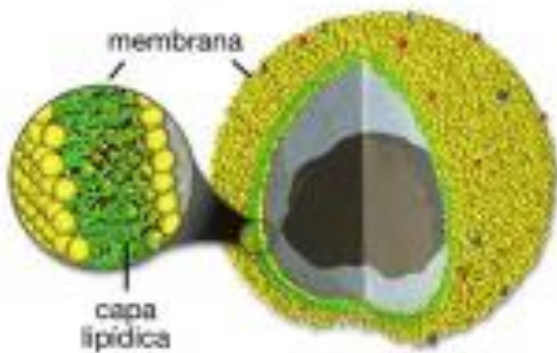


# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS: ALD-X

## 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.

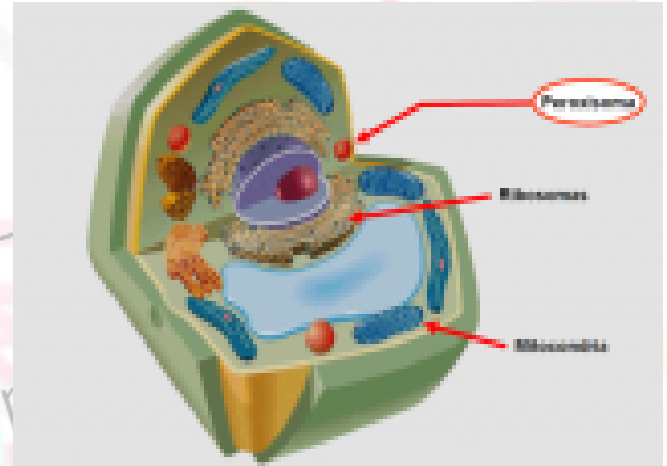
## ONDE SE ENCONTRAM OS PEROXISSOMAS?

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?

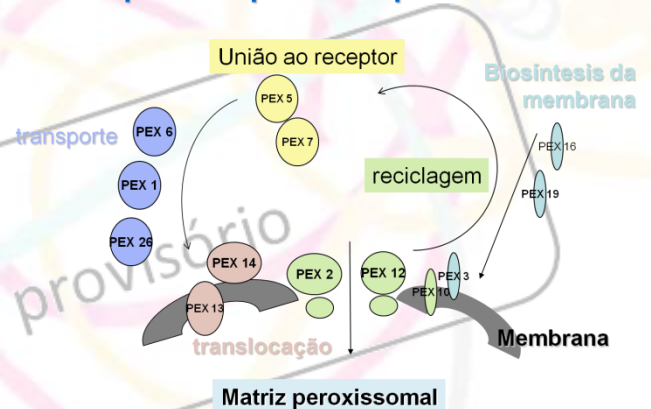
A biogénese ou formação do peroxissoma ocorre por síntese "de novo" (surgem novos peroxissomas) e por proliferação (multiplicam-se os já existentes). Quer as proteínas da membrana quer as da matriz peroxissomal sintetizam-se noutros organelos celulares, os ribossomas. A síntese destas proteínas está 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 de 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  $\beta$ -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 plasmalogenos (lípidos complexos localizados na mielina), colesterol e ácidos biliares. A  $\beta$ -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 CONGÊNITO 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?

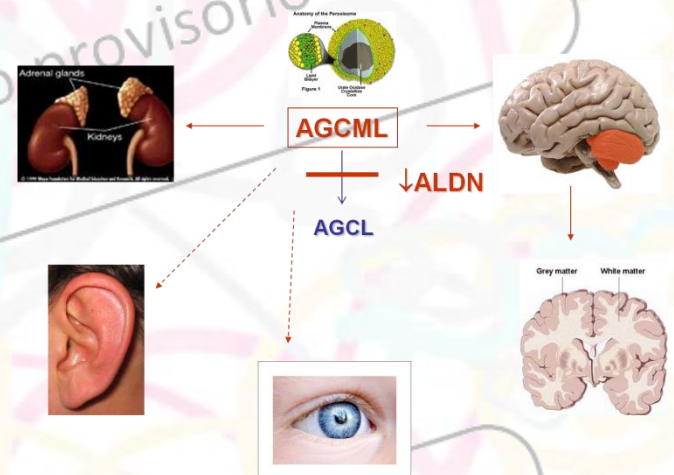
**A)** Alterações da biogénese peroxissomal: em que existe falência de múltiplas funções peroxissomais.

**B)** Deficiência numa única proteína peroxissomal  
Causadas por uma alteração numa única função peroxissomal, com estrutura do peroxissoma intacta. A Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma X (ALD-X) é a doença peroxissomal mais frequente. É causada por mutações no gene *ABCD1* que codifica a proteína ALDP, localizada na membrana do peroxissoma e que participa na  $\beta$ -oxidação de AGCML. Na deficiência de ALDP os AGCML não se degradam no peroxissoma e acumulam-se nas células gliais. A incorporação de AGCML na

mielina destabiliza-a e causa a sua desestruturação (leucodistrofia). Para além disso, a acumulação de AGCML no córtex supra-renal causa a sua atrofia, com consequente insuficiência supra-renal que se manifesta desde a primeira infância

## QUAIS SÃO OS SINTOMAS DA ALD-X?

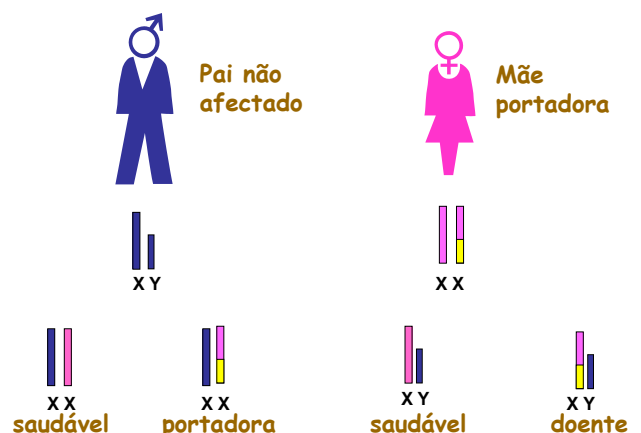
Os meninos com ALD – X apresentam manifestações neurológicas em idade escolar (entre os 5-10 anos). Inicialmente apresentam apatia, alterações do comportamento e da aprendizagem como consequência da rápida deterioração cognitiva e do comprometimento neurossensorial. Surge degeneração da função visual e auditiva, espasticidade, ataxia e em alguns casos epilepsia. Destaca-se a hiperpigmentação cutânea



## COMO SE TRANSMITE A ALD-X?

O gene *ABCD1* que codifica a proteína ALDP está localizado no cromossoma X, ou seja a sua herança é materna.

### Hereditariedade ligada ao sexo



## COMO SE DIAGNOSTICA A ALD-X?

O diagnóstico da ALD-X baseia-se na suspeita clínica que se confirma com a quantificação dos AGCML, que se acumulam no plasma e nos tecidos (sistema nervoso central e glândulas supra-renais). O estudo genético permite o aconselhamento genético familiar e o diagnóstico pré-natal.

## A ALD-X TEM TRATAMENTO?

O tratamento é principalmente sintomático ou paliativo. A terapia hormonal substitutiva é necessária para compensar a insuficiência supra-renal destes doentes. Na fase inicial da doença pode realizar-se um transplante de medula óssea nos doentes em que se encontra um doador compatível. Actualmente encontra-se em ensaio terapêutico a terapia génica nos doentes que não têm doador e que se encontram em fases muito precoces da doença. A ALD-X é uma doença neurodegenerativa que origina graves consequências para quem a padece. O diagnóstico precoce, tratamento sintomático e bom controlo do estado nutricional podem ajudar estes doentes.

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

### Tradução

Ana Cristina Ferreira, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa.

### 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](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.