

- **Condrodisplasia punctata rizomiélica tipo I (CDPR):** la estructura del peroxisoma está intacta pero hay alteraciones en múltiples funciones.

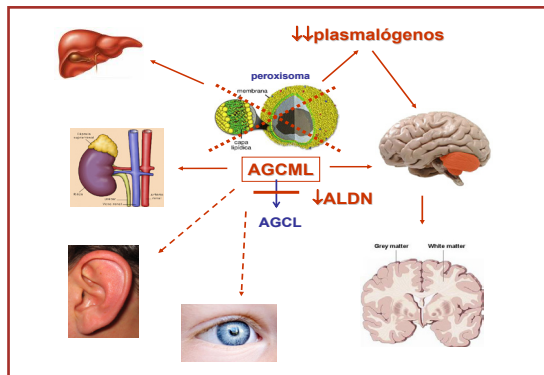
B) Defecto de una única proteína peroxisomal.

Producidas por la alteración en una única función peroxisomal, con la estructura del peroxisoma intacta, como la adrenoleucodistrofia ligada al X.

¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCEN LAS ENFERMEDADES DE LA BIOGÉNESIS PEROXISOMAL?

Presentan gran variedad de manifestaciones clínicas. Aquellos que padecen Síndrome de Zellweger son diagnosticados al nacimiento por su fenotipo peculiar (frente amplia y abombada, antioblicuidad palpebral y fontanela anterior amplia), severa hipotonía y convulsiones en las primeras horas de vida. Presentan hepatomegalia, sordera, ceguera y un punteado óseo característico en las rótulas. Es la forma más grave y pueden fallecer en el primer año de vida.

En los pacientes con adrenoleucodistrofia neonatal y enfermedad de Refsum infantil predominan el déficit nutricional y los síntomas digestivos (diarrea, pérdida de peso...) además de convulsiones y espasticidad. La ALDN presenta gravedad intermedia, mientras que la ERI es la forma más leve de enfermedad. Los pacientes con CDPR tipo I, también presentan mayor supervivencia, diagnosticándose al nacimiento por el acortamiento de las extremidades, cataratas y dismorfia facial.



¿CÓMO SE DIAGNOSTICAN LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES?

El diagnóstico de enfermedad peroxisomal se realiza en base a la sospecha clínica.

Una de las claves para el diagnóstico de enfermedad peroxisomal son los AGCML que se acumulan en plasma, células en cultivo y en tejidos (sistema nervioso central y glándulas suprarrenales). El descenso de los niveles de plasmalógenos es esencial en los pacientes con CDPR tipo I, así como el aumento de ácido fitánico. La ausencia de peroxisomas en cultivo de fibroblastos confirmará un trastorno de la biogénesis peroxisomal.

El diagnóstico prenatal y el consejo genético familiar son posibles, gracias a la cuantificación de los AGCML en líquido amniótico o vellosidades coriales y a los estudios de genética molecular.

¿TIENEN TRATAMIENTO LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES?

No existe un tratamiento curativo, es principalmente sintomático o paliativo. Se ha utilizado el ácido docosahexaicoico (DHA) porque sus niveles están disminuidos en cerebro, retina y plasma de pacientes con Síndrome de Zellweger y otras enfermedades peroxisomales.

En el caso de las enfermedades peroxisomales que cursan con acúmulo de ácido fitánico (como la enfermedad de Refsum infantil) es de gran utilidad realizar una dieta baja en este ácido.

Las enfermedades de la biogénesis del peroxisoma conllevan graves consecuencias para quien las padece. El diagnóstico precoz, tratamiento sintomático y buen control del estado nutricional pueden ayudar a estos pacientes.



ENFERMEDADES
PEROXISOMALES

BIOGÉNESIS
DEL PEROXISOMA



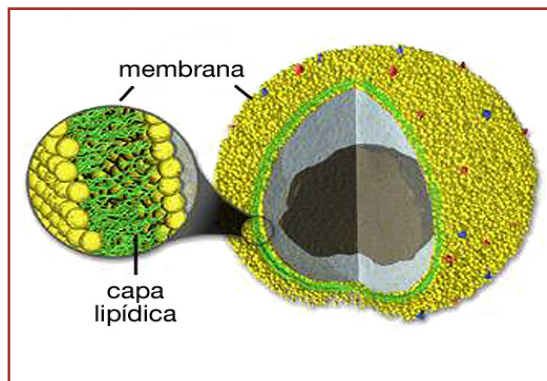
ENFERMEDADES PEROXISOMALES BIOGÉNESIS DEL PEROXISOMA

¿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.



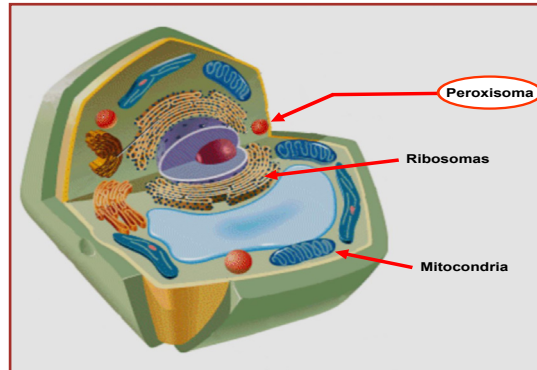
¿DÓNDE SE ENCUENTRA EL PEROXISOMA?

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

ENFERMEDADES PEROXISOMALES BIOGÉNESIS DEL PEROXISOMA



se sintetizan en otras organelas celulares, los ribosomas. La 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?

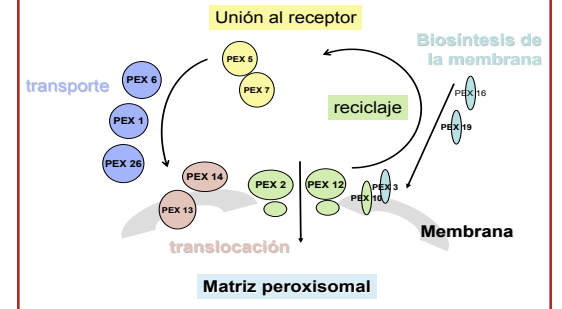
Los peroxisomas tienen múltiples funciones. Destacan las relacionadas con el metabolismo lipídico. Entre ellas se hallan las reacciones de degradación, como la **β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML: de más de 22 átomos de carbono)** y del **ácido fitánico** y también reacciones 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.

¿QUÉ ES UN ERROR DEL METABOLISMO DEL PEROXISOMA?

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

ENFERMEDADES PEROXISOMALES BIOGÉNESIS DEL PEROXISOMA

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:

Se distinguen 2 grupos:

- **Espectro Zellweger:** alteración en la estructura del peroxisoma y en múltiples funciones peroxisomales. Se incluye el Síndrome de Zellweger (SZ), la adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN) y la enfermedad de Refsum infantil (ERI).