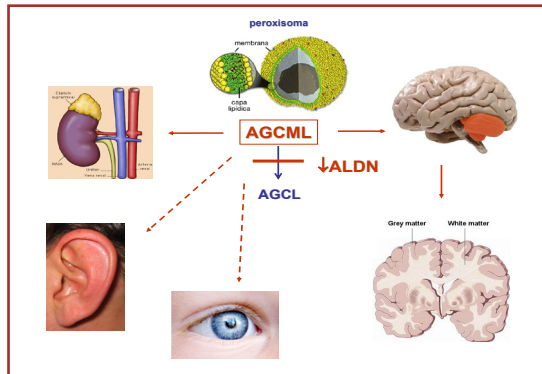


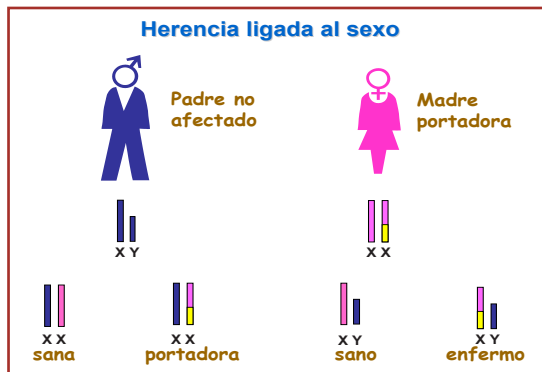
ENFERMEDADES PEROXISOMALES ALD-X

mutaciones en el gen *ABCD1* que codifica la proteína ALDP, localizada en la membrana del peroxisoma y que participa en la β -oxidación de AGCML. Al ser deficiente la ALDP los AGCML no se degradan en el peroxisoma y se acumulan en las células gliales. La incorporación de AGCML a la mielina la desestabiliza y causa su desestructuración (leucodistrofia). Además, la acumulación de los AGCML en la corteza suprarrenal causa su atrofia, que implica una insuficiencia suprarrenal que se manifiesta ya en la primera infancia.

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE ALD-X?



Los niños con ALD - X presentan manifestaciones neurológicas en edad escolar (entre los 5-10 años). Inicialmente muestran apatía, trastornos del comportamiento y de aprendizaje, como consecuencia del rápido deterioro cognitivo y afectación neurosensorial. Aparece degeneración de la función visual y auditiva, espasticidad, ataxia y en algunos casos epilepsia. Destaca la hiperpigmentación cutánea.



ENFERMEDADES PEROXISOMALES ALD-X

¿CÓMO SE HEREDA LA ALD-X?

El gen *ABCD1* que codifica la proteína ALDP está localizado en el cromosoma X, o sea que su herencia es materna.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALD-X?

El diagnóstico de la ALD-X se basa en la sospecha clínica que se confirma con la cuantificación de los AGCML, que se acumulan en plasma y en tejidos (sistema nervioso central y glándulas adrenales). El estudio genético permite el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal.

¿TIENE TRATAMIENTO LA ALD-X?

El tratamiento es principalmente sintomático o paliativo. La terapia hormonal sustitutiva es necesaria para compensar la insuficiencia suprarrenal de estos pacientes. En fases precoces de la enfermedad se puede realizar un trasplante de médula ósea en los pacientes que encuentran un donante compatible. Actualmente se halla en ensayo terapéutico la terapia génica en los pacientes que no tienen donante y que se hallan en fases muy precoces de la enfermedad.

La ALD-X es una enfermedad neurodegenerativa que conlleva graves consecuencias para quien las padece. El diagnóstico precoz, tratamiento sintomático y buen control del estado nutricional pueden ayudar a estos pacientes.

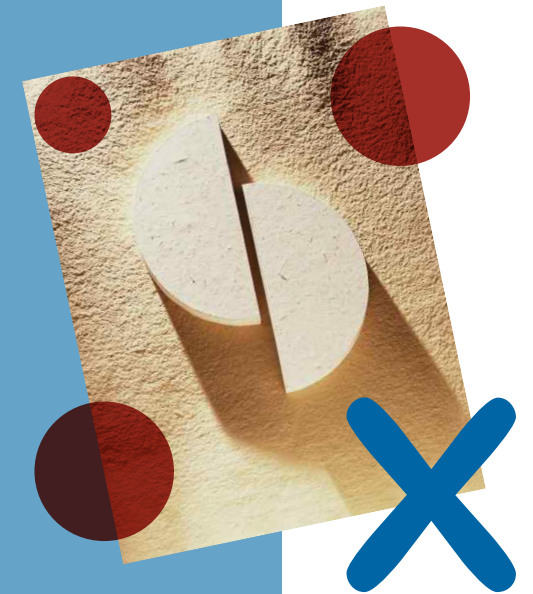


www.hsjdbcn.org

© Hospital Sant Joan de Déu 2009.

ENFERMEDADES PEROXISOMALES

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X (ALD-X)



UNIDAD DE SEGUIMIENTO
DE LA PKU Y OTROS
TRASTORNOS METABÓLICOS
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU

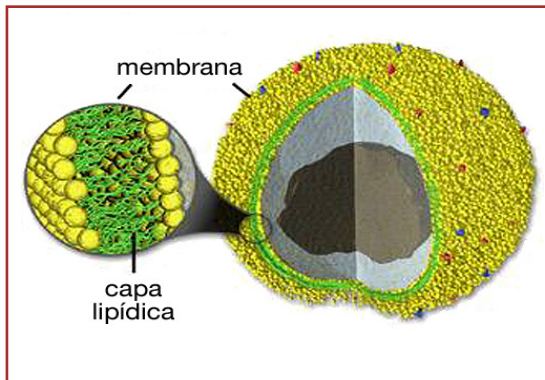
ENFERMEDADES PEROXISOMALES ALD-X

¿QUÉ SON LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES?

Son enfermedades metabólicas hereditarias de muy baja incidencia, producidas por una alteración en la formación y/o en una o varias funciones del **peroxisoma**.

¿QUÉ ES EL PEROXISOMA?

El peroxisoma es una organela celular que consta de una membrana, constituida por una doble capa lipídica (de grasas) que contiene diversas proteínas. En su interior se halla una matriz peroxisomal, que contiene proteínas de función enzimática (capaces de transformar unos compuestos en otros). Estas enzimas catalizan muchas reacciones de síntesis y degradación de compuestos, de gran importancia metabólica.



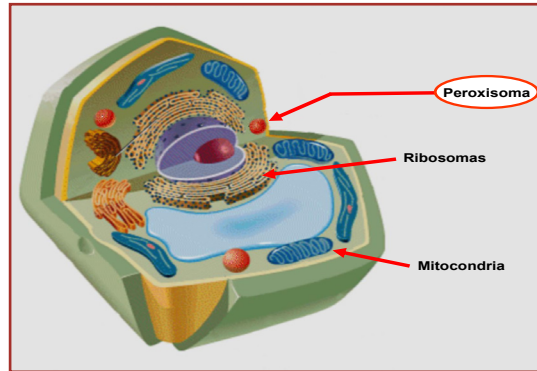
¿DÓNDE SE ENCUENTRA EL PEROXISOMA?

El peroxisoma se halla en todos los tejidos, pero predomina en el hígado, en el riñón y en el cerebro durante el período de formación de la mielina (material que recubre las fibras nerviosas y forma la sustancia blanca cerebral).

¿CÓMO SE FORMA EL PEROXISOMA?

La biogénesis o formación del peroxisoma se produce por síntesis "de novo" (aparecen nuevos peroxisomas) y por proliferación (se multiplican los ya existentes). Tanto las proteínas de la membrana como las de la matriz del peroxisoma se sintetizan en otras organelas celulares, los ribosomas. La

ENFERMEDADES PEROXISOMALES ALD-X



síntesis de estas proteínas está codificada por genes localizados en el núcleo celular. Una vez sintetizadas estas proteínas deben importarse al interior del peroxisoma para que puedan realizar su función correctamente.

Las proteínas implicadas en la biogénesis del peroxisoma y en el transporte de las proteínas peroxisomales se llaman **peroxinas** y están codificadas por los genes **PEX**. Se conocen hasta el momento 15 genes **PEX**.

¿CUÁLES SON LAS FUNCIONES DEL PEROXISOMA?

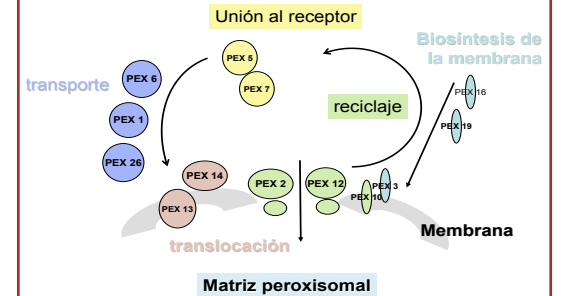
Los peroxisomas tienen múltiples funciones. Destacan las relacionadas con el metabolismo lipídico. Entre ellas se hallan las reacciones de degradación, como la **β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML)**: de más de 22 átomos de carbono) y del **ácido fitánico** y también reacciones de formación de **plasmalógenos** (lípidos complejos localizados en la mielina), **colesterol** y **ácidos biliares**. La **β -oxidación peroxisomal** de los AGCML acorta la longitud de su cadena para que puedan seguir degradándose en el interior de la mitocondria.

¿CUÁNDO SE PRODUCE UN ERROR DEL METABOLISMO DEL PEROXISOMA?

Puede producirse un error del metabolismo peroxisomal cuando alguno de los procesos relacionados con esta organela no se realiza correctamente. El error puede estar localizado en la biogénesis o en alguna de las funciones de los enzimas peroxisomales.

ENFERMEDADES PEROXISOMALES ALD-X

Transporte de proteínas peroxisomales



¿POR QUÉ SE PRODUCE UN ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO DEL PEROXISOMA?

Cada una de las proteínas implicadas en el metabolismo peroxisomal está determinada genéticamente (codificada). Cuando se produce una **mutación** (cambio estable y hereditario) en un gen que codifica alguna de estas proteínas, ésta muestra alteraciones en su concentración o estructura que pueden alterar su función. Se dice que existe un **error innato** de la biogénesis o del metabolismo del peroxisoma.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE UN DEFECTO PEROXISOMAL?

Como consecuencia de un error metabólico pueden acumularse compuestos que no se han degradado correctamente (por.ej. AGCML, ácido fitánico) y que son tóxicos si están en exceso. Además se produce un defecto en la síntesis de otros compuestos, como los plasmalógenos, que pueden ser esenciales para el desarrollo cerebral. Estas alteraciones son causa de enfermedad.

¿QUÉ ENFERMEDADES PEROXISOMALES SE CONOCEN?

- A) Trastornos de la biogénesis peroxisomal: en los que fallan múltiples funciones peroxisomales.
- B) Déficit de una única proteína peroxisomal. Producidos por una alteración en una única función peroxisomal, con estructura del peroxisoma intacta. La **adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X)** es la enfermedad peroxisomal más frecuente. Está producida por