Olgu Sunumu /Case Report

Ege Tıp Dergisi/ Ege Journal of Medicine 2026; 65 (3):596-602

İzole sülfit oksidaz eksikliği: *SUOX* geninde homozigot p.Gly362Ser varyantı saptanan 10 aylık bir olgu

Isolated sulfite oxidase deficiency: A 10-month-old patient with a homozygous p.Gly362Ser variant in the SUOX gene

Sevgi Doğan[1] Gizem Gökçe Altaş[2] Sümeyye Duran Kaymak[3] Mustafa Kılıç[4]

[1]S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara-Türkiye

[2]S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara-Türkiye

[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara-Türkiye

[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara-Türkiye

ÖZ

İzole sülfit oksidaz eksikliği, SUOX genindeki bialelik patojenik varyantlara bağlı gelişen, ağır nörolojik tutulumla seyreden nadir bir nörometabolik hastalıktır. On aylık erkek hasta, mikrosefali, epilepsi, serebral palsi ve kardeş ölüm öyküsü nedeniyle metabolik açıdan değerlendirildi. Fizik muayenesinde gelişim geriliği, aksiyel hipotoni ve periferik spastisite saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde yaygın serebral atrofi, korpus kallozum agenezisi, ventrikülomegali ve periventriküler kistik değişiklikler izlendi. Klinik ekzom dizilemesinde SUOX geninde homozigot c.1084G>A (p.Gly362Ser) patojenik varyant gösterilerek izole sülfit oksidaz eksikliği tanısı doğrulandı. Ayrıca literatürde bildirilen Türk kökenli olgular klinik, radyolojik ve genetik özellikleri açısından gözden geçirildi. Erken başlangıçlı nöbetler, ilerleyici ensefalopati ve karakteristik nörogörüntüleme bulguları bulunan hastalarda izole sülfit oksidaz eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmeli ve erken moleküler genetik inceleme yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: İzole sülfit oksidaz eksikliği, SUOX, p.Gly362Ser, epilepsi, mikrosefali.

ABSTRACT

Isolated sulfite oxidase deficiency is a rare neurometabolic disorder caused by biallelic pathogenic variants in the SUOX gene and is characterized by severe neurological involvement. A 10-month-old boy was evaluated because of microcephaly, epilepsy, cerebral palsy, and a history of sibling death. Physical examination revealed developmental delay, axial hypotonia, and peripheral spasticity. Brain magnetic resonance imaging demonstrated diffuse cerebral atrophy, corpus callosum agenesis, ventriculomegaly, and periventricular cystic changes. Clinical exome sequencing identified a homozygous SUOX c.1084G>A (p.Gly362Ser) pathogenic variant, confirming the diagnosis of isolated sulfite oxidase deficiency. Previously reported Turkish patients were also reviewed with respect to their clinical, radiological, and genetic findings. ISOD should be considered in infants presenting with early-onset seizures, progressive encephalopathy, characteristic neuroimaging findings and early molecular genetic testing is essential for establishing the diagnosis.

Keywords: Isolated sulfite oxidase deficiency, SUOX, p.Gly362Ser, epilepsy, microcephaly.

Sorumlu yazar: Sevgi Doğan
S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara-Türkiye
E-posta: *dr.sevgi.85@gmail.com*
Başvuru tarihi: 22.10.2025 Kabul tarihi: 26.03.2026

GİRİŞ

İzole sülfit oksidaz eksikliği (ISOD) spektrumu, klasik erken başlangıçlı (şiddetli) hastalıktan geç başlangıçlı (hafif) hastalığa kadar uzanır. Klasik formu, doğumdan sonraki ilk birkaç saat veya gün içinde dirençli nöbetler, beslenme güçlükleri ve hızla ilerleyen ensefalopati ile karakterizedir (1). Anormal tonus (özellikle opistotonus ve piramidal belirtiler), ardından ilerleyici mikrosefali ve ağır zihinsel gerilik gelişir. Geç başlangıçlı formu, 6 ay ile 18 ay arasında ortaya çıkar ve ektopia lentis (değişken olarak bulunan), gelişimsel gecikme/gerileme, distoni ve koreoatetozla karakterize hareket bozukluğu, ataksi ve (nadiren) metabolik inme sonucu akut hemipleji ile karakterizedir. Klinik seyir ilerleyici veya epizodik olabilir (2). İzole sülfit oksidaz eksikliği tanısını düşündüren laboratuvar bulguları, idrarda sülfit için pozitif olan 'dipstick' testi, yüksek idrar tiyosülfat ve S-sülfosistein, düşük idrar organik sülfat ile plazma total homosistein seviyelerinde belirgin düşüşü içerir. Tanı, moleküler genetik incelemede *SUOX* geninde biallelik patojenik varyantların tespiti ile doğrulanır (2,3).

Sülfit oksidaz enzimi ilk kez 1961 yılında MacLeod ve arkadaşları tarafından biyokimyasal olarak tanımlanmış olup, bu çalışma insanlarda görülen hastalık fenotipine ilişkin bir tanımlama içermemektedir (4). İzole sülfit oksidaz eksikliği insanda ilk kez 1967 yılında Mudd ve arkadaşları tarafından tanımlanmış; enzim aktivitesindeki belirgin azalma ile ağır nörolojik bulgular arasındaki nedensel ilişki ortaya konmuştur (5). Bunu izleyen dönemde, özellikle 1980'li yıllarda yayımlanan çalışmalarla, sülfit ve S-sülfosistein birikiminin patofizyolojik rolü ile hastalığın klinik ve nörolojik spektrumu daha ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır (6).

SUOX geni insan kromozomu 12q13.2 üzerinde yer alır ve yaklaşık 55 kDa büyüklüğünde iki özdeş alt birimden oluşan enzimi kodlar. Her alt birimde molibden pterin bağlama bölgesi ve sitokrom b5-benzeri hem grubu bulunur. Enzimatik oksidasyon sırasında sülfitten elektronlar molibden merkezine, oradan hem grubuna ve sitokrom c'ye aktarılır (7,8).

Patogenezde enzim eksikliği sonucu sülfit, sülfata dönüştürülemez ve dokularda sülfit ile S-sülfosistein birikir. Bu metabolitlerin nörotoksik etkileri özellikle santral sinir sistemi üzerinde belirgindir. Ayrıca sülfit birikimi homosistein metabolizmasını da etkileyerek plazma homosistein düzeylerinin düşmesine neden olur (7,8).

ISOD'un klasik formu yenidoğan döneminde dirençli nöbetler, aksiyel hipotoni, progresif mikrosefali, gelişimsel duraklama ve ektopia lentis gibi bulgularla başvurabilir (9). Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de; bilateral serebral atrofi, kistik ensefalomalazi, ventrikülomegali, beyaz cevher sinyal değişiklikleri gibi karakteristik bulgular izlenir. Bu bulgular, özellikle bilateral kistik dejenerasyon ve hızlı atrofi seyri ile ayırıcı tanıda önem taşır (10,11).

Bu çalışmada ilave olarak literatürde yayımlanmış Türk kökenli *SUOX* gen defektine sahip olguların geriye yönelik klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik özellikleri değerlendirilmiştir.

Literatürde Türk kökenli izole sülfit oksidaz eksikliği olgularını belirlemek amacıyla PubMed/MEDLINE, Web of Science ve TR Dizin veritabanları 10.08.2025 tarihine kadar sistematik olarak tarandı ve ISOD vakası içeren tüm yayınlar değerlendirildi. Genetik veya biyokimyasal olarak doğrulanmış olguları içeren İngilizce veya Türkçe yayımlanmış olgu sunumları ve olgu serileri çalışmaya dahil edilmiş; derlemeler, tam metnine ulaşılamayan bildiriler, deneysel çalışmalar ve yeterli klinik/genetik veri içermeyen yayınlar dışlanmıştır.

OLGU SUNUMU

On aylık erkek hasta, akciğer enfeksiyonu ön tanısı ile başka bir merkezden hastanemize sevk edilmiş olup; mikrosefali, epilepsi, serebral palsi ve kardeş ölüm öyküsü bulunması nedeniyle ileri değerlendirme amacıyla kliniğimize konsülte edildi. Aile öyküsünde ebeveynler arasında birinci derece akrabalık saptanmamakla birlikte, uzaktan akrabalık bulunduğu öğrenildi. Ailede bir kardeşin erken dönemde kaybedildiği öğrenildi ancak ölüm nedenine ilişkin kesin bir bilgiye ulaşılamadı.

Fizik muayenesinde mikrosefali, gelişim geriliği, düşük yerleşimli kulaklar, küçük ve geri yerleşimli çene, aksiyel hipotoni ve bacaklarda makaslama pozisyonu ile seyreden periferik spastisite saptandı. Organomegali izlenmedi. Kas gücü ve tonusu azalmış, derin tendon refleksleri artmıştı. Hastada aktif nöbet izlenmedi; mevcut tedavisinde levetirasetam ve fenobarbital yer almaktaydı.

Özgeçmişinde; 40 haftalık gebelikten, 2800 gram ağırlığında, spontan vajinal yolla dünyaya geldiği ve zor doğum öyküsü bulunduğu öğrenildi. Doğum sonrası 52 gün süreyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, entübe olarak takip edilmişti. Yaşamının ilk haftalarında beslenme güçlüğü ve nöbet öyküsü mevcuttu. Takibinde antiepileptik tedavi başlanmış ve çocuk nörolojisi tarafından izleme alınmıştı.

Hastanın dış merkezde postnatal 8. ayında çekilen beyin MRG'de belirgin diffüz serebral ve serebellar kortikal atrofi, korpus kallozum agenezisi, periventriküler kistik değişiklikler, ventrikülomegali, retroserebellar BOS mesafesinde artış ve yaygın ensefalomalazi tespit edilmişti (Şekil-1,2).

Şekil-1. Yaşamın sekizinci ayında çekilen aksiyel T1 ağırlıklı beyin MR görüntülemesinde serebral atrofi(içi dolu ok ile işaretli), korpus kallozum agenezisine sekonder lateral ventriküller ve üçüncü ventrikülde dilatasyon ile ventrikülomegali (içi boş ok ile işaretli) izlenmektedir.

Şekil-2. Yaşamın sekizinci ayında elde edilen koronal T2 ağırlıklı kraniyal MR görüntülemesinde serebral ve serebellar atrofi (içi dolu ok ile işaretli), ventrikülomegali ve retroserebellar BOS mesafesinde artış (içi boş ok ile işaretli) dikkati çekmektedir.

Hastanemizdeki yatışı sırasında yapılan sistemik muayenede bilateral optik disk atrofisi saptandı. Ekokardiyografide küçük sekundum atriyal septal defekt (ASD) görüldü.

Bazal metabolik testlerinde spesifik bir bulgu saptanmadı. Ancak serum ürik asit düzeyleri 1,9–3,7 mg/dL (N: 3,4–7 mg/dL) arasında düşük değerleri olmakla birlikte değişkenlik göstermekte idi. Nörometabolik hastalık, mitokondriyal hastalık ön tanıları ile yapılan klinik ekzom dizileme (CES) sonucunda, *SUOX* geninde c.1084G>A p.Gly362Ser (rs757559168) homozigot patojenik varyant saptandı. Hastaya izole sülfit oksidaz eksikliği tanısı konuldu.

p.Gly362Ser (c.1084G>A) (rs757559168) varyantı, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji/ Moleküler Patoloji Derneği (ACMG/AMP) sınıflandırma kriterleri doğrultusunda patojenik olarak değerlendirilmiştir. Veri tabanında bu varyant düşük sıklıkta raporlanmış olup, izole sülfit oksidaz eksikliği tanılı hastalarda daha önce bildirilmiştir. Hastanın klinik bulgularının da SUOX ilişkili hastalık fenotipi ile uyum göstermesi tanıyı kesinleştirmiştir.

TARTIŞMA

İzole sülfit oksidaz eksikliği, yaşamın erken döneminde başlayan dirençli nöbetler, mikrosefali, motor gelişim geriliği ve progresif ensefalopati ile karakterize, nadir görülen bir nörometabolik hastalıktır (2,3,4).

Hastalığın temel patofizyolojisi, *SUOX* geninde meydana gelen biallelik patojenik varyantlar sonucu sülfit oksidaz enziminin fonksiyon kaybına uğramasına ve bunun sonucunda toksik sülfit ile S-sülfosistein birikimine dayanır. Bu birikim özellikle santral sinir sistemi üzerinde nörotoksik etki göstererek hastalığın klinik bulgularını şekillendirir (5,6,7).

Hastamızda olduğu gibi, hastalık çoğunlukla neonatal dönemde başlar ve hızlı progresyon gösterir (8). İleri derecede mikrosefali, serebral atrofi, kistik ensefalomalazi ve göz bulguları gibi belirtiler kısa sürede belirgin hale gelir (9,10). Bu bulgular, MoCD gibi diğer molibden enzim eksiklikleri ile önemli benzerlikler taşısa da kesin tanı normal ya da hafif düşük ürik asit düzeyleri ve *SUOX* gen analizi ile yapılabilmektedir (11,12).

Tanı için idrar ‘dipstick’ ile sülfit pozitifliği, S-sülfosistein düzeylerinin artışı ve total homosistein düşüklüğü yol göstericidir. Hastanın kliniğimize tek başvuru ile izlem dışı kalması ve dış merkezde gerçekleştirilen tetkik sonuçlarına

erişilememesi bu parametrelerin değerlendirilmesine engel olmuştur. Dış merkezde takibinde de idrarda sülfit testine bakılmadığı öğrenildi.

Kesin tanı, moleküler genetik analiz ile *SUOX* geninde biallelik patojenik varyantların gösterilmesiyle konur (13,14). Vakamızda da genetik analiz ile c.1084G>A p.Gly362Ser (rs757559168) patojenik homozigot mutasyonunun saptanması, tanının kesinleştirilmesini sağlamıştır.

Görüntüleme bulguları tanıda önemli yer tutar. Bu olguda da olduğu gibi, beyin MRG'de bilateral serebral atrofi, periventriküler kistik değişiklikler ve korpus kallozum agenezisi dikkat çekmiştir (Şekil-1,2). Bu bulgular, özellikle molibden kofaktör eksikliği ve mitokondriyal ensefalopatiler ile karışabileceğinden, radyolojik yorumlama mutlaka klinik ve genetik verilerle birlikte yapılmalıdır (15,16).

Bender ve ark. tarafından bildirilen ve bizim hastamızla aynı SUOX varyantını taşıyan olgu ile karşılaştırıldığında, her iki hastada da yaşamın erken döneminde başlayan nöbetler, progresif mikrosefali ve ağır nörogelişimsel etkilenim gibi izole sülfit oksidaz eksikliğinin tipik ağır fenotipini yansıtan klinik özelliklerin ortak olduğu görülmektedir. Bender çalışmasındaki olguda neonatal kraniyal görüntülemede yaygın difüzyon kısıtlılığı, serebellar hipoplazi ve ilerleyici multikistik lökoensefalopati saptanmış; izlemde ağır nörolojik sekeller ve ciddi gelişimsel gerilik gelişmiştir. Benzer şekilde bizim olgumuzda da erken başlangıçlı nöbetler, belirgin serebral hasar bulguları ve ilerleyici nörogelişimsel gerilik izlenmiş olup bu paralellik, p.Gly362Ser varyantının ciddi fonksiyon kaybına yol açan patojenik bir değişiklik olduğunu desteklemektedir.

Ayırıcı tanıda molibden kofaktör eksikliği (MoCD) ön planda bulunur. Molibden kofaktör eksikliği, ISOD'a benzer klinik tabloya yol açabilir ancak patogenez ve laboratuvar bulguları ile ayrılır (17). MoCD; *MOCS1*, *MOCS2*, *GPHN* ve *MOCS3* genlerindeki patojenik varyantlara bağlı gelişir ve sadece sülfit oksidaz değil, ksantin dehidrogenaz ve aldehit oksidaz gibi diğer enzimlerin aktivitesinde de kayıp söz konusudur. MoCD'de ürik asit düzeyleri belirgin şekilde düşüktür, buna karşın ISOD'da genellikle normaldir (17,18) (Tablo-1).

Hastamızda saptanan düşük serum ürik asit düzeyinin, molibden kofaktör eksikliğinde beklenen primer patofizyolojik mekanizmalardan ziyade sekonder nedenlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle pürin alımının azalması, yetersiz protein ve kalori alımı veya genel beslenme durumunun bozulması gibi faktörlerin ürik asit üretimini azaltabileceği bilinmektedir. İzole sülfit oksidaz eksikliğinde ksantin oksidaz aktivitesi korunmuş olduğundan belirgin hipoürisemi tipik bir bulgu değildir; bu nedenle hastamızdaki düşük değerlerin metabolik yolaktaki primer bir bloktan çok beslenme durumu veya sistemik klinik koşullar ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir.

İzole sülfit oksidaz eksikliğinin ayırıcı tanısında molibden kofaktör eksikliği dışında, erken başlangıçlı epileptik ensefalopati ve ağır nörolojik tutulum ile seyreden diğer kalıtsal metabolik hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır (19). Özellikle mitokondriyal hastalıklar, peroksizomal bozukluklar ve nonketotik hiperglisinemi bu açıdan önem taşır. Mitokondriyal hastalıklarda beyin MRG'de bazal ganglionlar, talamus ve beyin sapında bilateral simetrik tutulum, akut dönemlerde difüzyon kısıtlılığı ve manyetik rezonans spektroskopisinde ters laktat pikleri izlenebilir (20). Peroksizomal biyogenez bozukluklarında kortikal gelişim anomalileri, polimikrogri, heterotopi, gecikmiş miyelinizasyon ve lökodistrofi bulguları ön plandayken, nonketotik hiperglisinemi korpus kallozum hipoplazisi/agenezisi, progresif serebral atrofi ve elektroensefalografide burst-supresyon paterni ile karakterizedir (21). Klinik, biyokimyasal ve nörogörüntüleme verilerinin bütüncül değerlendirilmesi, izole sülfit oksidaz eksikliğinin bu hastalıklardan güvenilir biçimde ayırt edilmesini ve uygun genetik incelemelerin yönlendirilmesini sağlar.

Literatürde *SUOX* gen mutasyonlarına bağlı bildirilen olgu sayısı oldukça sınırlıdır. Bu yazıda literatüre geçmiş Türk vakalar, bir tablo halinde derlenerek sunulmuştur. Bu durum, hastalığın tanısal farkındalığının artırılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, benzer fenotipe sahip hastalarda *SUOX* gen analizinin tanı algoritmalarında yer almasının önemi bir kez daha vurgulanmalıdır (22,23,24,25) (Tablo-2).

Tablo-1. İzole sülfit oksidaz ve molibden kofaktör eksikliği

Özellik	Sülfit oksidaz eksikliği	Molibden kofaktör eksikliği
Genetik Defekt	*SUOX* geni (12q13.2)	*MOCS1, MOCS2, GPHN, MOCS3* genleri
Enzim Etkilenmesi	Sadece sülfit oksidaz	Tüm molibden enzimleri (SUOX, ksantin dehidrogenaz vb.)
Serum Ürik Asit	Normal veya düşük	Belirgin düşük (hipoürisemi)
İdrarda Ksantin/Hipoksantin	Normal	Yüksek (ksantin dehidrogenaz eksikliği nedeniyle)
Biyokimyasal Test	Nitroprussid testi: pozitif sülfit	Pozitif sülfit + hipoürisemi + ksantinüri
Beyin MRG	Bilateral serebral atrofi, kistik değişiklikler	Benzer ensefalomalazi + ventrikül genişlemesi
Tedavi Seçeneği	Destek tedavisi	Tip A MoCD'de cPMP tedavisi
Prognoz	Çok kötü, hızlı progresyon	Erken cPMP tedavisi ile daha iyi seyir

cPMP: Siklik piranopterin monofosfat

Tablo-2. Literatürde bildirilen Türk kökenli izole sülfit oksidaz eksikliği olgularının klinik, biyokimyasal, radyolojik ve genetik özellikleri

Olgu	Klinik bulgular	Beyin görüntüleme bulguları	Tedavi	Plazma ürik asit (N: 3.4-7 mg/dL)	İdrar metabolitler (N: 0)	Genetik / Enzim sonucu *SUOX* gen (NM_000456.3)
Touati G et al. 2000; (22)	Hafif motor gecikme, aksiyel hipotoni, dengesizlik, baş çevresinde büyüme	Lens dislokasyonu, eksternal hidrosefalik görünüm	Bilinmiyor	3.6	idrar sülfit testi: (+)	SO aktivitesi yok (fibroblast kültürü), Genetik analiz sonucu bilinmiyor
Ezgü F et al. 2001; (23)	Multifokal miyoklonik nöbetler, mikrosefali, gelişim geriliği	Beyin atrofisi, ventrikül genişlemesi, serebellar hipoplazi, kortikal ensefalomalazi	Fenobarbital, Valproik asit	3.5	idrar sülfit testi: (+) (3 kez 10 mg/dL)	SO aktivitesi yok (fibroblast kültüründe), Genetik analiz yapılmamış
Bender D et al. 2019; (24)	Dirençli nöbetler, mikrosefali, diskinetik hareketler, spastisite, kusma	Beyaz cevher hiperintensitesi, multikistik lökoensefalopati, serebellar hipoplazi, higromalar	Topiramat, B6 vitamini, Levetirasetam	3.7	idrar SSC: 237 µmol/mmol kreatinin	c.1084G>A p.Gly362Ser homozigot
Ergene M et al. 2021; (25)	Dirençli nöbetler, mikrosefali, hipotoni, spastisite, enfeksiyonlar	Parieto-oksipital ensefalomalazi, subkortikal kistik değişiklikler, korpus kallozum hipoplazisi	Levetirasetam, Lamotrijin, Fenobarbital, Klonazepam	3.4	idrar sülfit: 80 mg/L, tiyosülfat: 980 µmol/g kreatinin	c.590_595delAGCCTC homozigot
Olgumuz	Mikrosefali, aksiyel hipotoni, spastisite, nöbet	Bilateral serebral atrofi, periventriküler kistik değişiklikler ve korpus kallozum agenezisi	Levetirasetam, Fenobarbital	1.9-3.7	-	c.1084G>A p.Gly362Ser homozigot

SO: Sülfit oksidaz, SSC: S-sülfosistein, ASD: Atriyal septal defekt

SONUÇ

İzole sülfit oksidaz eksikliği, erken başlangıçlı nöbetler ve ilerleyici nörolojik kötüleşme ile seyreden nadir ancak ağır bir nörometabolik hastalıktır. Karakteristik beyin MRG bulgularının klinik ve moleküler genetik verilerle birlikte değerlendirilmesi tanının doğrulanmasında kritik öneme sahiptir. Benzer fenotipe sahip olgularda SUOX gen analizinin tanı algoritmasında yer alması, erken tanı, uygun genetik danışmanlık ve gereksiz tanısal girişimlerin önlenmesi açısından önemlidir. Bu olgu ve literatürde bildirilen Türk hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi, hastalığın klinik spektrumuna ilişkin mevcut bilgileri desteklemekte ve tanısal farkındalığın artırılmasına katkı sağlamaktadır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız yoktur.

Finansal destek: Çalışmanın hazırlanmasında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul: Çalışmanın geriye dönük olması dolayısıyla hastaların dosyaları taranmasında kurum izni alınmış olup, hastadan da aydınlatılmış onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Bindu PS, Nagappa M, Bharath RD, Taly AB. Isolated sulfite oxidase deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ PMID:28933809
2. Göde L, Zielonka M, Garbade SF, Posset R. Ultra-orphan diseases: a cross-sectional quantitative analysis of the natural history of isolated sulfite oxidase deficiency. *PLoS One.* 2025;20:e0323043. doi:10.1371/journal.pone.0323043
3. Schwahn BC, van Spronsen F, Misko A, Pavaine J, Holmes V, Spiegel R, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of isolated sulfite oxidase deficiency and molybdenum cofactor deficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 2024;47:598–623. doi:10.1002/jimd.12730
4. Macleod RM, Farkas W, Fridovich I, Handler P. Purification and properties of hepatic sulfite oxidase. *J Biol Chem.* 1961;236:1841–6.
5. Mudd SH, Irreverre F, Laster L. Sulfite oxidase deficiency in man: demonstration of the enzymatic defect. *Science.* 1967;156(3782):1599–1602
6. Brown GK, Scholem RD, Croll HB, Wraith JE, McGill JJ. Sulfite oxidase deficiency: clinical, neuroradiologic, and biochemical features in two new patients. *Neurology.* 1989;39:252–7. doi:10.1212/WNL.39.2.252
7. Du P, Hassan RN, Luo H, Xie J, Zhu Y, Hu Q, et al. Identification of a novel *SUOX* pathogenic variant as the cause of isolated sulfite oxidase deficiency in a Chinese pedigree. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9:e1590. doi:10.1002/mgg3.1590
8. Grings M, Moura AP, Amaral AU, Parmeggiani B, Gasparotto J, Moreira JC, et al. Sulfite disrupts brain mitochondrial energy homeostasis and induces mitochondrial permeability transition pore opening via thiol group modification. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842:1413–22. doi:10.1016/j.bbadis.2014.04.022
9. Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. Epileptik ensefalopatiler ve doğuştan metabolizma hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2012;55:141–88.
10. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:23–36. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04406.x
11. Hong SY, Lin CH. Epilepsy in sulfite oxidase deficiency and related disorders: insights from neuroimaging and genetics. *Epilepsy Behav.* 2023;143:109246. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109246
12. Mellis AT, Roeper J, Misko AL, Kohl J, Schwarz G. Sulfite alters the mitochondrial network in molybdenum cofactor deficiency. *Front Genet.* 2021;11:594828. doi:10.3389/fgene.2020.594828
13. Misko AL, Liang Y, Kohl JB, Eichler F. Delineating the phenotypic spectrum of sulfite oxidase and molybdenum cofactor deficiency. *Neurol Genet.* 2020;6:e486. doi:10.1212/NXG.0000000000000486
14. Zhao J, An Y, Jiang H, Wu H, Che F, Yang Y. Novel compound heterozygous pathogenic variants in *SUOX* cause isolated sulfite oxidase deficiency in a Chinese Han family. *Front Genet.* 2021;12:607085. doi:10.3389/fgene.2021.607085
15. Pavel AM, Stephens CM, Mathieson SR, Walsh BH, McNamara B, McSweeney N, et al. Electroencephalography in a neonate with isolated sulfite oxidase deficiency: a case report and literature review. *HRB Open Res.* 2021;4:122. doi:10.12688/hrbopenres.13442.1
16. Edwards MC, Johnson JL, Marriage B, Graf TN, Coyne KE, Rajagopalan KV, et al. Isolated sulfite oxidase deficiency: review of two cases in one family. *Ophthalmology.* 1999;106:1957–61. doi:10.1016/S0161-6420(99)90408-6

17. Misko A, Mahtani K, Abbott J, Schwarz G, Atwal P. Molybdenum cofactor deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025 [updated 2023].
18. Johnson JL. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. *Prenat Diagn.* 2003;23:6–8. doi:10.1002/pd.505
19. Cakir B, et al. Neuroimaging in metabolic disorders. *J Neuroimaging.* 2011;21(3):209. doi:10.1111/j.1552-6569.2011.00578
20. Roosendaal SD, et al. Imaging patterns characterizing mitochondrial leukodystrophies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(7):1334-40. doi:10.3174/ajnr.A7097
21. Poll-The BT, Gärtner J. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(9):1421-9. doi:10.1016/j.bbadis.2012.03.011
22. Touati G, Rusthoven E, Depondt E, Dorche C, Duran M, Heron B, et al. Dietary therapy in two patients with a mild form of sulphite oxidase deficiency: evidence for clinical and biological improvement. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23:45–53. doi:10.1023/A:1005646813492
23. Ezgu F, Hasanoglu A, Tumer L. Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*. 2001;10:113–7.
24. Bender D, Kaczmarek AT, Santamaria-Araujo JA, Stueve B, Waltz S, Bartsch D, et al. Impaired mitochondrial maturation of sulfite oxidase in a patient with severe sulfite oxidase deficiency. *Hum Mol Genet.* 2019;28:2885–99. doi:10.1093/hmg/ddz109
25. Ergene M, Yarar N, Öncel EP, Sezer T, Çavdarlı B, Ecevit İZ, et al. Severe isolated sulfite oxidase deficiency with a novel mutation. *Turk J Pediatr.* 2021;63:716–20. doi:10.24953/turkjped.2021.04.021