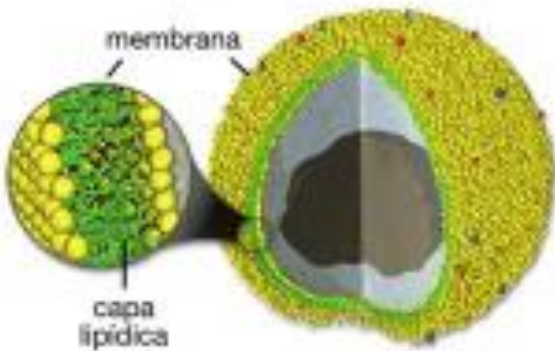


DOENÇAS DA BIOGÉNESE DO PEROXISSOMA

O QUE SÃO AS DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS?

São doenças metabólicas hereditárias de muito baixa incidência, causadas por uma alteração na formação ou numa das várias funções do peroxissoma.

O QUE É O PEROXISSOMA?



O peroxissoma é um organelo celular delimitado por uma membrana constituída por uma dupla camada lipídica (de gorduras) que contém diversas proteínas. No seu interior está a matriz peroxissomal que contém proteínas de função enzimática (capazes de transformar uns compostos noutros). Estas enzimas catalisam muitas reacções de síntese e degradação de compostos de grande importância no metabolismo.

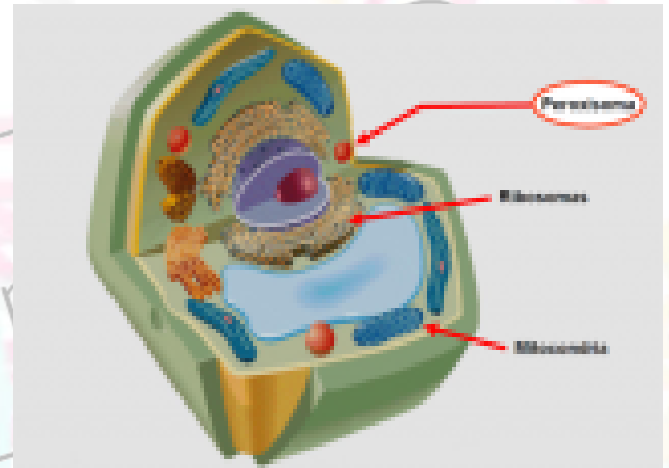
ONDE SE ENCONTRAM OS PEROXISSOMAS?

Os peroxissomas estão em todos os tecidos mas predominam no fígado, rim e cérebro durante o período de formação da mielina (material que cobre as fibras nervosas e forma a substância branca cerebral).

COMO SE FORMA O PEROXISSOMA?

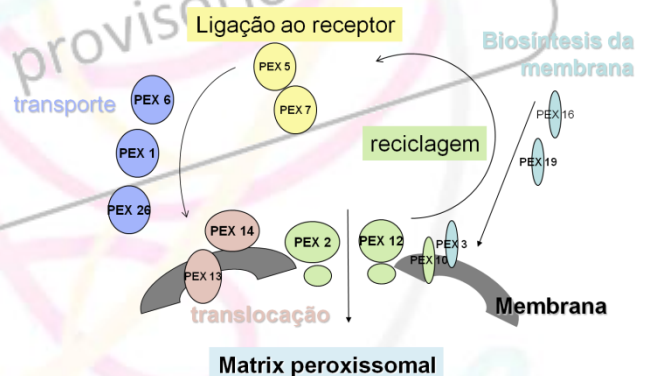
A biogénese ou formação do peroxissoma ocorre por síntese "de novo" (surgem novos peroxissomas) e por proliferação (multiplicam-se os já existentes). Quer as proteínas da membrana quer as da matriz peroxissomal

sintetizam-se noutros organelos celulares, os ribossomas. A síntese destas proteínas está codificada



por genes localizados no núcleo celular. Uma vez sintetizadas, estas proteínas são importadas para o interior do peroxissoma para que possam realizar a sua função correctamente. As proteínas implicadas na biogénese do peroxissoma e no transporte das proteínas peroxissomais chamam-se peroxinas e estão codificadas pelos genes *PEX*. Até ao momento conhecem-se 15 genes *PEX*.

Transporte das proteínas peroxissomais



QUAIS SÃO AS FUNÇÕES DO PEROXISSOMA?

Os peroxissomas têm múltiplas funções. Destacam-se as relacionadas com o metabolismo lipídico. Entre elas estão as reacções de degradação, como a β -oxidação dos

ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML: mais de 22 átomos de carbono) e do ácido fitânico e também reacções de formação dos plasmalogénios (lípidos complexos localizados na mielina), colesterol e ácidos biliares. A β -oxidação peroxissomal dos AGCML encurta o comprimento da sua cadeia para que possam continuar a degradação no interior da mitocôndria.

O QUE É UM ERRO NO METABOLISMO DO PEROXISSOMA?

Um erro no metabolismo do peroxissoma surge quando algum dos processos relacionados com este organelo não se efectua correctamente. O defeito pode ser da biogénese ou de alguma das funções das enzimas peroxissomais.

PORQUE OCORRE UM ERRO CONGÉNITO DO METABOLISMO DO PEROXISSOMA?

Cada uma das proteínas implicadas no metabolismo peroxissomal está determinada geneticamente (codificada). Quando surge uma mutação (alteração estável e hereditária) num gene que codifica uma destas proteínas, esta manifesta-se através de alterações na concentração ou estrutura que podem alterar a sua função. Diz-se que existe um erro inato da biogénese do metabolismo do peroxissoma.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS DE UM DEFEITO PEROXISSOMAL?

Como consequência do erro metabólico podem acumular-se compostos que não se degradam correctamente (por exemplo AGCML, ácido fitânico) e que são tóxicos quando estão em excesso. Também se produz um defeito na síntese de outros compostos como os plasmalógenos, que são essenciais para o desenvolvimento cerebral. Estas alterações são a causa da doença.

QUE DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS SE CONHECEM?

A) Alterações da biogénese peroxissomal:

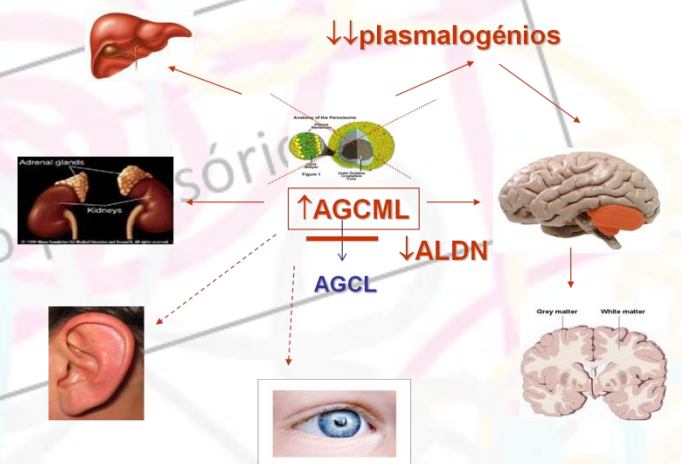
Distinguem-se 2 grupos:

- Espectro Zellweger: alteração na estrutura do peroxissoma e em múltiplas funções peroxissomais. Inclui o Síndrome de Zellweger (SZ), a Adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN) e a Doença de Refsum infantil (DRI).

- Condrodisplasia punctata rizomélica tipo I (CDPR): a estrutura do peroxissoma está intacta mas existem alterações em múltiplas funções.

B) Deficiência numa única proteína peroxissomal
Causadas por uma alteração numa única função peroxissomal, com estrutura do peroxissoma intacta, como a Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma X.

QUE SINTOMAS CAUSAM AS DOENÇAS DA BIOGÉNESE PEROXISSOMAL?



Apresentam uma grande variedade de manifestações clínicas. Os doentes com Síndrome de Zellweger são diagnosticados ao nascer pelo seu fenótipo peculiar (fronte alta e proeminente, antiobliquidade palpebral e fontanela anterior grande), hipotonia grave e convulsões nas primeiras horas de vida. Apresentam hepatomegalia, surdez, cegueira e um ponteadado ósseo característico nas rótulas. Na forma mais grave podem falecer no primeiro ano de vida. Nos doentes com adrenoleucodistrofia neonatal e doença de Refsum infantil predominam o défice nutricional e os sintomas digestivos (diarreia, perda de peso...) para além de convulsões e espasticidade. A ALDN apresenta gravidade intermédia, enquanto a DRI é a forma mais leve da doença. Os doentes com CDPR tipo I, também apresentam maior sobrevivência, diagnosticando-se ao nascer pelo encurtamento dos membros, cataratas e dismorfia facial.

COMO SE DIAGNOSTICAM AS DOENÇAS PEROXISSOMAS?

O diagnóstico de doença peroxissomal baseia-se na suspeita clínica. Uma das chaves para o diagnóstico de doença peroxissomal são os AGCML que se acumulam no plasma, células em cultivo e nos tecidos (sistema nervoso central e glândulas supra-renais). A descida dos

níveis de plasmalogénios é essencial nos doentes com CDPR tipo I, assim como o aumento de ácido fitânico. A ausência de peroxissomas na cultura de fibroblastos confirma uma alteração da biogénese peroxissomal. O diagnóstico pré-natal e o aconselhamento genético familiar são possíveis, graças à quantificação dos AGCML no líquido amniótico ou vilosidades coriônicas e aos estudos de genética molecular.

AS DOENÇAS PEROXISSOMAS TÊM TRATAMIENTO?

Não existe um tratamento curativo, é principalmente sintomático ou paliativo. Tem sido utilizado o ácido docosahexanoico (DHA) porque os seus níveis estão diminuídos no cérebro, retina e plasma dos doentes com Síndrome de Zellweger e outras doenças peroxissomais. No caso das doenças peroxissomais que cursam com acumulação de ácido fitânico (como a doença de Refsum infantil) é útil fazer uma dieta com baixo aporte neste ácido. As doenças da biogénese do peroxissoma originam graves consequências para quem as padece. O diagnóstico precoce, tratamento sintomático e bom controlo do estado nutricional podem ajudar estes doentes.

Tradução

Ana Cristina Ferreira, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

Coordenação do projeto “A Guia Metabólica em Português”

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



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.