

# Déficit del cofactor molibdeno como causa de encefalopatía epiléptica precoz

*Sr. Editor:*

El déficit del cofactor molibdeno es una enfermedad metabólica infrecuente, que se transmite de forma autosómica recesiva<sup>1</sup>. Es causa de síntomas neurológicos graves, fundamentalmente convulsiones neonatales refractarias, encefalopatía, microcefalia, hiperekplepsia<sup>2</sup>, rasgos dismórficos, litiasis renal y luxación del cristalino<sup>3</sup>. Los estudios de imagen muestran atrofia cerebral o múltiples cavidades quísticas<sup>4</sup>. El pronóstico es malo, y los pacientes fallecen en los primeros meses. Ninguno de los tratamientos ensayados ha mostrado una eficacia clara (dieta exenta de aminoácidos sulfurados<sup>5</sup>, tetrahidrobiopeterina, D-penicilamina, cofactor molibdeno).

El molibdeno es un oligoelemento esencial para el funcionamiento de tres enzimas: sulfito oxidasa, xantina deshidrogenasa y aldehído oxidasa. Este déficit enzimático es el responsable de las manifestaciones más importantes. La neuropatogenia no ha sido aclarada. Por otra parte, el déficit de xantina deshidrogenasa afecta al metabolismo de las purinas y produce hipouricemia y aumento de xantina e hipoxantina en la orina (fig. 1). Estos hallazgos combinados deben sugerir el diagnóstico.

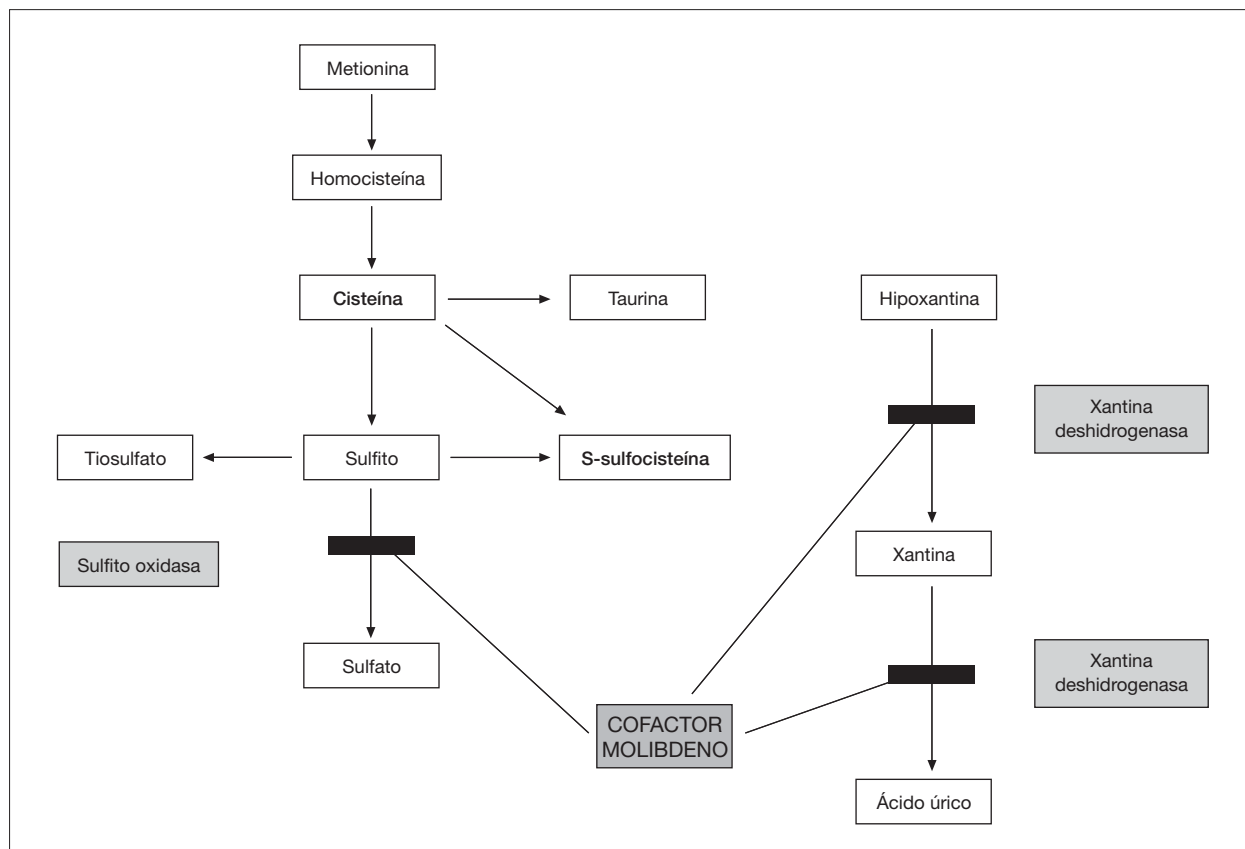
Nuestro paciente nació a término tras cesárea electiva con peso adecuado y Apgar 9/10. Tenía una hermana que falleció tras un cuadro de encefalopatía epiléptica precoz que en la tomografía computarizada presentaba atrofia córtico-subcortical, hipoplasia del vermis cerebeloso e imágenes quísticas en la sustancia blanca. La madre había sufrido tres abortos. No había consanguinidad ni otros antecedentes de interés.

Durante las primeras 24 h presentó depresión neurológica, taquipnea, ausencia de reflejos arcaicos y dificultad para la alimentación, mioclonías palpebrales y de extremidades, y crisis de rigidez generalizada. Mostraba un occipucio prominente, micrognatia, un cuello corto con piel redundante, hipotonía axial y ausencia de tracción cefálica.

El electroencefalograma mostraba patrón de brote-supresión y la resonancia magnética (RM) cerebral revelaba una hipoplasia del vermis cerebeloso.

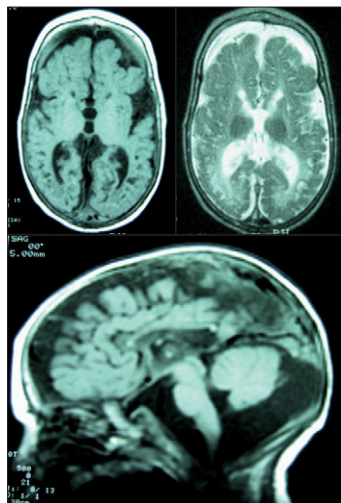
Los estudios realizados inicialmente, incluyendo el estudio del metabolismo intermediario, aminoácidos en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, biotinidasa, pterinas, CDG, carnitinas y acilcarnitinas, ácidos orgánicos en orina, test de sulfitos en orina, fueron normales. Destacaba la presencia de ácido úrico bajo (0,8 mg/dl). El cariotipo también fue normal.

Posteriormente se realizó un nuevo test de sulfitos en orina, que fue positivo en esta ocasión, y además se detectó en el plasma un aumento de sulfocisteína de 54  $\mu\text{mol/l}$  (controles < 25), de xantina de 18  $\mu\text{mol/l}$  (controles  $2,2 \pm 1,3$ ), de hipoxantina de 6  $\mu\text{mol/l}$  (controles  $5,9 \pm 4$ ) y de taurina de 38  $\mu\text{mol/l}$  (controles  $95 \pm 54$ ), una cistina indetectable (controles  $18 \pm 10 \mu\text{mol/l}$ ) y una homocisteína total de 0,7  $\mu\text{mol/l}$  (controles  $6,3 \pm 2,4$ ), hallazgos compatibles con un déficit del cofactor molibdeno.



**Figura 1.** Alteraciones del metabolismo por defecto del cofactor molibdeno.

**Figura 2. RM craneal.** Se observa hipoplasia casi completa del cuerpo calloso, marcada dilatación atrófica del sistema ventricular; atrofia cortical y central y un llamativo aumento del espacio extraaxial. Afectación completa de la mielina. Hipoplasia cerebelosa. Atrofia particular de los temporales con gran aumento de las cisternas subaracnoideas. No se identifican los principales ganglios de la base. Aspecto neurorradiológico de cerebro "en nuez".



La actividad de la enzima sulfito oxidasa en fibroblastos era indetectable.

Mediante estudios genéticos se identificó la mutación c533-536 del GTCA en el gen *MOCS2B* en homocigosis.

El paciente evolucionó desfavorablemente, con hipotonía axial, tetraparesia, microcefalia, problemas de succión-deglución, litiasis renal y crisis. Una nueva RM mostró atrofia supra e infratentorial, del vermis cerebeloso, e hipoplasia del cuerpo calloso. Existían lesiones de encefalopatía multiquistica (fig. 2). El paciente falleció a los 15 meses.

El déficit del cofactor molibdeno es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, descrita por Duran et al en 1978<sup>6</sup>. Los genes afectados responsables son: *MOCS1*, *MOCS2* y *GEPH7*.

Se ha observado una variabilidad en la gravedad y la edad de comienzo, pero suele iniciarse en el período neonatal inmediato con dificultades para la alimentación y crisis convulsivas refractarias. Hay casos de comienzo más tardío, aunque con menor frecuencia que en el déficit aislado de sulfito oxidasa. Presentan un fenotipo peculiar, con la cara alargada, mejillas gruesas, hipertelorismo, hendiduras palpebrales largas, labios gruesos, filtro amplio y nariz pequeña.

Las alteraciones neurorradiológicas consisten en pérdida progresiva de la sustancia blanca, y pueden mostrar cavidades quísticas que recuerdan a la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. Debe considerarse el diagnóstico en los casos de crisis rebeldes en el período neonatal, y clínica y radiología sugestivas de encefalopatía hipóxico-isquémica, sin antecedentes perinatales compatibles. Otras alteraciones descritas son atrofia cortical y cerebelosa, dilatación ventricular, calcificaciones focales, etc<sup>8</sup>.

Además de la hipouricemia marcada y el test de sulfitos en orina positivo, los pacientes presentan concentraciones descendidas o indetectables de homocisteína plasmática total<sup>9,10</sup>. Es un hallazgo típico del déficit aislado de sulfito oxidasa y del déficit del cofactor molibdeno, y una herramienta útil propuesta por algunos como la prueba inicial de cribado. En nuestro paciente se confirmó la hipohomocistinemia retrospectivamente.

La detección de sulfitos en la orina mediante tira reactiva es una forma rápida y sencilla, pero los sulfitos urinarios son muy inestables, por lo que pueden dar resultados negativos falsos. Los tiosulfatos y la S-sulfocisteína son más estables, pero su determinación no está al alcance de todos los laboratorios.

Cuando se sospecha esta enfermedad, se debe proceder a realizar estudios enzimáticos y/o genéticos con el fin de poder tratar mejor al paciente, y de realizar ulteriores diagnósticos prenatales.

### Agradecimientos

Al doctor J. Reiss, del Institut für Humangenetik, Universitäts-Kliniken, Göttinger, Alemania; doctor C. Dorche, Hopital Debrousse, Lyon, Francia; doctora M. Rodes, Instituto de Bioquímica Clínica, Barcelona, España; doctora Ruidor, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; doctor A. Muñoz, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

**A. Palacios Cuesta<sup>a</sup>, M.T. García Silva<sup>a</sup>,  
J. Sánchez del Pozo<sup>b</sup>, A. Nogales Espert<sup>c</sup>,  
A. Puche Mira<sup>d</sup> y M. Ugarte Pérez<sup>e</sup>**

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas y Mitocondriales. Departamento de Pediatría. <sup>b</sup>Unidad de Sindromología. Departamento de Pediatría.

<sup>c</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>d</sup>Servicio de Neuropediatría.

Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>e</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma. Madrid. España.

**Correspondencia:** Dra. A. Palacios Cuesta.  
Unidad de Enfermedades Metabólicas y Mitocondriales.  
Departamento de Pediatría.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.  
Correo electrónico: apalaciosc.hdoc@salud.madrid.org

### BIBLIOGRAFÍA

1. Aukett A, Bennett MJ, Hosking GP. Molybdenum cofactor deficiency: an easily missed inborn error of metabolism. *Dev Med Child Neurol.* 1998;30:531-5.
2. Macaya A, Brunso L, Fernández-Castillo N, Arranz JA, Ginjaar HB, Cuenca-León E, et al. Molybdenum cofactor deficiency presenting as neonatal hyperekplexia: a clinical, biochemical and genetic study. *Neuropediatrics.* 2005;36:389-94.
3. Johnson JL, Duran M. Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. En: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, et al, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2001. p. 3163-7.
4. Hobson EE, Thomas S, Crofton PM, Murray AD, Dean JCS, Lloyd D. Isolated sulphite oxidase deficiency mimics the features of hypoxic ischaemic encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2005;164:655-9.
5. Boles RG, Ment LR, Meyn MS, Horwich AL, Kratz LE, Rinaldo P. Short-term response to dietary therapy in molybdenum cofactor deficiency. *Ann Neurol.* 1993;34:742-4.
6. Per H, Gumus H, Ichida K, Caglayan O, Kumandas S. Molybdenum cofactor deficiency: clinical features in a Turkish patient. *Brain Develop.* 2007;29:365-8.
7. Reiss J. Genetics of molybdenum cofactor deficiency. *Hum Genet.* 2000;106:157-63.
8. Salvan AM, Chabrol B, Lamoureux S, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Vion-Dury J. In vivo brain proton MR spectroscopy in a case of molybdenum cofactor deficiency. *Pediatr Radiol.* 1999;29:846-8.

9. Sass JO. Laboratory diagnosis of sulphite oxidase deficiency. *Eur J Pediatr.* 2006;165:739.
10. Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Ulvik A, et al. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem.* 2004;50:1769-84.

## Tumoración hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario: un caso de hiperplasia tirotrópica que simula un adenoma hipofisario

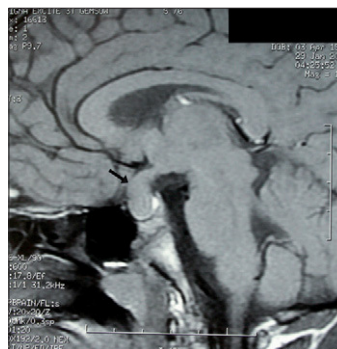
*Sr. Editor:*

El agrandamiento hipofisario secundario a hipotiroidismo primario es bien conocido pero poco referido en la bibliografía médica, y menos aún en el ámbito pediátrico. La mejora sustancial de las técnicas de imagen desarrolladas en las dos últimas décadas (resonancia magnética [RM] y tomografía computarizada [TC] de alta resolución) revela que debe tratarse de una entidad más frecuente de lo que está descrito, si bien todavía son frecuentes las intervenciones quirúrgicas que tienen por objeto eliminar una masa hipofisaria que no se corresponda con un prolactinoma (tratable médicamente), y que, con gran probabilidad, dejan secuelas endocrinológicas permanentes.

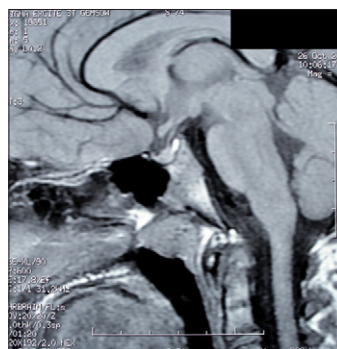
El presente caso constituye una aportación más a la casuística de lo que se denomina hiperplasia tirotrópica, una causa de tumor hipofisario tratable médicamente.

Niña de 8 años y 11 meses que es remitida desde otro centro hospitalario para intervención neuroquirúrgica de tumoración hipofisaria que se diagnostica con motivo de un cuadro de cefalea frontal de 1-2 meses de evolución y características orgánicas (nocturna y progresiva aunque en ausencia de vómitos). En la anamnesis dirigida refieren encontrarla, desde hace 4 meses, más irritable, asténica e inapetente, con un hábito intestinal algo más estreñido de lo habitual. No se encuentra poliuria ni poliipsia. Los antecedentes personales y familiares no revelan nada reseñable. En la exploración física destacan peso y talla en  $-0,72$  desviación estándar (DE) (percentil 24) con un índice de masa corporal en  $-0,57$  DE (percentil 29), y una palidez y sequedad cutáneas llamativas. No hay bocio visible ni aparentemente palpable. La auscultación cardiopulmonar y del abdomen no presenta alteraciones. Desarrollo puberal infantil (Tanner I). Neurológico rigurosamente normal.

La RM que aportan es informada como "tumoración hipofisaria de 16 mm  $\times$  18 mm con extensión supraselar, sugestiva de macroadenoma" (fig. 1). También se aporta estudio analítico y hormonal, con alteraciones que confirman nuestro laboratorio: tirotrópica (TSH) 1.117  $\mu$ U/ml (valor normal [VN]: 0,25-6,15), tiroxina libre ( $T_4$ L) 0,1 ng/dl (VN: 0,7-1,64),  $T_3$  0,41 ng/ml (VN: 0,6-1,8), anticuerpos antimicrosomales 156 U/ml y antitiroglobulina  $> 4.000$  U/ml (VN:  $< 60$ ), prolactina 67,59 ng/ml (VN:  $< 20$ ),



**Figura 1.** RM cerebral al diagnóstico, corte sagital. Tumoración selar de 16 mm  $\times$  18 mm con extensión supraselar.



**Figura 2.** RM cerebral a los 9 meses del diagnóstico, corte sagital. Tumoración selar residual. Ausencia de extensión supraselar.

CPK 355 UI/l (VN:  $< 150$ ) y colesterol total 442 mg/dl. Se evalúa el resto de los ejes sin que se encuentren alteraciones, salvo IGF-1 65 ng/ml (percentil 5).

Con el diagnóstico de hipotiroidismo primario, se realiza una ecografía tiroidea y una ecocardiografía, que objetivan un aumento generalizado del tiroides con incremento llamativo de la vascularización y derrame pericárdico leve sin repercusión hemodinámica. La campimetría visual no revela alteraciones y la edad ósea se encuentra retrasada (7 años).

Se establece el diagnóstico de hipotiroidismo primario grave por tiroiditis autoinmune con hiperplasia tirotrópica, hiperprolactinemia, derrame pericárdico, hipercolesterolemia y elevación de la CPK, muy probablemente secundarios. Con ello se desestima la indicación quirúrgica y se inicia tratamiento con levotiroxina en dosis sustitutivas (4  $\mu$ g/kg/día); pasado un mes, se repite el control analítico, ecocardiográfico y de RM: TSH 1,48  $\mu$ U/ml,  $T_4$ L 2,11 ng/dl, prolactina 11,2 ng/ml, colesterol total de 154 mg/dl, CPK 87 UI/l; el derrame pericárdico ha desaparecido pero persiste la tumoración hipofisaria. La sintomatología referida al inicio desaparece por completo.

En la evolución, controles analíticos sucesivos siguen mostrando normalidad de los parámetros anteriormente mencionados, y en una tercera RM realizada 3 meses después se revela una reducción significativa del tamaño tumoral, que desaparece por casi por completo con la realizada a los 9 meses del diagnóstico (fig. 2).

El agrandamiento hipofisario compensatorio se ha descrito en situaciones de insuficiencia suprarrenal primaria, hipogonadismo primario e hipotiroidismo primario<sup>1</sup>. Esta última entidad, actualmente denominada más correctamente como hiperplasia tirotrópica, se describió por primera vez en el año 1851 en pa-