

Défice do Cofactor Molibdénio. Um Diagnóstico Diferencial no Recém-Nascido com Convulsões

SÍLVIA SEQUEIRA, ANA CRISTINA FERREIRA, EULÁLIA CALADO

Departamento de Pediatria Médica
Hospital de Dona Estefânia

Resumo

Descrevemos um lactente com doença neurológica grave caracterizada por convulsões mioclónicas e tónicas, com início no período neonatal, refractárias a vários anticonvulsivantes, assim como, tetraparésia espástica.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética cerebrais evidenciaram imagens de leucomalácia periventricular e, posteriormente, de atrofia cerebral progressiva e encefalomalácia quística. Os exames bioquímicos e o estudo da actividade enzimática permitiram o diagnóstico de défice do cofactor molibdénio.

O défice do cofactor molibdénio é uma doença rara, autossómica recessiva, que se comporta como um défice combinado da sulfito oxidase e da xantina desidrogenase (ou xantina oxidase) alterando o metabolismo das purinas e da cisteína. A terapêutica é controversa e o prognóstico reservado.

O nosso objectivo é relembrar esta patologia no diagnóstico diferencial das convulsões neonatais e da encefalopatia hipóxico-isquémica, sobretudo quando os exames imagiológicos sugerem lesões de leucomalácia no recém-nascido de termo.

Salientamos a importância deste diagnóstico diferencial, apesar do prognóstico pobre, devido à possibilidade de aconselhamento genético adequado e diagnóstico pré-natal.

Palavras-Chave: Convulsões no recém-nascido, encefalopatia hipóxico-isquémica, molibdénio, hipouricémia, leucomalácia periventricular, encefalomalácia quística.

Summary

Molybdenum Cofactor Deficiency. A Differential Diagnosis in a Newborn with Seizures

We describe a 3 month old infant with a severe neurological disorder which included myoclonic and tonic seizures beginning in the neonatal period and not responsive to several antiepileptic drugs and later with spastic tetraparesia.

The CT scan and MRI of the brain disclose images suggesting periventricular leucomalacia and later a progressive cerebral atrophy and cystic encephalomalacia. The biochemical and enzymatic studies demonstrated a Molybdenum Cofactor Deficiency.

Molybdenum Cofactor Deficiency is a rare autosomal recessive disorder acting as a combined sulphite oxidase and xanthine dehydrogenase (or xanthine oxidase) deficiency interfering with the purine and cysteine metabolism. The therapy is controversial and the prognosis poor.

We remember that molybdenum cofactor deficiency should be included in the differential diagnosis of hypoxic ischaemic encephalopathy in an infant presenting with refractory neonatal fits especially when leucomalacia is found in a child born at term.

We emphasise the need of this differential diagnosis, despite the poor prognosis of molybdenum cofactor deficiency, owing to the possibility of a proper genetic counselling and a prenatal diagnosis.

Key-Words: Neonatal fits, hypoxic-ischaemic encephalopathy, molybdenum, hypouricemia, leucomalacia, cystic encephalomalacia.

Introdução

A Deficiência do Cofactor Molibdénio (DCoMo) é uma doença autossómica recessiva, descrita pela primeira vez em 1978, que resulta da deficiência da síntese da pterina que se liga ao molibdénio. Este complexo molibdénio-pterina é essencial para o metabolismo das purinas e para o catabolismo dos aminoácidos sulfurados pois constitui um cofactor essencial para a função de três enzimas: a sulfito oxidase, a xantina desidrogenase (ou xantina oxidase) e a aldeído oxidase ^(1, 2).

Correspondência: Sílvia Sequeira
Hospital de Dona Estefânia
Serviço 2 – Pediatria Médica
Rua Jacinto Marto
1150 Lisboa
Telefone: 21 312 66 21 – Fax: 21 312 66 02

Aceite para publicação em 20/08/2001.
Entregue para publicação em 09/02/2000.

O conseqüente déficit de sulfito oxidase é responsável por manifestações neurológicas como convulsões neonatais (surgindo geralmente nas primeiras duas semanas de vida) refractárias à terapêutica, atraso grave do desenvolvimento psicomotor, dificuldades alimentares, hipotonia axial e tetraparésia espástica^(2, 5).

O déficit de xantina desidrogenase pode ser completamente assintomático mas, num terço dos doentes, o aumento da concentração sérica de xantina e hipoxantina resulta em litíase renal e/ou cristalúria com eliminação de cristais de xantina, podendo levar a insuficiência renal. Mais raramente ocorre miopatia por depósitos de cristais de xantina no músculo e artropatia^(2, 3, 4, 6).

Não foram descritas alterações clínicas associadas ao déficit da aldeído oxidase⁽²⁾.

Do ponto de vista bioquímico, o comprometimento da função da sulfito oxidase resulta numa diminuição do sulfato e elevação da cisteína, do sulfito e seus derivados S-sulfocisteína e tiosulfato. A deficiente função da xantina desidrogenase resulta, por sua vez, numa conseqüente diminuição do ácido úrico e aumento da hipoxantina e xantina (Fig. 1)^(2, 3, 4).

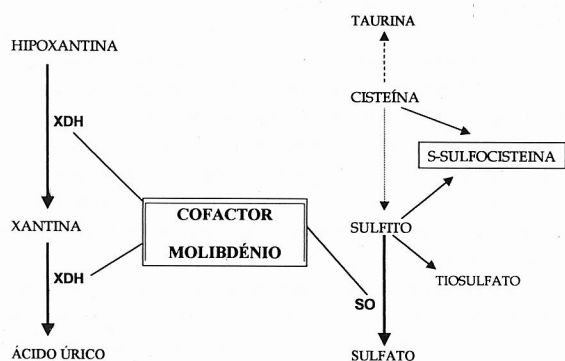


FIG. 1 – O déficit do cofactor molibdénio comporta-se como um déficit combinado da xantina desidrogenase (XDH) e da sulfito oxidase (SO).

Meses ou anos mais tarde pode surgir ectopia do cristalino^(2, 3).

A DCoMo produz, assim, um quadro neurológico grave, muito semelhante ao do déficit isolado de sulfito oxidase, associado a manifestações resultantes do déficit da xantina desidrogenase.

É uma doença fatal para a qual, até à data, não existe nenhuma terapêutica eficaz^(2, 3).

Caso Clínico

DLS é o primeiro filho de pais não consanguíneos, jovens (pai de 18 anos e mãe de 17) e sem antecedentes

familiares relevantes. Nasceu após uma gravidez vigiada sem complicações. O parto ocorreu às 39 semanas de gestação por cesariana devido à presença de sinais de sofrimento fetal (líquido amniótico tinto com mecónio). A somatometria foi de 3550g, 50 cm e 36 cm respectivamente para o peso, comprimento e perímetro cefálico. O índice de Apgar foi 9 ao primeiro minuto e 10 ao quinto.

A criança surgiu com tremores e mioclonias logo nas primeiras horas de vida e ao terceiro dia foram descritas convulsões e hipotonia axial. Foi medicada com fenobarbital com relativa melhoria das convulsões.

A tomografia computadorizada cerebral, realizada aos 20 dias de vida, sugerindo leucomalácia periventricular contribuiu, apesar da ausência de história, para a aceitação do diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI) perinatal (Fig. 2).

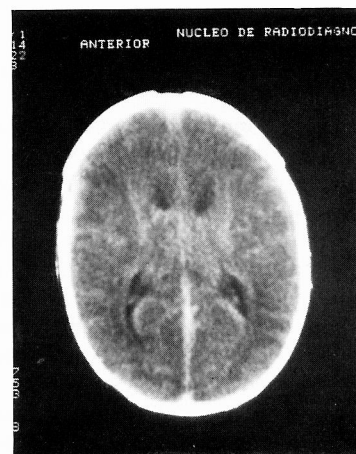


FIG. 2 – TC aos 20 dias de vida sugestiva de leucomalácia periventricular.

Aos três meses de idade, altura em que foi observado por nós pela primeira vez, apresentava peso e comprimento adequados à idade e o perímetro cefálico de 41,5 cm (percentil 50). Nunca sorria ou tivera controle cefálico e não tinha contacto visual convincente. Apresentava movimentos erráticos dos olhos, hipotonia axial, tetraparésia espástica e mantinha, ao longo do dia, apesar da terapêutica anticonvulsivante, episódios frequentes de mioclonias multifocais e algumas convulsões tónicas com postura em descerebração. Tinha igualmente dificuldades na sucção e deglutição.

O exame oftalmológico foi considerado normal aos 3,5 meses de idade mas, aos 13 meses, revelou a presença de luxação bilateral do cristalino.

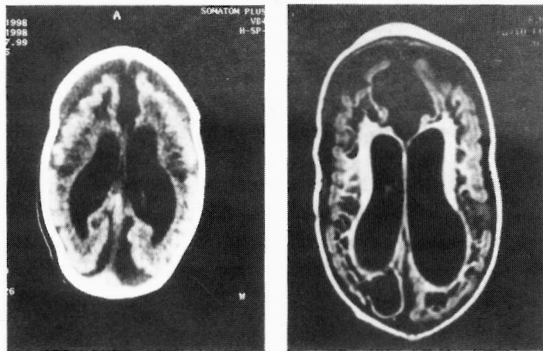
Dos exames complementares realizados destacamos a hipouricémia persistentemente baixa (<0.5 mg/dl) e o Sulfitest®, feito numa amostra fresca de urina, positivo. Os aminoácidos plasmáticos foram normais (não sendo

referido aumento da taurina ou sulfocisteína) e o estudo das purinas revelou valores de xantina e hipoxantina significativamente aumentados: xantina 2129 $\mu\text{M/g Cr}$ (V.R. 50-242) e hipoxantina de 470 $\mu\text{M/g Cr}$ (V.R. 14-238).

Foi constatada, igualmente, a presença de cristais de xantina na urina e a ecografia renal evidenciou a presença de litíase múltipla não obstrutiva.

O electroencefalograma mostrou uma organização global no limite inferior do normal e focos epileptiformes múltiplos.

Uma nova tomografia computadorizada aos 3,5 meses revelou atrofia corticosubcortical generalizada e encefalomalácia quística para além de um volumoso quisto na fossa posterior. A ressonância magnética nuclear efectuada aos 18 meses de idade revelou agravamento das lesões anteriores (Figs. 3 e 4).



FIGS. 3 e 4 – TC aos 3 meses e RM coronal em T1 aos 18 meses revelando atrofia corticosubcortical grave e imagens hipodensas multifocais sugerindo encefalomalácia quística.

O estudo da actividade enzimática da sulfito oxidase realizada em cultura de fibroblastos demonstrou ausência de actividade (Dr. C. Dorche – Lyon) que conjugada com o quadro clínico e os achados laboratoriais referidos confirmam a hipótese diagnóstica de Deficiência do Cofactor Molibdénio.

A terapêutica incluiu uma dieta hipoproteica (1-1,5g/kg/dia) restrição de ingestão de purinas, aumento do aporte hídrico e suplemento de tiamina, visto a tiamina ser, em geral, um cofactor das desidrogenases. Foram prescritos diversos anticonvulsivantes (fenobarbital, valproato de sódio, vigabatrina, clonazepam e topiramato), dextrometorfano e fisioterapia. Foi igualmente medicado com alopurinol.

Actualmente com quase três anos de idade mantém mioclonias e tetraparésia grave.

Discussão

A excreção aumentada de sulfito na urina é indicativo de um défice da sulfito oxidase. Os valores aumentados de xantina e hipoxantina e a hipouricémia, que destacamos, indicam claramente uma associação com um défice da xantina desidrogenase. Esta associação é a favor do diagnóstico de um DCoMo^(2, 3).

Esta é uma situação não muito rara havendo, até Fevereiro de 1999, 72 casos identificados em Lyon, centro de referência para esta situação a nível europeu⁽⁷⁾. É, contudo, o segundo caso no nosso hospital havendo, segundo o nosso conhecimento pessoal, alguns outros diagnosticados em Portugal.

É, contudo, certamente, uma situação subdiagnosticada uma vez que as manifestações clínicas são inespecíficas e que o Sulfitest® e o estudo das purinas não constituem, habitualmente, exames de primeira linha na investigação das convulsões neonatais. Reforçamos a necessidade, indicada na literatura, de efectuar o Sulfitest® como rotina em todo o recém-nascido com convulsões refractárias à terapêutica, uma vez que, representa um teste económico, rápido e facilmente exequível à beira do leito do doente. A amostra de urina deverá ser fresca dada a grande instabilidade dos sulfitos. A excreção de tiosulfato é, neste aspecto, mais rigorosa, embora possa sofrer interferências, por exemplo, com os antibióticos^(7, 8, 9, 10).

Uma indicação valiosa para a detecção do défice combinado da sulfito oxidase e xantina desidrogenase é a determinação do ácido úrico sérico e/ou urinário. Recordamos, contudo, os possíveis erros relacionados com a interpretação dos valores da uricémia, nomeadamente os valores habitualmente mais baixos no recém-nascido e a possibilidade da existência de hiperuricémia na encefalopatia hipóxico-isquémica por catabolismo da consequente elevada hipoxantina^(3, 10, 11).

Diversos autores têm descrito a leucomalácia periventricular e a encefalomalácia quística como as lesões persistentes mais frequentes resultantes de asfixia perinatal prolongada. Lesões de leucomalácia periventricular são observadas sobretudo nos prematuros ou nos lactentes que sofreram asfixia «in útero» antes das 34-35 semanas de gestação. A patogénese destas lesões, na encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI), embora não completamente compreendida, parece estar associada a alterações do potencial de membrana neuronal. A despolarização da membrana e o aumento do cálcio intracelular induzem uma maior libertação de neurotransmissores excitatórios como o aspartato e a glutamina. Este último aminoácido parece ser o principal responsável pela morte celular na EHI^(12, 13, 14, 15, 16).

Discute-se qual o papel dos diferentes metabolitos no desencadear da sintomatologia na DCoMo mas admite-se

que a S-sulfocisteína terá efeitos neurotóxicos semelhantes aos relacionados com a glutamina, causando edema cerebral, desmielinização, perda neuronal e gliose marcada. Pode ocorrer microcavitação e espongiose nas camadas profundas do córtex. Estas lesões, resultantes da acumulação da S-sulfocisteína, à semelhança do que ocorre na EHI, podem traduzir-se nos exames imagiológicos cerebrais como leucomalácia periventricular e encefalomalácia quística (2, 17, 18, 19, 20).

Considerando a terapêutica, as medidas dietéticas, embora muito controversas, incluem a restrição proteica, de aminoácidos sulfurados ou isoladamente de metionina (e rica em cisteína) ou de purinas, que parecem produzir melhorias mais ao nível bioquímico do que nas manifestações clínicas, embora o prognóstico seja ligeiramente melhor nos casos de defeito isolado de sulfito oxidase (2, 4, 21).

A utilização de dextrometorfano, antagonista competitivo dos canais da N-metil-D-aspartato, no nosso doente causou uma melhoria transitória e pouco significativa no contacto visual e no tónus, assim como ligeira diminuição da excreção de sulfato. Baseia-se no facto da molécula de sulfocisteína se assemelhar ao neurotransmissor excitatório – glutamina – e o dextrometorfano actuar, muito provavelmente, como inibidor ao nível dos receptores cerebrais da N-metil-D-aspartato (22, 23).

Outras terapêuticas ensaiadas, por seus diferentes mecanismos, e descritas na literatura incluem, a utilização de penicilamina, cisteamina e mercaptoetanosulfonato, tiamina, tetrahidrobiopterina, sulfato e molibdenato de amónia. Todas parecem ineficazes no controle desta patologia (2).

A utilização de alopurinol no tratamento da litíase xantínica baseia-se no facto de inibir a conversão de hipoxantina em xantina uma vez que aquela é cerca de dez vezes mais solúvel do que a xantina. A sua utilização no nosso doente parece ter reduzido a litíase renal (4, 24, 25).

O diagnóstico diferencial da DCoMo, do ponto de vista clínico, faz-se com a hiperglicémia não cetótica, a deficiência da GABA-transaminase e com a EHI. Imagens sugestivas de leucomalácia periventricular podem ser resultantes de diferentes causas (3, 5, 26).

A importância do diagnóstico desta situação é particularmente relevante se considerarmos que se trata de uma doença hereditária com possibilidade de diagnóstico pré-natal. Este é obtido essencialmente pelo estudo da actividade enzimática nas vilosidades coriônicas tendo-se realizado, recentemente, o primeiro diagnóstico pré-natal pelo estudo das mutações do gene MOCS, localizado no braço curto do cromossoma 6 (27, 28, 29, 30, 31).

Lembramos esta patologia no diagnóstico diferencial das convulsões neonatais e da encefalopatia hipóxico-isquémica, sobretudo quando os exames imagiológicos

sugerem encefalomalácia quística ou leucomalácia periventricular no recém-nascido de termo (4, 13, 26).

Bibliografia

1. Duran M, Beemer FA, van der 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: 175-8.
2. Johnson JL, Waud WR. Molybdenum Cofactor Deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DL. *Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York 1995; 8th. ed. Mc Graw-Hill: 2271-83.
3. Arnold GL, Greene CL, Stout JP, Goodman SI. Molybdenum Cofactor Deficiency. *J Pediatr* 1993; 123: 4: 595-8.
4. Mayaudon H, Burnat P, Eulry et al. La Xanthinurie Héritaire, Cause Rare d'Hypouricémie. *La Presse Médicale* 1998; 27: 14: 661-3.
5. Slot HMJ, Overweg-Plansoen WCG, Bakker HD et al. Molybdenum Cofactor Deficiency: an Easily Missed Cause of Neonatal Convulsions. *Neuropediatrics* 1993; 24: 139-42.
6. Rupa CA, Gillett J, Gordon BA et al. Isolated Sulfite Oxidase Deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27: 299-304.
7. Simmonds HA, Hoffman GF, Pérignon JL et al. WS. Diagnosis of Molybdenum Cofactor Deficiency. *Lancet* 1999; Feb. 20: 343: 675-6.
8. Koch H. Dipsticks and Convulsions. *Lancet* 1998; Dec. 5: 352: 1824.
9. Hansen LK, Wulff K, Dorche C, Christensen. Molybdenum Cofactor Deficiency in Two Siblings: Diagnostic Difficulties. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 662-4.
10. Perlman JM, Risser R. Relationship of Uric Acid Concentrations and Severe Intraventricular Hemorrhage/Leucomalacia in the Premature Infant. *J Pediatr* 1998; 132: 3: 436-9.
11. Wilcox WD. Abnormal Serum Uric Acid Levels in Children. *J Pediatr* 1996; 128: 731-41.
12. Marret S, Zupan V, Gressens P, et al. Les Leucomalacies Périventriculaires. Aspects Histologiques et Ethio-pathogéniques. *Arch Pédiatr* 1998; 5: 525-37.
13. Sie LT, van der Knapp MS, Oosting J et al. MR Patterns of Hypoxic-Ischemic Brain Damage after Prenatal, Perinatal or Postnatal Asphyxia. *Neuropediatrics* 2000; 31: 128-36.
14. Menkes JH. In: *Textbook of Child Neurology: Perinatal Asphyxia and Trauma USA*; Williams and Wilkins: 1995: 325-70.
15. Deguchi K, Oguchi K, Matsuura N et al. Periventricular Leucomalacia: Relation to Gestational age and Axonal Injury. *Pediatr Neurology* 1999; 20: 5: 370-4.
16. Inage YW, Itoh M, Takashima Correlation Between Cerebrovascular Maturity and Periventricular Leucomalacia. *Pediatr Neurology* 2000; Vol 22: 3: 204-8.
17. Olney JW, Misra CH, de Gubareff T. Cysteine S-Sulfate: Brain Damaging Metabolic in Sulfite Oxidase Deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol* 1975; 34: 176-7.
18. Appignani BA, Kaye EM, Wolpert SM. CT and MR Appearance of the Brain in Two Children with Molybdenum Cofactor Deficiency. *AJNR* 1996; 17: 317-20.
19. Schuierer G, Kurlemann, Bick U, Stephani U. Molybdenum-Cofactor Deficiency: CT and MR Findings. *Neuropediatrics* 1995; 26: 51-4.
20. Vion-Dury J, Salvan AM, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. Atlas of Brain Proton Magnetic Resonance Spectra. Part II: Inherited Metabolic Encephalopathies. *J Neuroradiol* 1998; 25: 281-9.
21. Boles RG, Ment LR, Meyn MS et al. Short-term Response to Dietary Therapy in Molybdenum Cofactor Deficiency. *Ann Neurol* 1993; 34: 742-4.

22. Ferkany JW, Borosky AS, Clissold DB, Pontecorvo MJ. Dextromethorphan inhibits NMDA-induced Convulsions. *Eur J Pharmacology* 1988; 151: 151-4.
23. Kurlemann Q, Debus O, Schuierer G. Dextremethorphan in Molybdenum Cofactor Deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 5: 422-3.
24. Bradbury MG, Henderson M, Brocklebank JT, Simmonds HA. Acute Renal Failure due to Xanthine Stones. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 476-7.
25. Brock WA, Golden J, Kaplan GW. Xanthine Calculi in Lesch-Nyan Syndrome. *J Urology* 1983; 130: 157-9.
26. Bakker HD, Abeling NG, Houten R et al. Molybdenum Cofactor Deficiency can Mimic Postanoxic Encephalopathy. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 900-1.
27. Johnson JL, Rajagopalan KV, Lanman JT et al. Prenatal Diagnosis of Molybdenum Cofactor Deficiency by Assay of Sulphite Oxidase Activity in Chorionic Villus Samples. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 932-7.
28. Reiss J, Cristensen E, Kurlemann G, Zobot MT, Dorche C. Genomic Structure and Mutational Spectrum of the Bicistronic MOCS1 Gene Defective in Molybdenum Cofactor Deficiency Type A. *Hum Genet* 1998; 103: 639-44.
29. Reiss J, Dorche C, Sttallmeyer B, Mendel RR, Cohen, Zobot MT. Human Molybdopterin Synthase Gene: Genomic Structure and Mutations in Molybdenum Cofactor Deficiency Type B. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 706-11.
30. Reiss J. Genetics of Molybdenum Cofactor Deficiency. *Hum Genet* 2000; 106: 2: 157-63.
31. Reiss J, Christensen E, Dorche C. Molybdenum Cofactor Deficiency: First Prenatal Genetic Analysis. *Prenat Diagn* 1999; 19: 4: 386-8.