

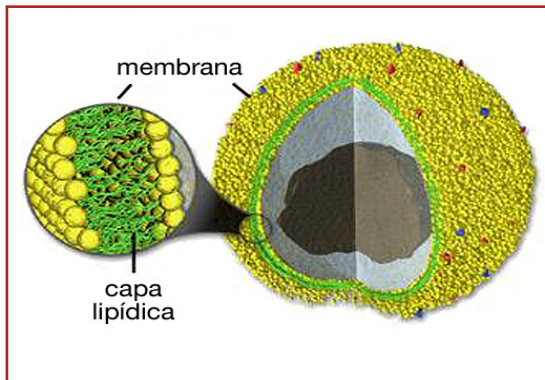
## MALALTIES PEROXISOMALS ALD-X

### QUÈ SÓN LES MALALTIES PEROXISOMALS?

Són malalties metabòliques hereditàries de molt baixa incidència, produïdes per una alteració en la formació i/o en una o més funcions del peroxisoma.

### QUÈ ÉS EL PEROXISOMA?

El peroxisoma és una organel·la cel·lular que consta d'una membrana, constituïda per una doble capa lipídica (de grasses), que conté diverses proteïnes. En el seu interior hi ha una matriu peroxisomal, que conté proteïnes de funció enzimàtica (capaces de transformar unes substàncies en unes altres). Aquests enzims catalitzen (faciliten) moltes reaccions de síntesi i degradació de compostos de gran importància metabòlica.



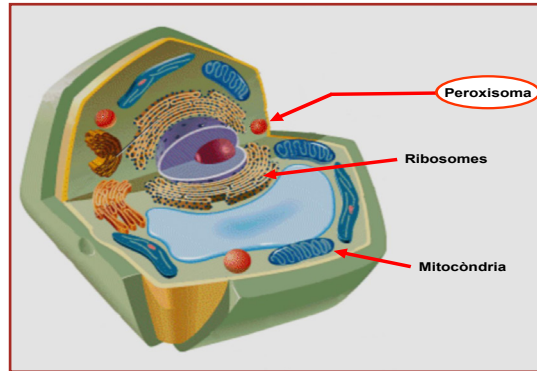
### ON ÉS EL PEROXISOMA?

El peroxisoma és en tots els teixits, però predomina en el fetge, ronyó i cervell durant el període de formació de la mielina (material que recobreix les fibres nervioses i forma la substància blanca cerebral).

### COM ES FORMA EL PEROXISOMA?

La biogènesi o formació del peroxisoma es produeix per síntesi "de novo" (apareixen nous peroxisomes) i per proliferació (es multipliquen els ja existents) d'aquestes organel·les. Tant les proteïnes de la membrana com les de la matriu del pe-

## MALALTIES PEROXISOMALS ALD-X



roxisoma se sintetitzen en unes altres organel·les cel·lulars, els ribosomes. La síntesi de totes aquestes proteïnes està codificada per gens localitzats en el nucli cel·lular.

Un cop sintetitzades, cal que aquestes proteïnes s'importin a l'interior del peroxisoma perquè puguin realitzar la seva funció correctament.

Les proteïnes implicades en la biogènesi del peroxisoma i en el transport de proteïnes peroxisomals s'anomenen **peroxines** i estan codificades pels **gens PEX**. Es coneixen fins ara 15 gens **PEX**.

### QUINES FUNCIONS TÉ EL PEROXISOMA?

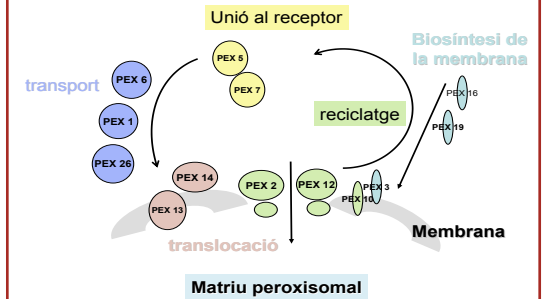
Els peroxisomes tenen múltiples funcions. Destaquen les relacionades amb el metabolisme lipídic. Entre elles, hi ha les reaccions de degradació, com la  **$\beta$ -oxidació dels àcids grassos de cadena molt llarga (AGCML: de més de 22 àtoms de carboni)** i l'**àcid fitànic** i les reaccions de formació de **plasmalògens** (lipids complexos localitzats a la mielina), **colesterol** i **àcids biliars**. La  **$\beta$ -oxidació peroxisomal** dels AGCML escurça la longitud de la seva cadena perquè puguin seguir degradant-se dins de la mitocondria.

### QUÈ ÉS UN ERROR DEL METABOLISME DEL PEROXISOMA?

Quan hi ha un error del metabolisme peroxisomal algun dels processos relacionats amb aquesta organel·la no es realitza correctament. L'error pot estar localitzat en la biogènesi o en alguna de les funcions dels enzims peroxisomals.

## MALALTIES PEROXISOMALS ALD-X

### Transport de proteïnes peroxisomals



### PER QUÈ ES PRODUÏX UN ERROR CONGÈNIT DEL METABOLISME DEL PEROXISOMA?

Cadascuna de les proteïnes implicades al metabolisme peroxisomal està determinada genèticament (codificada). Quan es produeix una **mutació** (canvi estable i hereditari) en un gen que codifica alguna d'aquestes proteïnes, aquesta mostra alteracions en la seva concentració o estructura que poden alterar la seva funció. Es diu que hi ha un **error hereditari** de la biogènesi o del metabolisme del peroxisoma.

### QUINES SÓN LES CONSEQÜÈNCIES D'UN DEFECTE PEROXISOMAL?

Com a conseqüència d'un error metabòlic poden acumular-se compostos que no s'han degradat correctament (per ex. AGCML, àcid fitànic) i que són tòxics si estan en excés. A més a més, es produeix un defecte en la síntesi d'altres compostos, com els plasmalògens, que poden ser essencials per al desenvolupament cerebral. Aquestes alteracions són causa de malaltia.

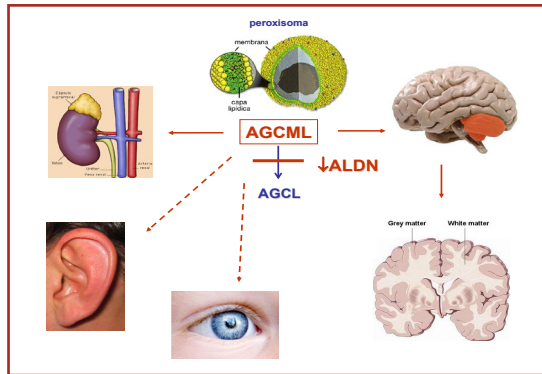
### QUINES MALALTIES PEROXISOMALS ES CONEIXEN?

- A) Trastorns de la biogènesi peroxisomal: en els que fallen múltiples funcions peroxisomals.
- B) Defecte d'una única proteïna peroxisomal. Malalties causades per l'alteració en una única funció peroxisomal, però amb l'estructura del peroxisoma intacta. L'**adrenoleucodistrofia lligada al cromosoma X (ALD-X)**

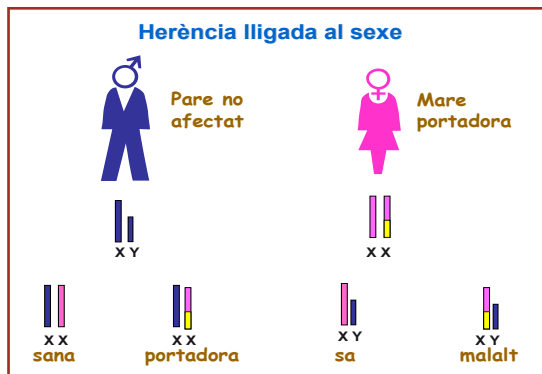
## MALALTIES PEROXISOMALS ALD-X

és la malaltia peroxisomal més freqüent. Està causada per mutacions en el gen *ABCD1* que codifica la proteïna ALDP, localitzada a la membrana del peroxisoma i que participa en la  $\beta$ -oxidació d'AGCML. Quan l'ALDP és deficient, els AGCML no es degraden en el peroxisoma i s'acumulen en les cèl·lules glials. La incorporació de AGCML a la mielina la desestabilitza i causa la seva desestructuració (leucodistrofia). A més a més, l'acumulació dels AGCML en l'escorça suprarenal causa la seva atròfia, que implica una insuficiència suprarenal que es manifesta ja en la primera infància.

### QUINS SÓN ELS SÍMPTOMES DE L'ALD-X?



Els nens amb ALD - X presenten manifestacions neurològiques en edat escolar (entre els 5-10 anys). Inicialment mostren apatia, trastorns del comportament i d'aprenentatge, com a conseqüència del ràpid deteriorament cognitiu i afectació neurosensorial. Apareix una degeneració de la funció visual i auditiva, espasticitat, atàxia i, en alguns casos, epilèpsia. Destaca la hiperpigmentació cutània (color moreno de la pell).



## MALALTIES PEROXISOMALS ALD-X

### COM S'HERETA L'ALD-X?

El gen *ABCD1* que codifica la proteïna ALDP està localitzat en el cromosoma X, o sigui que la seva herència és materna.

### COM ES DIAGNOSTICA L'ALD-X?

El diagnòstic de l'ALD-X es basa en la sospita clínica, que es confirma amb la quantificació dels AGCML, que s'acumulen a plasma i teixits (sistema nerviós central i glàndules suprarenals). L'estudi genètic permet el consell genètic familiar i el diagnòstic prenatal.

### TÉ TRACTAMENT L'ALD-X?

El tractament és principalment simptomàtic o paliatiu. La **teràpia hormonal substitutiva** és necessària per tal de compensar la insuficiència suprarenal d'aquests pacients. En fases precoces de la malaltia es pot realitzar un **trasplantament de medulla òssia** si es troba un donant compatible. Actualment és en fase d'assaig terapèutic la **teràpia gènica** en els pacients que no tenen donant i que estan en fases molt precoces de la malaltia.

L'ALD-X és una malaltia neurodegenerativa que comporta greus conseqüències pels nens que la pateixen. El diagnòstic precoç, tractament simptomàtic i bon control de l'estat nutricional poden ajudar a aquests pacients.

**Sant Joan de Déu**  
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Èsplugues de Llobregat  
Barcelona, Espanya  
+34 93 253 21 00  
Fax +34 93 203 39 59

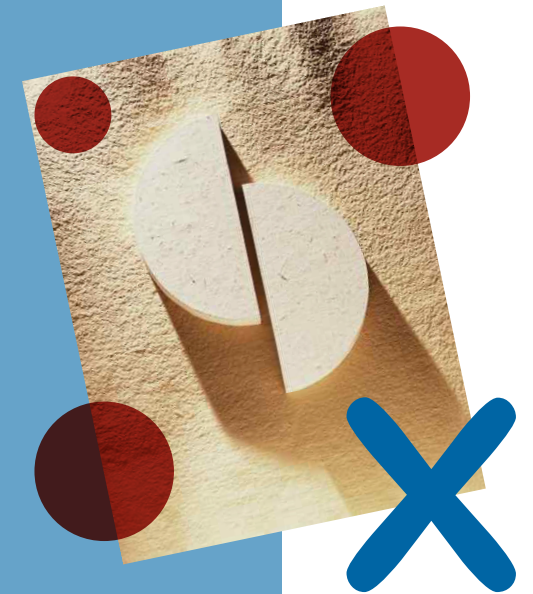
[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Drets reservats.

**Sant Joan de Déu**  
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

# MALALTIES PEROXISOMALS

## ADRENOLEUCODISTRÒFIA LLIGADA A L'X (ALD-X)



UNITAT DE SEGUIMENT  
DE LA PKU I ALTRES  
TRASTORNS METABÒLICS  
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU