

MOLİBDEN KOFAKTÖR EKSİKLİĞİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Molybdenum Cofactor Deficiency – A Single-Center Experience

Ayşen KOÇYIĞIT¹  Buğşe TIRAŞ²  Ayşe ŞENOL ERSAK¹  Kısım ÇIKI¹ 
Yılmaz YILDIZ¹  Ali DURSUN¹  Serap SİVRİ¹ 

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, ANKARA, TÜRKİYE

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Molibden kofaktör eksikliği (MoKE), molibden-bağımlı enzimlerin işlev kaybı ile karakterize, nadir görülen, ağır seyirli otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Bu çalışmada bölümümüzde takip edilen MoKE olgularının klinik, biyokimyasal, radyolojik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalında 2009-2025 yılları arasında MoKE tanısı alan 10 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme ve EEG bulguları ile genetik analizleri değerlendirildi. Olguların 8'i erkekti (n=8) ve 9'unda (n=9) ebeveynler arasında akrabalık vardı. Sekiz hasta erken, iki hasta geç başlangıçlı MoKE grubundaydı. Erken başlangıçlı olgularda nöbetler en sık bulgu iken geç başlangıçlı olgular enfeksiyon sonrası gelişen motor kayıp ile başvurmuş ve nöbet izlenmemiştir. Laboratuvar incelemelerinde tüm hastalarda ürik asit düzeyi düşük olup 0-2 mg/dL aralığındaydı ve idrar sülfid düzeyleri değişti. Kranial görüntüleme tüm olgularda kistik ensefalomalazi saptanmıştır. Genetik analiz yapılan 7 hastadan 3'ünde *MOCS1*, 4'ünde *MOCS2* varyantı gösterilmiştir. İzlemede 7 hasta kaybedilmiş olup kaybedilme yaşları 6-103 ay arasındaydı. Kaybedilen 7 hastanın 6'sı erken başlangıçlı MoKE grubundaydı. 3 hasta yaşamını sürdürmektedir. Ortalama yaşam süresi 73,4 aydır.

Sonuç: MoKE yenidoğan döneminde başlayan inatçı nöbet ve düşük ürik asit düzeyi varlığında ayırıcı tanıda ön planda düşünülmelidir. Yenidoğan dönemi dışında da klinik bulguların görülebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Erken başlangıç, geç başlangıç, molibden kofaktör eksikliği, sülfür, ürik asit

ABSTRACT

Objective: Molybdenum cofactor deficiency (MoCD) is a rare, severe, autosomal recessive metabolic disorder characterized by the loss of function of molybdenum-dependent enzymes. This study aimed to evaluate the clinical, biochemical, radiological, and genetic features of MoCD patients followed in our center.

Material and Methods: Medical records of 10 patients diagnosed with MoCD at the Hacettepe University, Department of Pediatric Metabolism between 2009 and 2025 were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, clinical findings, laboratory results, neuroimaging and EEG findings, and genetic analyses were assessed.

Results: Eight patients were male (n=8), and parental consanguinity was present in nine patients (n=9). Eight patients were classified as early-onset, while two were late-onset. Seizures were the most common presenting symptom in early-onset patients, whereas late-onset cases presented with post-infectious motor deficits without seizures. Laboratory evaluation revealed universally low plasma uric acid levels (0-2 mg/dL) and variable urinary sulfite levels. Neuroimaging showed cystic encephalomalacia in all patients. Genetic analysis, performed in seven patients, identified *MOCS1* variants in three patients and *MOCS2* variants in four patients. During follow-up, seven patients died, with ages at death ranging from 6 to 103 months. Six of the seven deceased patients belonged to the early-onset MoCD group. Three patients are still alive. The mean survival time was 73.4 months.

Conclusion: MoCD should be considered in the differential diagnosis of neonates presenting with intractable seizures and low uric acid levels, but clinicians should also be aware that clinical manifestations may appear beyond the neonatal period.

Keywords: Early-onset, late-onset, molybdenum cofactor deficiency, sulfur, uric acid



Yazışma Adresi/Correspondence:
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, ANKARA, TÜRKİYE
Tel/Phone: +905360583239
Geliş Tarihi/Received: 04.11.2025

Dr. Ayşe ŞENOL ERSAK
E-posta/E-mail: ayseseno194@gmail.com
Kabul Tarihi/Accepted: 25.11.2025

GİRİŞ

Molibden kofaktör eksikliği (MoKE), molibden kofaktör (MoKo) biyosentezindeki kusur nedeniyle molibden-bağımlı enzimlerdeki (sülfit oksidaz, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve mitokondriyal amidoksim indirgeme kompleksindeki oksidoredüktazlar) işlev kaybı ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. MoKE patogenezinin esas olarak sülfit oksidaz eksikliği sorumludur. Sülfit oksidaz eksikliğinde sülfür içeren aminoasitlerin (metionin ve sistein) yıkımında açığa çıkan sülfit, okside edilemeyip birikmekte, biriken sülfit mitokondriyal hasara, disülfid bağlarının yıkımına ve S-sülfosistein aracılığıyla N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden nörotoksik etkilere neden olmaktadır. MoKE klinik spektrum açısından erken başlangıçlı (ağır-tipik-ciddi) ve geç başlangıçlı (hafif-atipik-atenüe) olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Erken başlangıçlı olgularda klinik bulgular doğumdan sonraki ilk saatler veya günler içinde başlar. Dirençli nöbetler, ağır ensefalopati, hiperekspleksi, aksiyal hipotoni, ekstremitelerde hipertoni, beslenme güçlüğü, metabolik asidoz, intrakraniyal hemoraji, apne ve belirgin dismorfik bulgular ile karakterizedir. Nöbetler intrauterin dönemde başlayabilir. İntrauterin nöbetler anne adayları tarafından ‘hıçkırık’ şeklinde tarif edilir. Lens dislokasyonu, sferofaki, iris koloboması, nistagmus, enoftalmi ve serebral körlük gibi oftalmolojik bulgular eşlik edebilir.¹⁻³ Erken başlangıçlı formda hastalar sıklıkla hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) ile karışır ve bu durum tanının atlanmasına ya da gecikmesine neden olur.^{4,5} Geç başlangıçlı olgularda ise klinik bulgular çocukluk ve erişkinlik dönemlerinde ortaya çıkar. Hastalarda enfeksiyon sonrası akut nörolojik dekompanseasyon, mental durum değişiklikleri, distoni, koreoatetoz, ataksi, nistagmus ve kas tonusunda dalgalanmalar gibi bulgular görülebilir.^{1,3,6}

Tanıma ürik asit, ksantin, hipoksantin, sülfit, homosistein, taurin, sistin, sülfosistein, tiyosülfat yardımcıdır. Ürik asit seviyesi hem plazma hem idrarda düşüktür. Plazma aminoasit analizinde taurin düzeyi yüksek, homosistein ve sistin düzeyleri ise düşüktür. İdrar ksantin, hipoksantin, tiyosülfat ve sülfit düzeyleri de yüksektir.¹⁻³ Radyolojik bulgular intrauterin dönemde bile görülebilir. Fetal ultrasonografi (USG) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) subkortikal bölgelerde veya bazal gangliyonlarda multistikist lezyonlar, mega sisterna magna, hemisferik beyaz cevherde artmış T2 sinyal intensitesi ve kortikal difüzyon kısıtlılığı vardır. Yenidoğan döneminde yaygın kortikal difüzyon kısıtlılığı, serebral korteks ve bazal gangliyalarda artmış T2 sinyal intensitesi, subkortikal kistler ve kistik ensefalomalazi belirgindir. MR spektroskopide laktat piki görülebilir. İlerleyen

dönemlerde görüntülemelerde serebral atrofi, serebellar atrofi, korpus kolosumda incelleme, subdural kanama-efüzyon ve ensefalomalazi bulunur.^{1-3,7,8} Kesin tanı için genetik analiz gereklidir. MoKE sentezinden 4 gen sorumludur. MoKo; *MOCS1*, *MOCS2*, *MOCS3* ve *GPHN* genlerinin görev aldığı üç aşamalı bir biyokimyasal yolak sonucunda sentezlenir. Genetik ve biyokimyasal olarak ise 3 tipe ayrılır. *MOCS1* genindeki bialelik patojenik varyantlar, tip A MoKE olarak da bilinir (siklik piranoopterin monofosfat=cPMP sentaz eksikliği), olguların yaklaşık %60’ından sorumludur. Geriye kalan olguların büyük çoğunluğunu *MOCS2* ve *MOCS3* varyantları (tip B MoKE) oluştururken *GPHN* varyantlarının (tip C MoKE) sorumlu olduğu olgular oldukça nadir.^{1-3,9}

Tedavi genel olarak semptomatiktir. Molibden desteği önerilmemektedir. Metionin ve sistein gibi sülfür içeren aminoasitlerden kısıtlı diyet özellikle geç başlangıçlı formlarda faydalı olabilir. B6 vitamin ve folik asit desteği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Tip A için sentetik cPMP (fosdenopterin) Şubat 2021’de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*, FDA) onayı, Eylül 2022’de ise Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*, EMA) onayı almıştır.^{1-3,10,11}

Bu çalışmada bölümümüzde takip edilen MoKE olgularının klinik, biyokimyasal, radyolojik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılar

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Bölümünde 2009-2025 yılları arasında MoKE tanısı ile izlenen 10 hastanın hastane dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Klinik özellikler

Çalışmaya dâhil edilen hastaların cinsiyetleri, anne-baba arasında akrabalıkları, semptomları, semptom başlama ve tanı yaşları, laboratuvar bulguları [serum ürik asit, idrar sülfit, homosistein], kraniyal görüntüleme sonuçları, elektroensefalografi (EEG) bulguları, genetik analiz sonuçları, yaşam süreleri ve son durum verileri incelendi.

İstatistiksel inceleme

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak tanımlayıcı istatistiklerle sunuldu. Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu onayı (tarih: 23/09/2025 karar no: SBA 25/824) alındı.

BULGULAR

Çalışmamıza MoKE tanısı ile takipli sekiz farklı aileden 10 olgu dâhil edilmiştir. Olguların %80’i erkek (n=8), %20’si kadın (n=2) idi. Akrabalık oranı oldukça yüksek olup 10 hastanın dokuzunda (%90) ebeveynler arasında

akrabalık mevcuttu. Sekiz hasta erken başlangıçlı iken iki olgu (8a-8b) geç başlangıçlı MoKE tanısı aldı. Klinik bulguların başlangıç yaşı bir gün ile 630 gün arasında değişmekte olup ortalama 123,4 gün ($\pm 202,1$) (≈ 4 ay), ortanca 11,5 gündü. Dört olgu hayatının ilk günü semptomatikti. Yedinci ailedeki iki kardeş olgu, fenotipik olarak erken başlangıç grubunda yer almakla birlikte, klinik bulguların fark edilme yaşları diğer erken başlangıçlı altı olguya kıyasla belirgin olarak daha geçti. Erken başlangıçlı MoKE olan olguların tamamında nöbet vardı. Olguların dördünde, nöbete hipotoni eşlik ediyordu. Geç başlangıçlı MoKE olan olgular enfeksiyon sonrası güçsüzlük, motor kuvvette kayıp şikâyetleri ile değerlendirilmiş, Guillain-Barré sendromu ön tanısı ile izlenmişlerdi. Geç başlangıçlı MoKE olan iki olguda izlem boyunca nöbet görülmedi. Erken başlangıçlı MoKE olgularından altısının baş çevresi ölçümleri vardı. Dört olgu mikrosefalik iken iki olgunun baş çevresi normaldi. Geç başlangıçlı MoKE olgularının baş çevreleri normaldi. Üç olguda göz muayenesi yapılmıştı. Bir olguda lens subluksasyonu vardı. Laboratuvar değerlendirmelerinde plazma ürik asit düzeyleri 0-2 mg/dl arasındaydı. 2 mg/dl'nin üzerinde ürik asit düzeyi olan olgu yoktu. İdrar sülfid sonuçları, olgular arasında belirgin değişkenlik göstermekteydi. Ölçümlerde; bir olguda idrar sülfid testi negatif; iki olguda "eser" düzeyde pozitif iken; geri kalan 6 olguda ise değişen derecelerde pozitiflik mevcuttu. Homosistein düzeyi sadece iki olguda bakılmıştı. Bir olguda 1,6 $\mu\text{mol/L}$; diğer olguda ise <2 $\mu\text{mol/L}$ (normal: 5-15 $\mu\text{mol/L}$) idi. Klinik özellikler ve

aboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Erken başlangıçlı sekiz olgunun EEG'sinde epileptiform aktivite vardı. Geç başlangıçlı iki olgunun EEG'si normaldi. Dokuz hastanın kraniyal MRG görüntülemesi yapılmıştı. Olguların tamamında kistik ensefalomalazi mevcuttu. Ayrıca olgularda ventrikülomegali (7/9), bazal ganglia tutulumu (7/9), serebral atrofi (4/9), serebellar atrofi (4/9), beyin sapı hipoplazisi (4/9), korpus kallozum anomalileri (4/9) ve beyaz cevher anomalileri (3/9) gibi bulgular saptanmıştır (Tablo 2). Tanı yaşı ortalaması 28,6 ay ($\pm 39,1$ ay), ortancası 8 aydı. Altı olgu bir yaşından önce tanı almıştı. Erken başlangıçlı grupta olmasına rağmen bir yaşından sonra tanı alan iki olgu ise, konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile takip edilen ve klinik bulguları geç fark edilen iki kardeşti. Geç başlangıçlı grupta olan hastaların semptomları da bir yaşından sonra başlamıştı. Yedi hastanın genetik analiz sonucu vardı. Üç hastanın *MOCS1* (tip A); dört hastanın *MOCS2* (tip B) geninde patojenik homozigot varyant tespit edildi. Olgulara sadece semptomatik tedavi verildi. Diyet ve vitamin önerilmedi. Tip A hastaları cPMP tedavisi onaylanmadan önce tanı almışlardı. İzlemede yedi hasta kaybedildi. Kaybedilen yedi hastadan dördü 1 yaşından küçük, biri 3 yaşında, biri 6,5 yaşında ve biri 8,5 yaşında kaybedilmiştir. Kaybedilen 7 hastanın 6'sı erken başlangıçlı MoKE grubundaydı. Hâlen yaşamakta olan üç hasta bulunmaktadır. Olguların çalışma yazıldığı an itibari ile ortalama yaşam süreleri 73,4 ay (minimum-maksimum:6-151 ay; ortanca 49 ay) olarak saptanmıştır.

Tablo 1: Klinik özellikler ve laboratuvar bulguları

Vaka numarası	Cinsiyet	Akrabalık	Semptom yaşı (gün)	Klinik bulgular	Plazma ürik asit (mg/dl)	İdrar sülfid	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	Tanı yaşı (ay)	Genetik analiz	Son durum	Yaşam süresi (ay)
1	Kız	Var	1	Nöbet	0,11-1,86	Eser	-	5	-	Exitus	18
2	Erkek	Var	1	Nöbet, hipotoni	0,03	+++	-	1	<i>MOCS2</i> c.68C>G (p.Ser23*) Ho	Exitus	9
3	Erkek	Var	1	Nöbet, hipotoni	0,06	++	-	2	-	Exitus	6
4	Erkek	Var	1	Nöbet, hipotoni	0,03	+	<2	1	<i>MOCS2</i> c.68C>A (p.Ser23*) Ho	Exitus	11
5	Kız	Yok	3	Nöbet, hipotoni	0,1-0,3	Yok	-	1	<i>MOCS1</i> c.253C>T (p. R73W) Ho	Exitus	7
6	Erkek	Var	20	Nöbet	0,01-0,1	++++	-	11	-	Exitus	80
7a	Erkek	Var	37	Nöbet	0,11-1,99	Eser	1,6	88	<i>MOCS1</i> c.124-1G>A Ho	Exitus	103
7b	Erkek	Var	180	Nöbet	0,22-1,98	Negatif	-	105	<i>MOCS1</i> c.124-1G>A Ho	Yaşıyor	127
8a	Erkek	Var	360	Güçsüzlük	0	+	-	21	<i>MOCS2</i> c.1A>G (p.Met1?) Ho	Yaşıyor	122
8b	Erkek	Var	630	Güçsüzlük	0-0,24	+	-	51	<i>MOCS2</i> c.1A>G (p.Met1?) Ho	Yaşıyor	151

Ho: Homozigot

Tablo 2: Görüntüleme bulguları

Vaka numarası	MRG sırasında yaş (ay)	Beyaz cevher anomalisi	Serebral atrofi	Serebellar atrofi	Beyin sapı hipoplazisi	Kistik ensefalomalazi	Ventrikülomegali	Bazal ganglia tutulumu	Korpus kallozum anomalisi
1	<1ay	-	-	+	-	+	+	+	+
2	<1 ay	+	-	-	-	+	-	+	-
3	<1 ay	-	-	+	+	+	+	-	-
4	<1 ay	-	-	+	+	+	+	+	-
5	<1 ay	+	-	-	-	+	-	+	-
6	8 ay	-	+	-	-	+	+	-	+
7a	19	-	+	+	+	+	+	+	+

7b	14	+	+	-	+	+	+	+	+
8b	24	-	+	-	-	+	+	+	-

TARTIŞMA

MoKE, nadir görülen kalıtsal bir metabolik hastalık olup, ilk olarak 1978 yılında Duran ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.¹² Günümüze kadar 200'den az MoKE olgusu bildirilmiştir. 2022 yılında 58 olgunun değerlendirildiği doğal seyir çalışmasında, olguların %72,4'ünün erkek olduğu, klinik bulguların başlama yaşının 1-927 gün arasında değiştiği ve hastaların %60'ında klinik ilk bulgunun nöbet olduğu bildirilmiştir.³ İsrail'den Eliyahu ve arkadaşlarının bildirdiği erken başlangıçlı tip A MoKE tanılı 10 olgunun (6 erkek; 4 kız) değerlendirildiği çalışmada klinik bulguların, yaşamın 1-4. günleri arasında ortaya çıktığı belirtilmiştir.⁷ Bizim serimizde de erkek olguların sayısı (%80) daha fazla idi. Çalışmamızda olguların klinik bulgularının başlama yaşı 1-630 gün arasında değişmekteydi. Çalışmamızda hem erken başlangıçlı hem geç başlangıçlı MoKE olguları vardı. Olguların klinik bulgu yaşları doğal seyir çalışması ile benzerdi. Erken başlangıçlı olgular literatürde daha sıktır. Doğal seyir çalışmasında da olguların %84,4'ünün erken başlangıçlı olduğu ve klinik bulguların ilk bir ayda ortaya çıktığı belirtilmiştir.³ Çalışmamızda 8 olgu erken başlangıçlı MoKE idi. Erken başlangıçlı kabul edilen MoKE'lerin semptom yaşları ise 1-360 gün arasındaydı. Erken başlangıçlı MoKE olmasına rağmen, 2 olgunun bulgularının geç fark edilmesinin olası nedeni, her iki kardeşin de doğumdan itibaren konjenital adrenal hiperplazi tanısıyla düzenli izlem altında olmaları ve bu nedenle başlangıçtaki nörolojik yakınmaların mevcut primer tanının komplikasyonları veya tedaviye bağlı etkilerle ilişkilendirilerek yorumlanması olabilir. Özellikle erken başlangıçlı MoKE olgularında ilk klinik bulgu nöbetir.¹⁻³ Çalışmamızda da erken başlangıçlı tüm MoKE olgularının ilk klinik bulgusu nöbeti. Geç başlangıçlı MoKE olguları daha nadirdir. Ayrıca geç başlangıçlı olgularda klinik daha karmaşık olabildiğinden tanı koymak daha zorlayıcı olabilmektedir.⁶ Kinsinger ve arkadaşları, yaşamın ilk 12 ayına kadar normal gelişim gösteren Tip A MoKE tanılı bir olgu bildirmişlerdir; olgu, akut bir enfeksiyon sonrası gelişen nörolojik gerileme ile tanı almıştır.¹³ Almudhry ve arkadaşları da, 10 yaşında febril bir hastalık sonrası ani başlangıçlı diskinezi, nistagmus ve ekstrapiramidal bulgularla başvuran; biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bulgular ile Leigh sendromu düşünülen, fakat tüm ekzom dizilemesi ile tip A MoKE tanısı alan bir olgu tanımlamışlardır.¹⁴ Bildirilen bir diğer geç başlangıçlı MoKE olgusu ise 23 yaşında parkinsonizm ve distoni kliniği ile tanı alan kadın hastadır.¹⁵ Özellikle geç başlangıçlı olgularda olmak üzere, enfeksiyon sonrası

semptomların belirginleşmesi ve nörolojik tablonun kötüleşmesi tipiktir.^{6,13-15}

Tanıda, sülfür oksidaz işlev kaybına bağlı olarak sülfid birikiminin ve ksantin oksidaz işlev kaybına bağlı olarak ksantin ile hipoksantin birikiminin gösterilmesi değerlidir.¹⁻³ Sülfid birikimi, hem idrar hem de kanda kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda idrarda sülfid birikimi kalitatif yöntemle incelenmiş olup, hastalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, kullanılan yöntemin bireysel özellikler ve çevresel faktörlerden etkilenmesi ile açıklanabilir. Dolayısıyla kalitatif sülfid ölçümü, tek başına kesin tanı koymak için yeterli olmayabilir ve bulguların dikkatle yorumlanması gerekmektedir. Sülfid birikimi olan olgularda, homosistein ve L-sistein düzeylerinde azalma ile birlikte tiyosülfat ve S-sülfosistein birikimi de beklenir.¹⁻³ L-sistein, S-sülfosistein ve tiyosülfat birikiminin değerlendirilmesi her merkezde mümkün olmayabilir. Buna karşın, plazma total homosistein ölçümü daha yaygın ve kolay uygulanabilir bir testtir. Çalışmamızda sadece iki olguda homosistein bakılmış ve düşük olduğu görülmüştür. MoKE'den şüphelenilen olgularda homosistein, erişimi görece kolay bir biyokimyasal belirteç olarak rutinde kullanılabilir. Ksantin oksidaz işlev kaybı sonucu olgularda, plazma ve idrarda ksantin ile hipoksantin düzeyleri artarken, ürik asit düzeyleri genellikle düşüktür. Plazma ürik asit düzeyinin hayatın ilk dönemlerinde normal olabileceği unutulmamalıdır; normal olması, MoKE tanısını ekarte ettirmez.¹⁻³ Bizim serimizdeki tüm hastalarda plazma ürik asit düzeyleri referans aralığının altında saptanmıştı (<2 mg/dL). Geç başlangıçlı olgularda ise ürik asit düzeyi düşük veya normal olabilir. Literatürde bildirilen iki geç başlangıçlı olguda plazma ürik asit değerleri sırasıyla 0,2 ve 1,34 mg/dL olarak raporlanmıştır.^{13,14} Çalışmamızdaki geç başlangıçlı MoKE olgularında ise plazma ürik asit değerleri 0-0,24 mg/dL arasında saptanmıştır. Plazma ve idrar ürik asit düzeyleri, özellikle nöbetle başvuran hastalarda tanısız olarak yol gösterici olabilir. Ayrıca, normal gelişim gösterip ani dekompanseasyon yaşayan olgularda da, iki geç başlangıçlı MoKE olgumuzda olduğu gibi ürik asidin değerlendirilmesi, tanı açısından son derece önemlidir.

MoKE'ye ait nörogörüntüleme bulguları arasında beyaz cevher değişiklikleri, kortikal atrofi, korpus kallozum anomalileri, serebellar hipoplazi/atrofi, bazal gangliyon tutulumu, multistikistik lezyonlar, subdural efüzyon/kanama, kistik ensefalomalazi ve ventrikülomegali öne çıkmaktadır.^{7,8} Bizim çalışmamızda kistik ensefalomalazi tüm olgularda mevcuttu; bazal gangliyon tutulumu ve

ventrikülomegali kistik ensefalomalaziden sonra en sık görülen radyolojik bulgularıdır.

MoKE olgularında en sık görülen alt tipin Tip A olduğu bildirilmektedir.¹⁻³ Doğal seyir çalışmasında da 58 olgunun 41'inin (%70) tip A olduğu belirtilmiştir.³ Tanı ve değerlendirme rehberinde literatürde bildirilen olguların %60'ının tip A olduğu belirtilmiştir.² Bizim çalışmamızda ise yedi olgunun genetik analiz sonucu vardı. Yedi olgudan üçü tip A idi. MoKE olgularında genotip-fenotip ilişkisinin her zaman olmadığı, aynı ailede aynı genetik değişikliği taşıyan çocuklarda bile klinik seyirde belirgin farklılıklar olabileceği bildirilmiştir.^{16,17} Buna karşın, mevcut serimizde yer alan kardeş olguların klinik bulguları ve hastalık seyirleri büyük ölçüde benzerdi.

Literatürde bildirilen çalışmalar MoKE tip A olgularında erken neonatal dönemde başlanan cPMP tedavisinin, hastalığın yaşam süresini artırdığını, doğal seyrini anlamlı ölçüde iyileştirdiğini ve klinik sonuçlar üzerinde belirgin fayda sağladığını ortaya koymaktadır.^{2,11} Çalışmamızda yer alan üç Tip A olgusu cPMP tedavisi onaylanmadan önce tanı almışlardı. Bu nedenle cPMP tedavisi bu olgulara başlanamadı. Diyet tedavisinin hem klinik hem de laboratuvar bulgularında iyileşme sağladığını gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır.¹⁰ Çalışmamızda hastalara diyet tedavisi de önerilmemişti. Literatürde bildirilen bir olguda uygulanan hepatosit transplantasyonu, biyokimyasal düzelme sağlarken beklenen klinik iyileşmeyi sağlamamış ve tedavi başarısızlıkla sonuçlanmıştır.¹⁸

Doğal seyir çalışmasında hastaların %60,3'ünün 10-4537 gün arası kaybedildiği belirtilmiştir.³ Çalışmamızda ise olguların %70'i, 6-103 ay arasında kaybedildi.

MoKE, hayatı tehdit eden nörodejeneratif bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde başlayan, tedaviye dirençli nöbet olgularında ayırıcı tanıda ön planda düşünülmelidir. Yenidoğan dönemi dışında da klinik bulguların görülebileceği unutulmamalıdır. Tanıyı destekleyecek çeşitli laboratuvar araçları mevcuttur. Plazma ürik asit ve homosistein düzeyi her klinikte kolaylıkla ulaşılabilecek bir tetkik olması nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Moleküler analizler ile hızlıca kesin tanı sağlanmalıdır. Kesin tanı ile tip A olgularında cPMP tedavi şansı kaçırılmamalı, ailelere gerekli genetik bilgilendirme yapılmalıdır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/planlama: AK, KÇ, BT; Analiz/Yorum: AK, KÇ, YY, AD, SS; Veri Sağlama: AK, AŞE, KÇ, BT; Yazım: AK, BT, AŞE, KÇ, YY, AD, SS; Gözden Geçirme ve Düzeltme: BT, AŞE, KÇ, YY, AD, SS; Onaylama: AK, BT, AŞE, KÇ, YY, AD, SS.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve ailelerine teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onamı: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu onayı (tarih: 23/09/2025 karar no: SBA 25/824) alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Misko A, Mahtani K, Abbott J, Schwarz G, Atwal P. Molybdenum cofactor deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzazadeh GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*(R). 1993.
2. Schwahn BC, van Spronsen F, Misko A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of isolated sulfite oxidase deficiency and molybdenum cofactor deficiencies. *J Inher Metab Dis*. 2024;47(4):598-623.
3. Spiegel R, Schwahn BC, Squires L, Confer N. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. *J Inher Metab Dis*. 2022;45(3):456-469.
4. Kikuchi K, Hamano S, Mochizuki H, Ichida K, Ida H. Molybdenum cofactor deficiency mimics cerebral palsy: Differentiating factors for diagnosis. *Pediatr Neurol*. 2012;47(2):147-149.
5. 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(4):264-270.
6. Scelsa B, Gasperini S, Righini A, Iacone M, Brazzoduro VG, Veggioni P. Mild phenotype in molybdenum cofactor deficiency: A new patient and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e657.
7. Fund E, Mandel H, Zehavi Y, Spiegel R. Molybdenum cofactor deficiency: Type A disease in Northern Israel. *Isr Med Assoc J*. 2025;27(3):142-146.
8. Vijayakumar K, Gunny R, Grunewald S, et al. Clinical neuroimaging features and outcome in molybdenum cofactor deficiency. *Pediatr Neurol*. 2011;45(4):246-252.
9. Reiss J, Hahnwald R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat*. 2011;32(1):10-18.
10. Abe Y, Aihara Y, Endo W, et al. The effect of dietary protein restriction in a case of molybdenum cofactor deficiency with MOCS1 mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;26:100716.
11. Schwarz G, Basel DG, Schwahn BC, et al. Increased survival in patients with molybdenum cofactor deficiency type A treated with cyclic pyranopterin monophosphate. *J Inher Metab Dis*. 2025;48(2):e70000.
12. Duran M, Beemer FA, van de Heiden C, et al. Combined deficiency of xanthine oxidase and sulphite oxidase: A defect of molybdenum metabolism or transport? *J Inher Metab Dis*. 1978;1(4):175-178.
13. Kinsinger M, Ivanisevic J, Mithal DS. Novel pathogenic variant in a mild case of type B molybdenum cofactor deficiency: Case report and literature review. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):292.
14. Almudhry M, Prasad AN, Rupar CA, et al. A milder form of molybdenum cofactor deficiency type A presenting as Leigh's syndrome-like phenotype highlighting the secondary mitochondrial dysfunction: A case report. *Front Neurol*. 2023;14:1214137.
15. Alkufri F, Harrower T, Rahman Y, et al. Molybdenum cofactor deficiency presenting with a parkinsonism-dystonia syndrome. *Mov Disord*. 2013;28(3):399-401.
16. Hughes EF, Fairbanks L, Simmonds HA, Robinson RO. Molybdenum cofactor deficiency-phenotypic variability

- in a family with a late-onset variant. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40(1):57-61.
17. Lee HF, Hsu CC, Chi CS, Tsai CR. Genotype-phenotype dissociation in two Taiwanese children with molybdenum cofactor deficiency caused by MOCS2 mutation. *Neuropediatrics.* 2022;53(3):200-203.
18. Selvanathan A, Kankanarachchi I, Bansal S, et al. Early postnatal hepatocyte transplantation in a child with molybdenum cofactor deficiency type B. *Mol Genet Metab.* 2025;145(1):109079.