes n'apparaissent pas en cas de carence en xanthine déshydrogénase.

L'enzyme défectueuse ou manquante

En raison de la pénurie du cofacteur du molybdène, les enzymes sulfite oxydase et xanthine déshydrogénase ne fonctionnent plus. Des anomalies ont été trouvées sur plusieurs gènes qui conduisent à une déficience du cofacteur de molybdène. Ils sont appelés forme A, forme B et forme C. Dans la forme A, il y a des anomalies sur le gène MOCS1, dans la forme B, il y a des anomalies sur le gène MOCS2 et dans la forme C, il y a des anomalies sur le gène GEPH. La forme est liée à la place dans le

processus (la voie métabolique) qui conduit à la formation du cofacteur du molybdène. Cependant, l'effet est le même : il y a un manque de molybdène, ce qui empêche les enzymes de fonctionner. Néanmoins, il existe une différence importante entre ces différentes formes A (MOCS1) et les deux autres.

Il y a plus de 100 patients connus avec une déficience du cofacteur molybdène, environ 2/3 des patients ont la forme A et 1/3 la forme B. Parmi les patients de type C, seuls quelques cas ont été décrits. On a également décrit plusieurs dizaines de patients souffrant d'une déficience en sulfite oxydase.

Symptômes

Le symptôme le plus caractéristique de la maladie chez les patients atteints d'une déficience en cofacteur du molybdène sont les convulsions graves. Ces "convulsions" sont souvent difficiles à contrôler par une thérapie ou des médicaments. En général, les convulsions se produisent assez rapidement après la naissance, dans les premiers jours qui suivent la naissance. Les convulsions vont souvent de pair avec de graves problèmes nutritionnels : l'enfant ne veut pas ou ne peut pas manger, ce qui l'affaiblit encore plus. Seuls 10 % des patients développent des symptômes à un âge légèrement plus avancé.

Le tableau clinique de la carence en cofacteur du molybdène est progressif. Cela signifie que les symptômes de la maladie s'aggravent à mesure que le patient vieillit. Au cours des premières semaines de vie, les patients développent souvent une hypertonie ("spasticité"), une tension musculaire trop élevée. Les patients peuvent alors être très raides. Certains patients développent également des problèmes oculaires après un certain temps.

La maladie a une influence évidente sur le cerveau. Presque tous les patients ont une circonférence crânienne trop petite (microcéphalie) et les scanners IRM du crâne montrent souvent des signes de dégradation cérébrale. Tous les patients sont donc en retard dans leur développement mental (et physique) s'ils survivent aux premières semaines de leur vie.

En outre, de nombreux patients développent des calculs rénaux à partir de cristaux de xanthine.

Il existe une différence entre les patients en ce qui concerne la gravité des symptômes et l'âge auquel ils apparaissent pour la première fois. Pourtant, les symptômes sont souvent si graves que la plupart des patients meurent avant l'âge de dix ans. Les patients de type C sont morts dans les premières semaines de leur vie, mais cela a également été décrit pour les patients de type A et B.

Enfin, les patients présentent des caractéristiques externes similaires, comme un visage long avec des joues pleines, des yeux éloignés, des lèvres épaisses et un nez étroit.

Diagnostic

L'acide urique dans le sang est bas et l'hypoxanthine et la xanthine sont plus élevées dans l'urine. Il y a également une excrétion excessive de sulfite (détectable avec une bandelette) et d'acides aminés contenant du soufre, tels que la sulfocystéine et la taurine. Les patients atteints de la forme B de la maladie ont une concentration accrue de la substance monophosphate de pyranoptérine cyclique (cPMP) dans leur

urine, les patients atteints de la forme A ont une concentration réduite de cette substance. Cette cPMP, une des étapes intermédiaires dans la production du cofacteur du molybdène, est la différence importante entre les formes A et B. La recherche sur l'ADN peut confirmer le diagnostic.

Diagnostic prénatal

S'il y a déjà un enfant atteint d'une déficience du cofacteur molybdène dans la famille, il est possible de vérifier si l'enfant à naître est en bonne santé. À cette fin, il est possible d'effectuer à la fois un test de flocons et une amniocentèse. Dans ce test, l'ADN des cellules du fœtus est examiné à la recherche d'anomalies génétiques connues.

Traitement

La carence en cofacteur du molybdène (type B et C) ne peut souvent pas être traitée. Il existe toutefois maintenant quelques rapports de traitements réussis (quoique expérimentaux) de patients atteints de la forme A de la maladie par l'administration de cPMP synthétique. Le succès du traitement semble dépendre fortement du moment où il est commencé, le plus tôt étant le mieux. Certains patients peuvent bénéficier d'un régime alimentaire pauvre en méthionine / cystéine en plus de ce traitement à base de cPMP (la méthionine et la cystéine sont des acides aminés présents dans les œufs, les produits laitiers, le poisson, la viande). De plus, la cystéamine peut aider à éliminer l'excès de sulfite. La thiamine (vitamine B1) est administrée pour prévenir les carences. Le traitement de l'épilepsie avec le Vigabatrin donne de bons résultats.

En outre, le traitement vise à rendre la vie du patient aussi agréable que possible. Pour la plupart des patients, l'espérance de vie n'est que de quelques années. Il est arrivé une fois qu'un patient atteigne l'âge de dix ans.

Hérédité

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".