

167. Molybdeen co-factor deficiëntie

Synoniemen:

Molybdenum cofactor deficiency

Gecombineerde deficiëntie van sulfiet oxidase, xanthine dehydrogenase en aldehyde oxidase dehydrogenase

Meest gebruikte naam:

Molybdeen co-factor deficiëntie

Inleiding

Molybdeen cofactor deficiënties zijn een groep van erfelijke stofwisselingsziektes. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

In 1978 werd voor het eerst een patiënt beschreven met zowel een tekort aan sulfiet oxidase als xanthine dehydrogenase. Aangezien de kans op twee zeldzame defecten heel klein is, werd gedacht aan een afwijking in de molybdeenstofwisseling. Dat bleek ook zo te zijn. Molybdeen cofactor deficiëntie wordt veroorzaakt door een defect in een transporter. Deze transporter dient ervoor om de cofactor (hulpstof) molybdeen geschikt te maken voor binding aan de drie enzymen die die stof nodig hebben om te werken, namelijk sulfiet oxidase, xanthine dehydrogenase en aldehyde oxidase. Molybdeen is een metaal en als zodanig een sporenelement net als koper en zink. Sporenelementen zijn essentieel, maar worden pas werkzaam als ze in een organisch molecuul zijn ingebouwd. De symptomen bij molybdeen cofactor deficiëntie worden veroorzaakt doordat bovengenoemde enzymen niet werken.

Naast de verschillende vormen van molybdeen cofactor deficiënties komt geïsoleerde sulfiet oxidase (een van de enzymen die bij molybdeen cofactor deficiëntie niet werkt) deficiëntie voor. De ziektebeelden zijn klinisch niet van elkaar te onderscheiden. Dat komt doordat bij al deze stofwisselingsziektes de meeste symptomen veroorzaakt worden door een tekort aan het enzym sulfiet oxidase. Deze symptomen komen nl. niet voor bij xanthine dehydrogenase deficiënte.

Het defecte of ontbrekende enzym

Door het tekort aan de molybdeen cofactor werken de enzymen sulfiet oxidase en xanthine dehydrogenase niet meer. Er zijn afwijkingen op verschillende genen gevonden die leiden tot molybdeen cofactor deficiëntie. Ze worden vorm A, vorm B en vorm C genoemd. Bij vorm A zijn er afwijkingen op gen MOCS1, bij vorm B op gen MOCS2 en bij vorm C op gen GEPH. De vorm heeft te maken met de plaats in het proces (de metabole route) dat leidt tot de vorming van de molybdeen cofactor. Het effect is echter hetzelfde: er is een gebrek aan molybdeen, waardoor de

enzymen niet kunnen werken. Toch is er een belangrijk verschil tussen deze verschillende vormen A (MOCS1) en de overige twee. Daarover later meer.

Er zijn meer dan 100 patiënten bekend met of molybdeen cofactor deficiëntie, ongeveer 2/3 van de patiënten heeft vorm A en 1/3 heeft vorm B. Van het type C patiënten zijn pas enkele gevallen beschreven. Van sulfiet oxidase deficiëntie zijn ook enkele tientallen patiënten beschreven.

Symptomen

Het meest kenmerkende ziekteverschijnsel bij patiëntjes met molybdeen cofactor deficiëntie, zijn ernstige stuiptrekkingen. Deze zogenoemde 'convulsies' zijn vaak slecht onder controle te krijgen met therapie of medicijnen. Meestal treden de stuiptrekkingen al vrij snel na de geboorte voor het eerst op, in de eerste dagen na de geboorte. De convulsies gaan vaak samen met ernstige voedingsproblemen: het kind wil of kan niet eten waardoor het nog extra verzwakt. Slechts 10 % van de patiënten ontwikkelt symptomen op iets latere leeftijd.

Het ziektebeeld bij molybdeen cofactor deficiëntie is progressief. Dat wil zeggen dat de ziekteverschijnselen verergeren naarmate het patiëntje ouder wordt. In de loop van de eerste levensweken ontstaat bij de patiëntjes vaak hypertonie ('spasticiteit'), een te hoge spierspanning. De patiëntjes kunnen dan heel stijf zijn. Bij een aantal patiënten ontstaan ook na enige tijd problemen met de ooglenzen. Deze kunnen loslaten (lensluxatie).

De ziekte heeft een duidelijke invloed op de hersenen. Vrijwel alle patiënten hebben een te kleine schedelomtrek (microcefalie) en op MRI-scans van de schedel zijn vaak tekenen van hersenafbraak te zien. Alle patiënten hebben dan ook een achterstand in hun verstandelijke (en lichamelijke) ontwikkeling als ze al de eerste levensweken overleven.

Daarnaast krijgen veel patiënten nierstenen van xanthinekristallen.

Er is tussen patiëntjes verschil in de ernst van de symptomen en de leeftijd waarop ze voor het eerst optreden. Toch zijn de symptomen vaak dusdanig ernstig dat de meeste patiënten voor de leeftijd van tien jaar komen te overlijden. De patiënten met het type C overleden in de eerste levensweken, maar dit is ook beschreven bij type A en B.

Tot slot hebben patiëntjes vergelijkbare uiterlijke kenmerken, zoals een lang gezicht met volle wangen, ogen die ver van elkaar af staan, dikke lippen en een smalle neus.

Diagnose

Urinezuur in het bloed is verlaagd en hypoxanthine en xanthine zijn verhoogd aanwezig in de urine. Ook vindt er een overmatige uitscheiding van sulfiet (aantoonbaar met een teststrookje) en zwavelbevattende aminozuren, zoals sulfocysteïne en taurine plaats. Patiënten met vorm B van de ziekte hebben in hun urine een verhoogde concentratie van de stof cyclisch pyranopterine monofosfaat (cPMP), patiënten met vorm A hebben daarvan juist een verlaagde concentratie. Dit cPMP, een van de tussenstadia van de aanmaak van molybdeen cofactor, is het belangrijke verschil tussen vorm A en B. Met DNA-onderzoek kan de diagnose bevestigd worden.

Prenatale diagnostiek

Als er eerder in een gezin een kindje met molybdeen cofactor deficiëntie geboren is, is het mogelijk om bij een volgende zwangerschap vóór de geboorte te testen of het ongeboren kindje gezond is. Daarvoor kan zowel een vlokkentest als een vruchtwaterpunctie worden gedaan. Daarin wordt DNA van cellen van de foetus onderzocht op de bekende genafwijkingen.

Behandeling

Molybdeen cofactor deficiëntie is in veel gevallen (type B en C) niet te behandelen. Er zijn nu een paar rapporten van succesvolle (nochtans experimentele) behandeling van patiënten met vorm A van de ziekte door toediening van synthetisch cPMP. Het succes van de behandeling lijkt sterk af te hangen van het moment van start, hoe eerder hoe beter, waarbij de idee is dat het starten van deze experimentele behandeling na de eerste levensweek als minder of zelfs niet zinvol moet worden beschouwd. Sommige patiënten kunnen naast deze behandeling met cPMP baat hebben bij een laag methionine / cysteïne dieet (methionine en cysteïne zijn aminozuren die voorkomen in eieren, zuivelproducten, vis, vlees). Daarnaast kan het medicijn Cysteamine helpen om het overschot aan sulfiet weg te vangen. Thiamine (vitamine B1) wordt gegeven om tekorten te voorkomen. Er zijn aardige resultaten geboekt in de behandeling van epilepsie met het medicijn vigabatrine. Verder is de behandeling er op gericht om het leven van de patiënt zo aangenaam mogelijk te maken. Voor de meeste patiënten is de levensverwachting slechts enkele jaren. Een enkele patiënt wordt ouder en kan de leeftijd van tien jaar bereiken.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).