

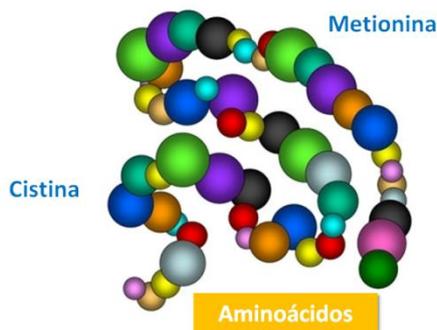
DEFICIÊNCIA DE SULFITO OXIDASE – COFACTOR MOLIBDENO

O QUE É UMA DEFICIÊNCIA DE SULFITO OXIDASE?

A deficiência de sulfito oxidase é um erro congénito do metabolismo dos aminoácidos sulfurados que causa uma **acumulação de sulfito nos líquidos biológicos e tecidos**. Pode originar-se por deficiência da enzima sulfito oxidase ou por defeito da síntese do cofactor desta reacção enzimática, o cofactor molibdeno (CoMo). Em ambos casos produz-se uma doença neurológica grave.

O QUE SÃO OS AMINOÁCIDOS SULFURADOS?

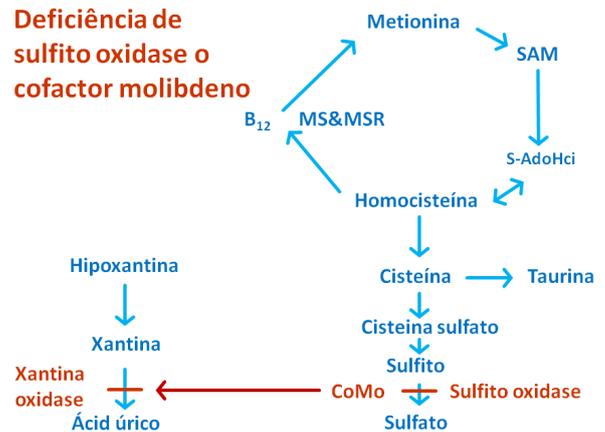
Os aminoácidos são **compostos que derivam das proteínas**. Alguns deles, como a **metionina** e a **cistina**, contêm grupos enxofre e formam-se e degradam-se mediante a mesma via metabólica, cujo passo final consiste na transformação de sulfitos em sulfatos que se eliminam pela urina.



QUAL É A FUNÇÃO DA SULFITO OXIDASE?

A sulfito oxidase **transforma os sulfitos em sulfatos** com a colaboração de uma molibdopterina, o cofactor molibdeno (CoMo). Este cofactor é também indispensável para a função de outras duas enzimas, a **xantina oxidase** e a **aldeído oxidase**.

Deficiência de sulfito oxidase o cofactor molibdeno



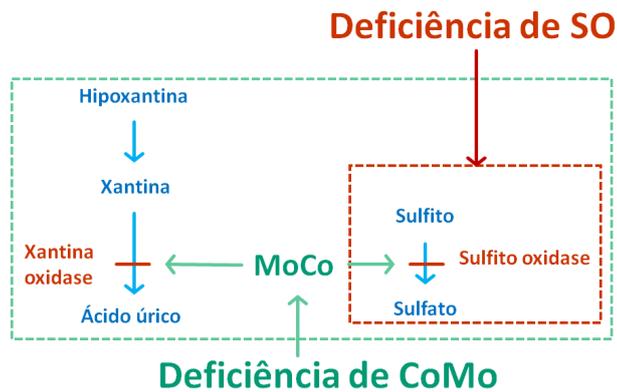
Quando existe um defeito do cofactor CoMo acontece uma deficiência das três enzimas, englobando as consequências clínicas e bioquímicas de todas elas.

O QUE SIGNIFICA UM ERRO METABÓLICO DA SULFITO OXIDASE?

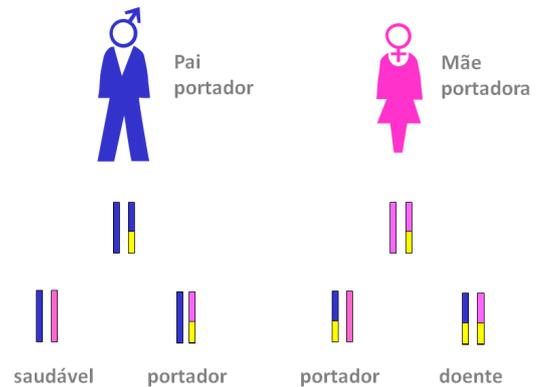
Quando existe uma alteração (erro) no metabolismo (conjunto de reacções enzimáticas que permitem a vida), algum processo metabólico não se produz com a devida eficácia o que pode causar a **acumulação** de retirar compostos potencialmente tóxicos para o nosso organismo, como os **sulfitos, que são provavelmente neurotóxicos**. Estas

O QUE ACONTECE NA DEFICIÊNCIA DE SULFITO OXIDASE OU DO COFACTOR CoMo?

Na deficiência de sulfito oxidase **acumulam-se sulfitos** que não se podem transformar em sulfatos para serem eliminados na urina. Na deficiência do cofactor CoMo, falham as três enzimas que dependem dele e produz-se adicionalmente uma **acumulação de xantina e hipoxantina e um defeito de ácido úrico**.

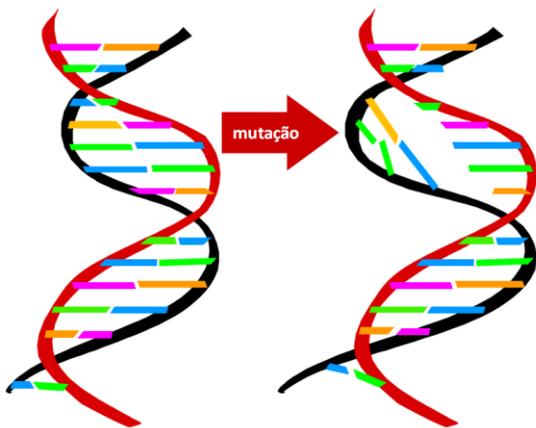


Transmissão autossômica recessiva



PORQUE SE PRODUZ UMA DEFICIÊNCIA DE SULFITO OXIDASE?

Cada uma das reações do metabolismo que originam ou degradam compostos que formam o nosso corpo está determinada geneticamente (codificada). Todos herdamos dos nossos pais a informação correta ou alterada que determina que se realize cada um destes processos do metabolismo.



A deficiência da actividade do sulfito oxidase produz-se devido a **mutações** (alterações estáveis e hereditárias) no gene **SUOX** que codifica esta enzima bem como **mutações nos diversos genes implicados na síntese do cofactor CoMo**.

Estas deficiências são doenças genéticas de **transmissão autossômica recessiva**, ou seja, os pais são portadores de mutações deste gene ainda que não sofram os efeitos da deficiência enzimática.

Se ambos os pais transmitem a mutação ao filho, este terá um defeito hereditário de sulfito oxidase ou CoMo.

O QUE ACONTECE QUANDO UMA CRIANÇA NASCE COM UMA DEFICIÊNCIA DE SULFITO OXIDASE OU DE COFACTOR CoMo?

As primeiras manifestações de ambas as deficiências podem ocorrer **nos primeiros dias de vida ou ao longo do primeiro ano de vida**.

As manifestações clínicas são essencialmente neurológicas na deficiência de sulfito oxidase e consistem em tónus muscular anormal, convulsões, doenças do movimento e, nos pacientes que sobreviveram até à idade infantil, atraso do desenvolvimento e luxação do cristalino. Desenvolve-se lesão cerebral precocemente.

Manifestações clínicas de ↓sulfito oxidase



Manifestações clínicas de ↓ CoMo

Em geral o curso da doença é rápido e fatal, ainda que existam exceções.

Na deficiência de CoMo a acumulação de xantina causa adicionalmente litíase renal por xantinúria.

COMO SE DIAGNOSTICA A DEFICIÊNCIA DE SULFITO OXIDASE OU DE CoMo?

Perante o quadro clínico suspeito o diagnóstico é feito mediante a **análise do plasma e da urina** dos pacientes. No plasma observa-se um aumento de sulfocisteína e taurina e uma ausência de cistina e homocisteína total. Na urina recém recolhida verifica-se um aumento de sulfitos e as mesmas alterações que no plasma.

Na deficiência de CoMo, regista-se adicionalmente uma deficiência de ácido úrico no soro e urina e uma elevada excreção de xantina e hipoxantina na urina.

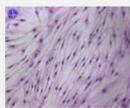
A confirmação da doença requer o **estudo enzimático e genético**, o que permite o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

Diagnóstico de deficiência de SO e CoMo



Suspeita clínica?

Estudo bioquímico

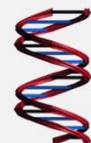


↑ sulfocisteína
↓ cisteína, Hcy
↑ taurina
↓ ácido úrico

↑ sulfitos
↑ sulfocisteína
↑ xantina (MoCo)

↓ SO

Estudo genético



Mutações
SUOX
Genes de CoMo

QUAIS SÃO AS POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS NA DEFICIÊNCIA DE SULFITO OXIDASE OU DE CoMo?

As possibilidades terapêuticas são escassas no caso da deficiência isolada de sulfito oxidase.

Na deficiência de CoMo a resposta parece melhor. As opções terapêuticas consistem:

- Na **restrição protéica** com dieta restringida em metionina e suplementada em cistina.
- Dextrometorfano**, inibidor do receptor de NMDA, para limitar a excitotoxicidade.

Atualmente tem sido descrita uma terapia de substituição que parece eficaz para a deficiência CoMo

tipo A (mutações genéticas *MOCS1*). Esta deficiência provoca a perda de piranopterina monofosfato cíclico (cPMP), o primeiro intermediário na via de síntese CoMo. Com essa terapia de reposição de substrato, as atividades das enzimas dependentes de CoMo são restaurados e param a neurodegeneração.

Tratamento de la deficiência de CoMo

Restrição protéica + fórmula especial
(↓Met e ↑Cys)



Dextrometorfano (inibidor de NMDA)



Terapia de substituição de substrato: cPMP, para CoMo tipo A

A deficiência de sulfito oxidase e a de CoMo são doenças neurometabólicas que implicam graves conseqüências. O diagnóstico precoce e tratamento sintomático podem ajudar estes pacientes.

Tradução

Ana Faria-Hospital Pediátrico de Coimbra

Coordenação de Tradução

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.