

BOLILE PEROXIZOMALE LA COPIL

Peroxisomal disorders in children

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Peroxisomii sunt organite celulare prezente în majoritatea celulelor organismului, cu excepția eritrocitelor mature. Peroxisomii sunt indispensabili pentru sinteza acizilor biliari, colesterolului și lipidelor, incluzând plasmalogenele și alte fosfolipide, care sunt prezente în concentrație foarte mare în creier, cord și mușchi. Peroxisomii sunt, de asemenea, implicați clinic în beta-oxidarea acizilor grași cu lanț foarte lung, a acizilor dicarboxilici, acizilor mono- și polinesaturați și acidului fitanic.

Nomenclatura bolilor peroxizomale a fost stabilită după cum urmează: anomalii generalizate ale biogenezei peroxizomilor (sindromul Zellweger, boala Refsum infantilă și adrenoleucodistrofia neonatală) și anomalii care interesează o singură enzimă peroxizomală (hiperoxaluria tip I, boala Refsum și adrenoleucodistrofia X-linkată). Cu toate acestea, această clasificare – utilizată larg – nu este optimă pentru abordarea clinică și stabilirea diagnosticului bolilor peroxizomale. Astfel, este demonstrat că simptomele și evoluția la pacienții cu maladii peroxizomale generalizate în comparație cu anomaliile peroxizomale izolate sunt frecvent greu de diferențiat și pot varia enorm în cadrul aceluiași grup.

În articol se prezintă o clasificare modificată a bolilor peroxizomale pe baza unei abordări a diagnosticului, mai simplă, dar în același timp mai cuprinzătoare. Totodată se prezintă aspectele clinice, investigațiile screening de laborator și investigațiile specializate în bolile peroxizomale.

Cuvinte cheie: boli peroxizomale, boli genetice de metabolism, copil

ABSTRACT

Peroxisomes are indispensable for the synthesis of bile acids, cholesterol and lipids, including plasmalogens and other phospholipids that are present in highest concentrations in the brain, heart and muscle. Impairments of these biosynthetic pathways result in progressive multisystem disease. Peroxisomes are also critical for the oxidation of very-long-chain fatty acids and related substances, such as phytanic acid. In addition, peroxisomes accommodate many oxygen-dependent reactions and peroxisomal catalase protects against H₂O₂.

Peroxisomal disorders can be subclassified as follows:

- A. Disorders of peroxisom biogenesis and peroxisomal β -oxidation (elevations of very-long-chain fatty acids)
- B. Single peroxisomal disorders with variant phenotypes.
- C. Defects of plasmalogen synthesis

However, this widely used classification is not optimal for a clinical and diagnostic approach to peroxisomal disorders. Symptoms and disease courses in patients with generalized versus specific peroxisomal disorders are often indistinguishable and they may vary tremendously within the same group. Further on the authors present a modified grouping of peroxisomal disorders on the basis of the simple, comprehensive diagnostic approach outlined below.

Clinical presentations, routine laboratory investigations and specialized investigations of peroxisomal disorders are discussed in the end.

Key words: peroxisomal disorders, approach to the patient with peroxisomal disorders, inherited metabolic diseases, child

INTRODUCERE

Peroxisomii normali sunt organite celulare prezente în majoritatea celulelor organismului, cu

excepția eritrocitelor mature. Se cunosc două variante ale acestor organite: peroxizomii și microperoxizomii.

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

Peroxizomii conțin peste 40 de enzime implicate în numeroase reacții catabolice (reacții ↓ de peroxidare; beta-oxidarea acizilor grași; beta-oxidarea acizilor carboxilici; oxidarea acidului pipercolic; degradarea acidului fitanic; degradarea acidului oxalic; oxidarea L- și D-aminoacizilor, uraților, poliaminelor, alfa-hidroxiacizilor) și anabolice (sinteza plasmalogenelor; sinteza acizilor biliari).

În tab. 1 sunt prezentate implicațiile clasice ale unora dintre funcțiile peroxizomilor.

Nomenclatura actuală a bolilor peroxizomale este prezentată pe baza unor criterii clinice simple, cuprinzătoare, prezentate în tab. 2.

TABELUL 1. Implicațiile clinice ale unora dintre funcțiile peroxizomilor

Funcția peroxizomilor	Implicația clinică
Beta-oxidarea acizilor grași	Beta-oxidarea acizilor grași lanț foarte lung (AGLFL), a acizilor dicarboxilici, a acizilor mono- și polinesaturați
Sinteza eterilor lipidici	Sinteza plasmalogenelor membranare și a fosfolipidelor din substanța albă cerebrală
Sinteza acizilor biliari	Beta-oxidarea acizilor di- și trihidrocolestanoic pentru sinteza acizilor biliari principali
Oxidarea acidului pipercolic	Metabolismul intermediar al lizinei
Oxidarea acidului fitanic	Metabolismul intermediar
Oxidarea glioxilatului	Metabolismul intermediar
Oxidarea acidului pristanic	Metabolismul intermediar
Beta-oxidarea altor substraturi	Beta-oxidarea prostaglandinelor E ₂ și F ₂ alfa
Neutralizarea toxinelor	Degradarea (descompunerea) peroxizilor

TABELUL 2. Maladii peroxizomale

Clasificare	Diagnostic biochimic		
	Acizi grași cu lanț foarte lung	Plasmalogene	Teste suplimentare
A. Boli ale biogenezei peroxizomilor; ale beta-oxidării peroxizomale (creșterea acizilor grași cu lanț foarte lung)			
1. Boli ale biogenezei peroxizomilor	□	□	□intermediarii acizilor biliari
a. Sindromul Zellweger			□acizii fitanic și pristanic
b. Boala Refsum infantilă			□acidul pipercolic
c. Adrenoleucodistrofia neonatală			
2. Anomalii ale beta-oxidării peroxizomale	□	Normal	A se vedea mai jos
a. Deficiența proteinei bifuncționale	□	Normal	□acizii fitanic și pristanic
b. Pseudo-Zellweger (deficiența thiolazei peroxizomale)	□	Normal	□acidul pristanic
c. Adrenoleucodistrofia pseudoneonatală (diferența acyl-CoA oxidazei)	□	Normal	□acidul pristanic
3. Activitatea anormală a acyl-CoA sintetazei cu lanț foarte lung	□	Normal	–
4. Adrenoleucodistrofia X-linkată și variante	□	Normal	–
B. Boli peroxizomale acute cu fenotipuri variate			
1. Boala Refsum	Normal	Normal	□acidul fitanic
2. Hiperoxaluria tip I	Normal	Normal	□acizii oxalic și glyoxylic
3. Acidemia dihidrocolestanoică și trihidrocolestanoică	Normal	Normal	□intermediarii acizilor biliari
4. Deficiența glutaryl-CoA oxidază	Normal	Normal	□acidul glutaric
C. Anomalii ale sintezei plasmalogenelor			
1. Condrodisplazia punctată	Normal	□	□acidul fitanic
5. Deficiența de dihidroxiacetonfosfat	Normal	□	–
6. Deficiența de alkyl-dihidroxiacetonfosfat sintază	Normal	□	–

PREZENTARE CLINICĂ

Bolile peroxizomale se prezintă în diferite moduri, maniere ce includ dismorfism și o severă degenerare neurologică în perioada de sugar sau insuficiență suprarenală, degenerarea spino-cerebeloasă sau calculi renali.

Prototipul de boală a biosintezei peroxizomale este sindromul Zellweger, care a fost inițial descris ca o boală cerebro-hepato-renală. De obicei, acesta este inițial văzut ca un sindrom dismorfic, cu un fenotip apropiat de cel din sindromul Down, datorită unor elemente comune: fante palpebrale oblice, pete Brushfield, epicantus, fontanelă largă, frunte înaltă, occiput turtit, crestele supraorbitale turtite, piramida nazală lărgită, bolta palatină ogivală, malformații ale pavilioanelor urechilor, micrognație. Mulți pacienți au macrocefalee. În asociere se notează hepatomegalie, fibroză hepatică și chisturi renale. Manifestările cerebrale, incluzând demielinizarea întinsă și hipomielinizarea, „rare-facția“ periventriculară, microcalcificările și anomaliile substanței cenușii sunt extensive. Evaluările neurofiziologice (PEV – potențialele evocate vizuale, ERG – electroretinograma, PEA – potențialele evocate auditive de trunchi cerebral) sunt anormale. Mulți pacienți demonstrează o ușoară întârziere psihomotorie. Pacienții se alimentează frecvent cu dificultate, prezintă o hipotonie severă, ce poate sugera o miopatie.

Hipotonia accentuată este, de asemenea, o manifestare precoce în adrenoleucodistrofie, în care apar convulsiile, fibroza hepatică și atrofia suprarenalei. Trăsăturile faciale dismorfice, similare cu cele din sindromul Zellweger, sunt mai rare.

Anomaliile oculare incluzând cataracta, nistagmusul, atrofia optică și degenerarea pigmentară a retinei. Aceste manifestări, alături de surditatea neurosenzorială și anosmie, sunt în particular caracteristice bolii Refsum infantile.

În contrast, condrodisplazia punctată rizomelică, este o entitate caracterizată prin scurtarea segmentelor proximale ale membrilor, calcificări epifizare punctiformă, anomalii encondrale ale oaselor, dehiscenta corpurilor vertebrale la care se asociază nanism, cataractă, ihtioză, retard psihomotor; pacienții care supraviețuiesc peste vârsta de un an prezintă nanism, spasticitate, convulsii recurente, tulburări de termoreglare, risc crescut de pneumonii și otite medii recurente.

Adrenoleucodistrofia X-linkată, ce afectează doar băieții, se caracterizează printr-o boală tipică neurodegenerativă ce se asociază cu insuficiență suprarenală. Cu toate acestea, unii pacienți pot fi exclusiv Addisonieni sau leucodistrofici.

Boala Refrum de tip adult debutează la copilul mare, adolescent sau adult, fiind asimptomatică inițial; se caracterizează prin degenerare retiniană, ataxie, polineuropatie neurosenzorială și anemie. Regresia funcției mentale poate sau nu să apară.

Hiperoxaluria tip I nu se aseamănă cu nici una dintre bolile peroxizomale citate. Se manifestă prin nefrocalcinoză, urolitiază și insuficiență renală.

În plus, deficiența de glutaryl-CoA oxidază apare ca o boală metabolică relativ benignă care doar predispune pacientul în perioada miciei copilării, la creșterea susceptibilității la hipoglicemie hipercetotică. După investigarea acizilor organici, această deficiență trebuie diferențiată de acidurile glutaric I și II.

În concluzie, manifestările clinice ale bolilor peroxizomale variază foarte mult. Variantele fenotipice mai ușoare sunt dominate de manifestări neurologice. Pacienții pot prezenta o evoluție neurodegenerativă după o perioadă de dezvoltare normală. O „cheie“ importantă poate fi anomalia substanței albe care este concordantă cu aspectul patologic al leucodistrofiei sudanofile. De aceea, bolile peroxizomale trebuie incluse în diagnosticul diferențial al sugarilor și copiilor care prezintă o hipotonie severă și crize convulsive, dar nu la pacienții care prezintă numai retard mintal.

INVESTIGAȚII PARACLINICE DE RUTINĂ

Sugarii pot avea transaminaze crescute și tendință la hipoglicemie, care pot constitui elemente importante în diagnosticul diferențial. Mai sugestive sunt hipocolesterolemia și creșterea concentrației fierului și transferinei în serul sanguin. Analiza acizilor organici la pacienții cu boli peroxizomale poate evidenția acidurie dicarboxilică – în mod caracteristic o creștere a acidului 2-hidroxisebacic – care reflectă diminuarea beta-oxidării peroxizomale.

INVESTIGAȚII SPECIALIZATE

Markerul decisiv în bolile peroxizomale, cu excepția condrodisplaziei punctate rizomelice, este creșterea acizilor grași cu lanț foarte lung (VLCFA=very-long-chain fatty acids) în serul sanguin sau în culturile de fibroblaști. Concentrația VLCFA poate fi demnă de încredere prin determinarea prin gaz cromatografie, sau mai simplu prin gaz cromatografie și mass spectrometrie (GC-MS) datorită sensibilității și specificității sale superioare. VLCFA sunt crescuți în toate bolile biogenezei peroxizomale, ca și în anomaliile izolate ale transportului sau beta-oxidării VLCFA (tab. 3).

TABELUL 3. Markeri biochimici ai bolilor peroxizomale

Analiza	Rezultate
Chimie clinică de rutină	□ colesterol; □ glucoză □ transaminaze; □ fierul seric; □ transferina (în plasmă sau serul sanguin)
Acizi grași cu lanț foarte lung	□□ transferina (în plasmă, serul sanguin sau culturi de fibroblaști)
Raportul C_{26}/C_{22}	□□□
Plasmalogene	□□ (în sângele total sau membranele eritrocitare)
Acizii fitanic și pristanic	□ (în plasmă sau serul sanguin, niveluri dependente de aportul dietetic)
Acizii biliari	□ metaboliți individuali (diferențiat în plasmă sau urină)
Acidul pipecolic	□(în urină, plasmă sau bilă prin GC-MS sau mass spectrometry cu bombardament atomic rapid)
Acizi organici	□ Aciduria dicarboxilică, adesea caracteristic □ a acidului 2-hidroxy-sebacic (în urină prin GC-MS)

Abrevieri: GC-MS = gas chromatography-mass spectrometry

Numărul săgeților (□,□□,□□□) indică gradul de creștere sau scădere (□,□□)

Raportul C_{26}/C_{22} este cel mai sensibil indicator. Investigații biochimice adiționale pentru bolile paroxizomale, la pacienții cu niveluri normale ale VLCFA, sunt rar justificate.

La pacienții cu un diagnostic prezumptiv de condrodizplazie punctată rizomelică sau variantele sale, determinarea plasmalogenelor în eritrocite trebuie să fie evaluarea inițială. Dacă nivelurile de plasmalogene în eritrocite sunt anormal de diminuate, diagnosticul de condrodizplazie punctată rizomelică clasică va fi realizat prin demonstrarea creșterii acidului fitanic în plasmă. Creșterea acidului fitanic diferențiază această boală peroxizomală de diferența enzimei dihidroxi-acetonfosfat acyl-transferază și de deficiența enzimei alkyl-dihidroxi-

acetonfosfat sintază, care pot produce manifestările clinice și radiologice ale condrodizplaziei punctate rizomelice. Dacă plasmalogenele sunt normale, alte entități cu calcificări punctiforme, cum ar fi aberațiile cromozomiale, embriopatia produsă de warfarină (care trebuie evidențiată din istoricul prenatal) și condrodizplazia punctată X-linkată, datorită anomaliei biosintezei sterolului, trebuie luate în discuție. Rarele anomalii ale enzimelor peroxizomale individuale ca hiperoxaluria tip I se prezintă cu fenotipuri foarte diferite clinic și biochimic (a se vedea grupul B din tab. 2). Diagnosticul acestor entități necesită investigații biochimice speciale, care trebuie să fie inițiate ca urmare a diagnosticului clinic prezumptiv.

BIBLIOGRAFIE

1. **Al-Essa MA, Ozar PT** – Atlas of common lysosomal and peroxisomal disorders. Riyadh: King Fahd National Library Cataloging-in-Publication Data, 1999
2. **Aubourg P** – Maladies peroxysomales. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, p 372, *Medicine-Science*, Flammarion, Paris, 1990
3. **Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke I et al** – Markers of peroxisomal function: approach to peroxisomal defects. In: Hoffmann GF et al (eds) Inherited metabolic diseases, cap 27, p. 328-333, Lippincott Williams&Wilkins, New York, 2002
4. **Huybrechts SJ, Vsn Veldhoven PP, Hoffman I et al** – Identification of a novel PEX 14 mutations in Zellweger syndrome. *J Med Genet*, 2008, 45, 376-383
5. **Krause C, Rosewich H, Thanos M et al** – Identification of novel mutations in PEX2, PEX6, PEX10, PEX12 and PEX13 in Zellweger spectrum patients. *Hum Mutat*, 2006, 27(11), 1157.
6. **Perelman R** – Maladies peroxisomales. In: Perelman R (ed) Pathologie du système nerveux et des muscles. II. Psychiatrie, 2nd ed, pp. 569-589, *Maloine*, Paris, 1990
7. **Popescu V, Ștefănescu-Răduț Mihaela, Tauberg Liana** – Maladii peroxizomale. *Revista Română de Pediatrie*, 1007, XLVI, 3, 287-300
8. **Popescu V, Ștefănescu-Răduț Mihaela, Tauberg Liana** – Maladii peroxizomale. In: Popescu V (ed) Neurologie pediatrică, vol 2, cap 28.4, 1585-1604, Ed Teora, București, 2001
9. **Popescu V, Tauberg Liana** – Adrenoleucodistrofia X-linkată. Progrese și perspective terapeutice. *Viața Medicală*, București, 1995, 22(284), 3
10. **Wanders RJA, Barth PG, Schutgens RBH et al** – Peroxisomal disorders: post- and prenatal diagnosis based on a new classification with flowcharts. *International Pediatric J*, 1996, 11, 203-214
11. **Wanders RJA, Schutgens RBH, Barth PG** – Peroxisomal disorders: a review. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1995, 54, 726-739
12. **van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA et al** – High incidence of hyperoxaluria in generalized peroxisomal disorders. *Molec Genet Metab*, 2006, 88, 346-350