

İzole sülfite oksidaz eksikliği

Isolated sulfite oxidase deficiency

Nesrin Şenbil¹, Mahya Sultan Tosun², Fatih Süheyl Ezgü³, Yahya Kemal Yavuz Gürer¹

İzole sülfite oksidaz eksikliği nadir görülen, otozomal çekinik (resesif) geçişli, sülfür içeren amino asit metabolizması bozukluğudur. Dirençli nöbetler ve beslenme güçlüğü yakınması ile başvuran ve izole sülfite oksidaz eksikliği tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: dirençli nöbet, serum ürik asit, sülfite oksidaz

Isolated sulfite oxidase deficiency is a very rare autosomal recessive disorder associated with metabolism of sulfur containing amino acids. A 4-month-old girl with intractable seizures and feeding difficulty diagnosed as isolated sulfite oxidase deficiency is presented.

Key words: blood uric acid, intractable seizure, sulfite oxidase

Giriş

Sülfite oksidaz (SO), endojen ve ekzojen sülfitin sülfata oksidasyonunu sağlayan son basamakta görev alan bir enzimdir (1, 2). Bu enzimin fonksiyonu için molibden kofaktöre (MOCO) gereksinimi vardır (3). Sülfite oksidaz eksikliği izole enzim bozukluğu şeklinde veya molibden kofaktör eksikliğine ikincil olarak ortaya çıkabilir (4). İzole sülfite oksidaz (SO) eksikliği ilk kez 1967 yılında Mudd ve ark. (5) tarafından tanımlanmıştır. Garret ve ark. (6) 1995 yılında sülfite oksidaz geninin (SUOX geni) 12. kromozom üzerinde olduğunu bulmuşlardır. Daha sonra başka araştırmacılar tarafından da SUOX geninde çok sayıda mutasyon saptanmış ve hastalığın otozomal çekinik (resesif) geçişli olduğu belirtilmiştir (7, 8). İzole SO eksikliğinin erken dönem klinik bulguları beslenme güçlüğü, huzursuzluk, bilinç değişikliği, tonus artışı ve dirençli nöbetlerdir. Geç dönemde mikrosefali, kaba yüz görünümü, ciddi motor mental

gerilik, spastik tetrapleji ve lens sublüksasyonu ortaya çıkmaktadır (4). Hastalığın başlangıç yaşı ve semptomların ciddiyetindeki bazı farklılıklara rağmen MOCO ve izole SO eksikliği olan kişilerde hastalık genellikle ciddi ve ölümcüldür (9).

Dirençli nöbetler ve beslenme güçlüğü yakınması ile başvuran ve izole sülfite oksidaz eksikliği tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

Olgu

Dört aylık kız hasta beslenme güçlüğü, hareketsizlik, titreme ve sıçramalar nedeniyle getirildi. Öyküsünden; iki ay öncesine kadar bir yakınması olmayan hastanın aniden durgunluk hali ve tüm vücutta titremelerinin başladığı, önceleri günde 5-6 kez olurken giderek sayısının arttığı ve emmesinin bozulduğu öğrenildi. Bu şikayetler ile başka bir merkezde iki aydır yatırılarak takip edilen hasta, fenobarbital, valproik asit ve klonazepam tedavilerine rağmen konvülsiyonlarının

¹ Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü

² Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma Bölümü

Yazışma adresi: Mahya Sultan Tosun, Çevreli Cad. Karahmet Sok. No: 37/10 Aydınlıklar/Ankara

Tel: (0312) 517 08 34 Cep Tel: 0533 5193137 / 0505 5231855

Faks: (0312) 317 03 53

e-mail:mahyaci@yahoo.com

Alındığı tarih: 22. 11. 2004, kabul tarihi: 31. 03. 2005

kontrol altına alınamaması üzerine hastahanemize gönderilmişti.

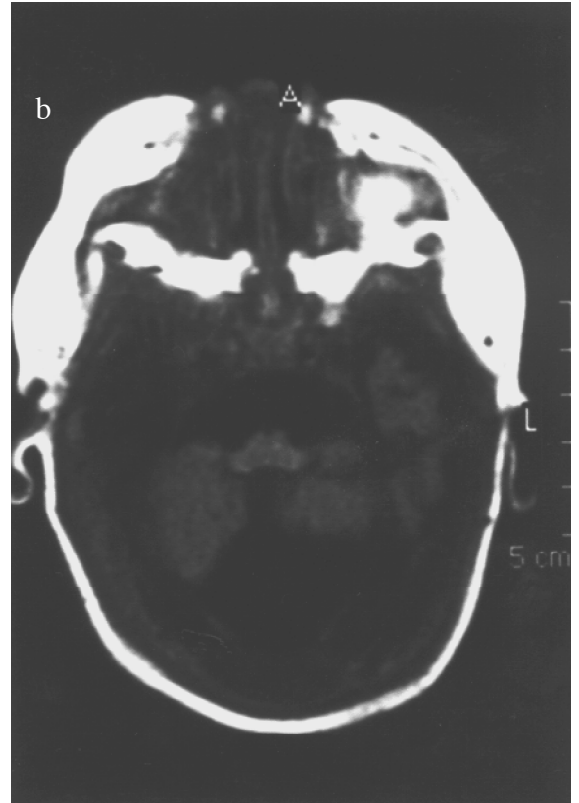
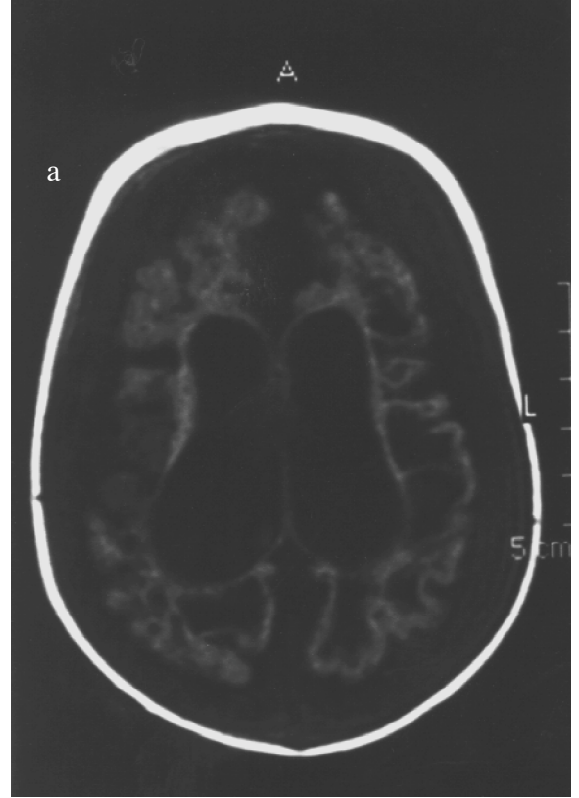
Sorunsuz bir gebeliği takiben zamanında, normal spontan vajinal yolla, 3500 gram olarak hastanede doğmuştu ve bu dönemlere ait herhangi bir sorun tanımlanmıyordu. İki aylıkken yüze bakması ve gülümsemesinin olduğu ancak baş kontrolünün hiç olmadığı öğrenildi. Anne ve babası ikinci dereceden akraba olan hastanın sağlıklı iki kardeşi daha vardı.

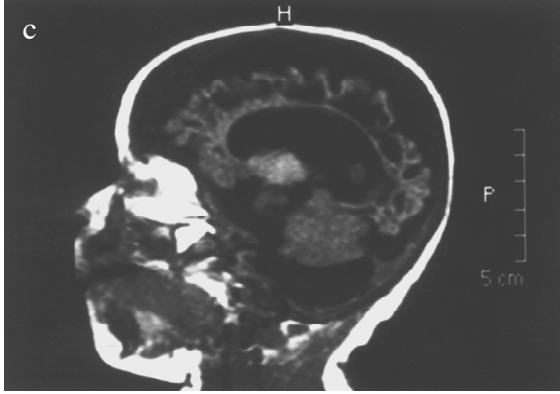
Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 4000 g (<3 p) ve baş çevresi 39,5 cm (25.-50. p) idi. Bilinci açıktı, yüze bakmıyordu, ışık ve cisim takibi yoktu. Her iki gözde yatay nistagmusu vardı, ışık refleksleri ve fundus muayenesi normaldi. Baş kontrolü yoktu, üst ve alt ekstremitelerde tonusu artmıştı. Derin tendon refleksleri iki taraflı canlı olarak alınıyordu, plantar yanıtları ekzanzördü. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Hastanın başvurusunda sık sık olan multifokal, miyoklonik tipte nöbetleri vardı. Fenobarbital ve valproik asit dozu yeterli serum düzeyi sağlanana kadar arttırıldı, serviste izlendiği 10 gün boyunca nöbetlerinin sayısı ve şiddeti azalmakla birlikte devam etti.

Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan şekeri ve elektrolit değerleri ile idrar ve kan amino asit düzeyleri normal olarak bulundu. Total protein ve albümin seviyeleri alt sınırdıydı. Elektroensefalografi bulguları sağda daha belirgin zemin aktivitesinde bozukluk ve multifokal epileptik bozukluk olarak yorumlandı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde; ventriküler sistemlerde genişleme, beyin atrofisi, beyincik hipoplazisi ve beyin kortikal alanlarında ensefalomalazik değişiklikler görüldü. Kranial manyetik rezonans görüntüleme bulguları resim 1'de sunulmuştur. Hastanın başvurusunda ve bir gün sonra yinelenen serum ürik asit seviyelerinde düşüklük bulundu (2 kez 0,3 mg/dl, N: 2,4-7,0 mg/dl). Dipstikle idrarda sülfat testi 3 kez 10 mg/dl (N: 0) ile pozitif saptandı. Fibroblast kültüründe molibden kofaktör (MOCO) aktivitesi 7,2 MPT ünite/mg hücre (N: 2-8 MPT ünite/mg hücre) ile normaldi. Sülfat oksidaz (SO) aktivitesi 0 nmol/min/mg protein (N: 5-10 nmol/min/mg protein) olarak belirlendi. (Münih Üniversitesi Tıp Fakültesi Metabolizma Laboratuvarı).

Düzenli kontrole getirilmeyen hastanın nöbetlerinin hiç bir zaman tam olarak durmadığı ve tanıdan 7 ay sonra akciğer enfeksiyonu nedeni ile kaybedildiği öğrenildi.

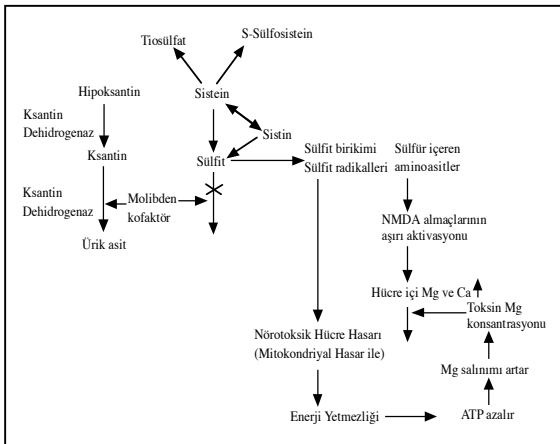




Resim 1: T1 ağırlıklı aksiyal (A ve B) ve sağıtal (C) kesitler: Bilateral beyincik yarıkürelerinde ve beyin sapında atrofi, korpus kallozumunda incelmeye, üçüncü ve yan ventriküllerde hidrosefalik değişiklikler, beyin yarıkürelerinde yaygın kistik ensefalomalazik alanlar, sisterna magna ve diğer sisternelerde genişleme ve her iki yarıküre çevresinde ekstraparankimal sıvılar.

Tartışma

İzole SO eksikliği ve MOCO eksikliği, S-sülfosistein, tiyosülfat ve sülfid gibi nörotoksik maddelerin birikiminden dolayı benzer klinik bulgulara sahiptir (4). Patojenezi hakkında az şey bilinmesine rağmen MOCO eksikliğinde ksantin dehidrogenaz veya aldehyd oksidaz eksikliğinden ziyade sülfid oksidaz eksikliğinin klinik bulgulara neden olduğu düşünülmektedir (2, 3) (Şekil 1). Bu nedenle izole SO eksikliği ile MOCO eksikliğine ikincil SO eksikliğinin ayırıcı tanısı tek başına klinik değerlendirmeyle yapılamaz (10). Bu iki bozukluk biyokimyasal özelliklerle ayrılabilir; idrarla ksantin ve hipoksantin atılımının artması, idrar ve kanda ürik asit seviyesinin düşüklüğü MOCO eksikliği için belirgindir (4). Ancak kesin tanı için karaciğer ve deri fibroblast kültürlerinde sülfid oksidaz ve ksantin dehidrogenaz aktivitelerinin ölçümü gereklidir (1).



Şekil 1: Sülfid oksidaz eksikliğinin sonuçları

Tedaviye dirençli nöbetler, beslenme güçlüğü, tonus artışı ve kraniyal görüntüleme bulgularının yanısıra ürik asit seviyelerinde düşüklük nedeni ile öncelikle MOCO eksikliği düşünüldü. Yatışının ertesi günü yapılan idrarda sülfid testi pozitif bulundu. Daha sonra MOCO aktivitesinin normal olması, SO aktivitesinin saptanamaması nedeni ile, hastamız izole sülfid oksidaz eksikliği tanısı aldı. Hastamızdaki ürik asit düzeylerinin düşüklüğü oral alım yetersizliğine ve proteinlerinin alt sınırdan olmasına bağlandı. Protein enerji malnütrisyonu olan çocuklarda Etukudo ve ark. (11) kontrol grubuna göre ürik asit seviyelerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

İzole SO eksikliği, MOCO eksikliğinden daha nadir olarak görülür (2). Hastamızın klinik ve kraniyal görüntüleme bulguları Chan ve ark. larının (12) bildirdiği en büyük olgu serisindeki 17 hastanın bulguları ile farklılık göstermektedir. Bu olgular içinde Türk hastalar da bildirilmiştir. Bizim hastamız ise ülkemizden bildirilen ilk izole SO eksikliği olgusudur.

İzole SO eksikliğinde beyin dokusunun makroskopik değerlendirmesinde ciddi derecede yaygın beyin atrofisinin en belirgin bulgu olduğu, mikroskopik incelemede ise yaygın miyelin kaybı, kortikal ve santral nöronal kayıp, gliyosis ve çoğunlukla bazal gangliyonlarda kistik değişikliklerin görüldüğü bildirilmiştir (13). En yaygın kraniyal görüntüleme bulguları özellikle subkortikal yerleşimli kistik değişiklikler ve parankimal kayıptır. Bunlara ventriküler ve kortikal sulkuslardaki genişleme ile atrofi eşlik eder. Korpus kallozum belirgin olarak incedir. Subkortikal kistik değişiklikler, parankimal kayıp ve atrofi, hipoksik-iskemik hasarda da görülebilir. Bu benzerlik, beyin hasarı sonucu enerji yetersizliği ile açıklanmaktadır (14). Böylece birçok izole SO eksikliği, hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE) olarak yanlış tanı alabilir (4). Hastamızın görüntülemesinde de benzer şekilde kortikal kistik lezyonlar, ventriküllerde genişleme, korpus kallozumda incelmeye ve beyin ve beyincik atrofisi vardı. Hipoksik doğum öyküsünün olmaması ve yenidoğan döneminde konvülsiyonlarının görülmemesi nedeni ile hastamızda HİE düşünülmedi. Kraniyal görüntüleme bulgularının birbirine benzer olması nedeniyle yenidoğan döneminde nöbetleri başlayan hastalarda HİE'nin ayırıcı tanısında izole SO eksikliği de akla gelmelidir. Yenidoğan konvülsiyonlarının ve dirençli konvülsiyonların normal tetkikleri içerisinde serum ürik asit düzeyinin ölçülmesi ve taze idrarda dipstikle sülfid testinin yapılması

yer almalıdır (15). Sülfid testinin taze idrarda yapılması önemlidir; çünkü toplanmış idrar örneğinde oda ısısında sülfidin sülfata hızlı bir şekilde oksidasyonu sonucu test yanlış negatif sonuç verebilir (4,15).

İzole SO eksikliği ve MOCO eksikliğinde prognoz kötü olmasına rağmen prenatal tanı mümkün olduğu için kesin tanı önemlidir. Prenatal tanı koryonik villus biyopsisinde sülfid oksidaz aktivitesinin ve amniyotik sıvıda S-sülfosistein düzeyinin ölçümü ile yapılmaktadır (16).

Molibden kofaktör eksikliği ve izole SO eksikliğinde denenen tedaviler hayal kırıklığı yaratmıştır. Lee ve ark.nın (4) belirttiğine göre sülfür içeren amino asitlerin alınımının azaltılmasıyla ve D-penisilamin ve Mesna gibi tiyo grubu içeren ilaçların sülfidi bağlamasıyla endojen sülfidin uzaklaştırılmasını denemişler, ancak başarısız olmuşlardır. İzole MOCO dengesiz olduğundan dolayı MOCO verilmesi faydalı değildir. Diyetle metiyonin kısıtlaması, sistein ve sülfat desteği yapılması ve düşük sülfür içeren amino asitler tedavi için kullanılmış, fakat biyokimyasal yanıtı rağmen nörogelişimsel sonuç ve prognoz değişmemiştir (14). Tauoti ve ark. (17) hafif izole SO eksikliği olan iki hastada özgül diyet tedavisi (düşük sülfür içeren amino asit) ile klinik ve biyokimyasal olarak anlamlı bir iyileşme rapor etmişlerdir. Bu iki olguda nörolojik ve psikomotor gelişimde kötüleşme gözlememişlerdir. Antiepileptik tedavi ile nöbet kontrolünün tam olarak sağlanmadığı bildirilmiştir (14).

Sonuç olarak dirençli nöbetleri olan hastalarda, akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde, otozomal çekinik geçişli metabolik hastalıklar ve bunların arasında MOCO eksikliği ve izole SO eksikliği de akla gelmeli; serum ürik asit düzeyinin ölçülmesi ve idrarda sülfid testinin yapılması tetkikler içerisinde yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Rupa CA, Gillet J, Gordon BA et al. Isolated sulfite oxidase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27: 299- 304.
2. Ezgü FS, Hasanoğlu A, Tümer L. Molibden kofaktör ve izole sülfid oksidaz eksikliği. *T Klin J Pediatr* 2001; 10: 113- 7.
3. Salman MS, Ackerley C, Senger C, Becker L. New insights into the neuropathogenesis of molybdenum cofactor deficiency. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 91- 6.
4. Lee HF, Mak BSC, Chi CS, Tsai CR, Chen CH, Shu SG. A

novel mutation in neonatal sulphite oxidase deficiency. *Neuropediatrics* 2002; 33: 174- 9.

5. Irreverre F, Mudd SH, Heizer WD, Laster L. Sulfite oxidase deficiency: studies of a patient with mental retardation, dislocated ocular lenses, and abnormal urinary excretion of S-sulfo-L-cysteine, sulfite, and thiosulfate. *Biochem Med* 1967; 1: 187- 217.
6. Garret RM, Bellissimo DB, Rajagopalan KV. Molecular cloning of human liver sulfite oxidase. *Biochem Biophys Acta* 1995; 1262: 147- 9
7. Kisker C, Schindelin H, Pacheco A et al. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell* 1997; 91: 973- 83.
8. Johnson JL, Coyne KE, Garret RM, et al. Isolated sulfite oxidase deficiency: identification of 12 novel SUOX mutations in 10 patients. (Abstract). *Hum Mutat* 2002; 20: 74.
9. Sass JO, Nakanishi T, Sato T, Shimizu A. New approaches towards laboratory diagnosis of isolated sulphite oxidase deficiency. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 157- 9.
10. Johnson JL, Wuebbens MM, Mandell R, Shih VE. Molybdenum cofactor deficiency in a patient previously characterized as deficient in sulfite oxidase. *Biochem Med* 1998; 40: 86- 93.
11. Etukudo MH, Agbedana EO, Akinyinka OO, Osifo BO. Plasma electrolytes, total cholesterol, liver enzymes, and selected antioxidant status in protein energy malnutrition. *Afr J Med Sci* 1999; 28: 81- 5.
12. Chan KY, Li CK, Lai CK, Ng SF, Chan AYW. Infantile isolated sulphite oxidase deficiency in a Chinese family: a rare neurodegenerative disorder. *Hong Kong Med J* 2002; 8: 279- 82.
13. Appignani BA, Kaye EM, Wolpert SM. CT and MR appearance of the brain in two children with molybdenum cofactor deficiency. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 317- 20.
14. Topcu M, Coskun T, Haliloglu G, Saatci I. Molybdenum cofactor deficiency: report of three cases presenting as hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2001; 16: 264- 70.
15. Koch H. Dipsticks and convulsions. *Lancet* 1998; 352: 1824.
16. 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.
17. Tauati G, Rusthoven E, Depont E, et al. Dietary therapy in two patients with a mild form sulphite oxidase deficiency. Evidence for clinical and biological improvement. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 45- 53.