

Bolesti peroksizoma

SEMINARSKI RAD

| | |
|--|---|
| Uvod (Peroksizomi)..... | 1 |
| 1. Peroksizomalne bolesi..... | 1 |
| 2. Refsum-ova bolest..... | 2 |
| 2.1. Kliničke karakteristike Refsumove bolesi | 2 |
| 2.2. Patologija Refsumove bolesi..... | 3 |
| 2.3. Dijagnoza Refsumove bolesi..... | 4 |
| 2.4. Liječenje Refsumove bolesi..... | 4 |
| 3. Rizomelična hondrodisplazija punktata (RCDP)..... | 4 |
| 3.1. Kliničke karakteristike RCDP..... | 5 |
| 3.2. Dijagnoza RCDP..... | 5 |
| 4. Sjögren-Larsson sindrom..... | 6 |
| 4.1. Kliničke karakteristike Sjorgen-Larison sindroma..... | 6 |
| 4.2. Dijagnoza Sjorgen-Larison sindroma..... | 7 |
| 5. Prilozi..... | 8 |
| 6. Literatura..... | 9 |

1. Peroksizomi

Peroksizomi su ćelijske organele koje se nalaze u svim ćelijama organizma, osim u zrelim eritrocitima. Sadrže oko 40 enzima i učestvuju u metabolizmu lipida i amino-kiselina (metabolizam žučnih kiselina, fosfolipida ćelijske membrane i oksidacija masnih kiselina veoma dugih lanaca). Enzimi su angažovani prije svega u produkciji i degradaciji vodonik-peroksida i to su enzimi oksidaze i katalaze. Oksidaze katalizuju različite kataboličke reakcije u kojima koriste molekularni kiseonik da bi se iz specifičnog organskog supstrata istisnuo vodonik pri čemu se stvara H₂O₂. U ćeliji vodonik-peroksid vrši oksidaciju različitih, potencijalno toksičnih materija, kao fenola, alkohola i masnih kiselina. Međutim, djelovanjem katalaza, koje vrše degradaciju H₂O₂ do kiseonika i vode, sprečava se njegova akumulacija, jer on, kao izrazito jak agens, ima toksično djelovanje na ćeliju, zbog čega ga je potrebno što prije ukloniti. Peroksizomi sadrže i enzime koji su angažovani u metabolizmu lipida, kao npr. beta-oksidadu koji vrše beta-oksidadiju masnih kiselina sa dugačkim lancem. [1]

2. Peroksizomalne bolesti

Peroksizomalne bolesti su grupa genetski uzrokovanih bolesti, kod kojih postoje poremećaj u biogenezi peroksizoma (grupa 1), deficit u funkciji nekog enzima lociranog u peroksizomu (grupa 2) ili je poremećena struktura peroksizoma (grupa 3). Sve se nasleđuju autozomno recesivno, osim X-vezane adrenoleukodistrofije. Zajedničke karakteristike su im: usporen rast i razvoj, mentalna retardacija i dismorfični fenotip (glava, skelet). Za sve bolesti postoji mogućnost prenatalne dijagnoze.

Peroksizomi su i mali granularni organeli okruženi jednom membranom. Proteini koji čine peroksizom izvode se iz nuklearnih gena i sintetišu u njihovoj konačnoj konfiguraciji slobodnim poliribozomima. Peroksizomalni enzimi su obeleženi za transfer u peroksizom specifičnim sekvencama aminokiselina koje su vezane za proteine tokom prevođenja. Ovo su nazvane sekvence ciljanja peroksizma, i do sada su identifikovane dvije takve sekvence. Za svaku sekvencu postoji specifični receptor na peroksizomnoj membrani koja se vezuje za ciljnu sekvencu i olakšava transport proteina preko peroksizomalne membrane. Peroksizomalni poremećaji mogu biti rezultat poremećaja nastanka peroksizoma ili neispravnog unošenja proteina. Poremećaji biogeneze

peroksizoma karakterišu abnormalni nedostatak peroksizomske strukture i gubitak višestrukih peroksizomskih funkcija. Primjeri uključuju Zellwegerov sindrom i neonatalnu adrenoleukodistrofiju. Peroksizomalni poremećaji kao što je X-vezana adrenoleukodistrofija, Refsumova bolest i Sjögren-Larssonov sindrom rezultat su mutacije koja utiče na jedan peroksizomski protein sa gubitkom pojedinačne funkcije peroksizoma. Rizomelična hondrodisplazija punktata može da se uklapa u bilo koju kategoriju; obično je rezultat biogenezinga peroksizoma, ali ponekad potiče iz jednog od dva pojedinačna enzimska defekta. Najmanje 20 poremećaja se sada pripisuju abnormalnostima peroksizoma. Peroksizomalne abnormalnosti u kojima se pojavljuju kožne ili lezije kože, kao i neurološka disfunkcija uključuju adrenoleukodistrofiju, refleksnu bolest, rizomeličnu hondrodisplaziju i Sjögren-Larssonov sindrom.[2]

3. Refsumova bolest

Refsumova bolest, poznata i kao klasična ili odrasla Refsumova bolest, je autozomalna recesivna neurološka bolest koja je rezultat prevelika akumulacija fitinske kiseline u ćelijama i tkivima.

Bolest refsuma obično je adolescentni početak i dijagnostikuje ga iznad proseka nivoa fitinske kiseline. Ljudi dobijaju neophodnu fitinsku kiselinu prije svega kroz ishranu. Još uvijek je nejasno kakva funkcija fitinske kiseline igra fiziološku ulogu kod ljudi, ali je utvrđeno da reguliše metabolizam masnih kiselina u jetri miševa. [3]

3.1. Kliničke karakteristike Refsumove bolesti

Klinički znaci najčešće se javljaju tokom druge ili treće decenije života, iako četvrtina pacijenata razvija znakove ili simptome bolesti do 10 godina starosti, a povremeno i ljudi razvijaju simptome mnogo kasnije u životu ili u djetinjstvu.

Koža postaje suva i gruba posebno preko ekstremiteta. Kožne lezije se mogu vremenom pogoršavati tokom perioda bolesti, verovatno zato što se nivoi fitinske kiseline povećavaju u odgovoru na mobilizaciju masti. Kako se bolest pogoršava, može se razviti prava ihtioza. Prvi znak bolesti Refsuma je često gubitak vida, posebno u slabo osvetljenim područjima. Retinitis pigmentosa se na kraju javlja u praktično svim pacijentima Refsum bolesti. Progresivno ograničavanje perifernih vidnih polja nastalih od pigmentne retinopatije može kulminirati u vidu sljepila.

Fotofobija je uobičajena. Elektroretinogram je obično abnormalan, često čak i pre nego što se razviju simptomi. Optička atrofija je često prisutna kod pacijenata sa izraženim gubitkom vida. Katarakte su uobičajene, kao i sužavanje zjenica. Najmanje jedan pacijent je imao dislocirano sočivo. Refsumova bolest uzrokuje mješovitu senzornomotornu perifernu neuropatiju sa varijabilnim simptomima distalne slabosti, utrnulosti i nestabilnosti. Akutno pogoršanje neuropatije može se javiti u vezi sa bolestima.[4]

3.2. Patologija Refsumove bolesti

Periferni nervi su uvećani i perineurium se zgušnjava. Postoji zavidan gubitak nemijelinih vlakana i mijelinih nervnih vlakana svih prečnika. Povećanje endoneurialnog vezivnog tkiva i loptasta formacija u Schwann-ovim ćelijama ukazuju na hroničnost i remijelinaciju. Ugrađene ćelije uključuju ciljne Schwann ćelije. Mišićima se javlja neurogenska atrofija.

Posteriorne kolone pokazuju gubitak mijelina i aksonalni otok. Cerebralni korteks je obično inficiran, ali postoji gubitak cerebelarnih granularnih ćelija. Jedan pacijent imao je istaknuto oticanje masti u globus pallidus. Miokardna vlakna su hipertrofirana i sadrže velika jezgra i citoplazmatske masne kapljice. Bubrežna je masna infiltracija tubularnog epitela, hijalinizovanih glomerula u bubrežnim tubulama. Takođe je primećena masna infiltracija jetre.[4]

3.3. Dijagnoza Refsumove bolesti

Postavlja se na osnovu anamneze, kliničke slike, laboratorijskih, analiza, NMR-a (nuklearna magnetna rezonanca), EKG-a. Nivoi plazma fitinske kiseline su dosledno i često dramatično povećani kod osoba sa bolestima Refsum. Heterozigoti imaju normalne fitinične nivoe i bez kliničkih manifestacija, ali njihova oksidacija fitinske kiseline kultivisanim fibroblastima smanjuje se za oko pola. Kod male djece infantilna Refsumova bolest može se isključiti analizom dugih lanaca masnih kiselina, sinteze plazmalogena i pristanske kiseline u serumu. Manje upadljiva akumulacija fitinske kiseline se javlja i kod poremećaja biogeneze peroksizoma kao što je Zellwegerov sindrom, a kod nekih pacijenata sa rizomeličnom hondrodizplazijom punktatom, oba imaju fizičke osobine i druge biohemijske abnormalnosti koje ih izdvajaju od Refsumove bolesti.[5]

3.4. Liječenje

Za lečenje se preporučuje dijeta bez fitola, odnosno izbegavaju se mliječni proizvodi, zeleno voće i povrće, govede i jagnjeće meso, tuna, bakalar. S obzirom da se fitinska kiselina ne proizvodi u organizmu, već se samo unosi hranom, držanje dijete dovodi do poboljšanja simptoma u vezi sa neuropatijom i ihtiozom. Kod nekih osoba je potrebna i plazmafereza. Plazmafereza je još jedna medicinska intervencija koja se koristi za liječenje pacijenata. Ovo podrazumijeva filtriranje krvi kako bi se osiguralo da nema akumulacije fitanske kiseline.[6]

4. Rizomelična hondrodizplazija punktata

RCDP je autozomno recesivni poremećaj izazvan neuspjehom više metaboličkih puteva unutar peroksizoma. To se tipično predstavlja u djetinjstvu sa skeletnim anomalijama, dismorfizmom lica, spasticitetom i teškim neurološkim oštećenjem. Generalizovana ihtioza, karakteristični nalazi kože mogu ili ne moraju biti prisutni. Većina pacijenata ne preživi prvu godinu. Nekoliko sindroma hondrodizplazije dijele karakterističnu "prikrivenu" pojavu epifiza i dismorfizma, ali pojedinačni sindromi mogu biti identifikovani uzrastu naslijeđa, jedinstvenim biohemijskim abnormalnostima i specifičnim kliničkim karakteristikama. Rizomelija, nesrazmjerno skraćivanje

proksimalnih udova, karakteristična je samo za RCDP. Klinička težina kod sindroma hondrodizplazije varira od dubokog neurološkog oštećenja i rane smrti sa RCDP do potencijalno normalnog saznanja u autozomalnom dominantnom Conradi-Hunermann sindromu.[7]

4.1. Kliničke karakteristike RCDP

Djeca sa RCDP obično su abnormalna od rođenja, što pokazuje loše hranjenje, abnormalan tonus mišića, mikrocefaliju i dismorfičan izgled. Karakteristična facijalna anomalija je malarna hipoplazija sa ravnom nosnom pregradom. Retko, hipoplazija srednjeg dijela je dovoljno jaka da kompromituje nosni disajni put. Anomalije skeleta su istaknute, a mali rast je izražen. X-zraci pokazuju nepravilne kalcifikacije punkta kod koštanih epifiza u blizini velikih zglobova, osobine koja daje fenotipu hondrodizplazije punktata svoje ime. Ova karakteristična epifizna "vezivanja" obično nestaju nakon prve godine života kod preživjelih pacijenata.[8]

4.2. Dijagnoza RCDP

Laboratorijske pretrage sumnjive RCDP počinju mjerenjem nivoa plazmalogena eritrocita. U jednom izvještaju, nivoi plazmalogena eritrocita su smanjeni kod svih 72 RCDP pacijenta, uključujući nekoliko sa blagim fenotipovima. Veoma dugi lanci masne kiseline su normalni u RCDP i pomažu da se isključi Zellwegerov sindrom, koji može biti normalan ili povećan u RCDP u zavisnosti od unosa u ishranu. Fibroblasti se mogu ispitati za *de novo* plazmalogen biosintezu, koja je odsutna u RCDP. Aktivnost različitih peroksizomskih enzima takođe može biti procjenjena. Otpuštanje aktivnosti četiri specifična enzima (DHAPT, alkil DHAP sintaza, 3-oksoacil-CoA tiolaza i fitanoil-CoA hidrosilaza) formira tetrad koji je dijagnostički za RCDP. Ako je DHAPT neaktivan, ali drugi enzimi funkcionišu normalno, dijagnoza je RCDP tip 2. Ako je alkil-DHAP sintaza jedini abnormalni enzim, onda je RCDP tip 3 dijagnoza. Direktno testiranje gena za receptor PTS-2 može biti dostupno uskoro. RCDP1 je rijetka bolest, sa prevalencom od 1 / 100.000. Opisane su različite mutacije PEKS7 gena, sa varijacijama u fenotipu. Tretman

je u osnovi simptomatski i zavisi od težine kliničkih manifestacija. Rizomelični tip ima lošu prognozu, većina pacijenata ne preživi pre prve decenije života.[9,10]

5.Sjögren-Larsson sindrom

Sjögren-Larsson-ov sindrom je autozomno recesivni poremećaj peroksizoma koji sadrži ihtiozu, spastičnost i mentalnu retardaciju. Depoziti retinalnih organa su karakteristični, ali ne ujednačeni. Najznačajniji pacijenti su ozbiljno pogođeni, ali nekoliko osoba sa biohemično potvrđenim oboljenjem ima manje ozbiljne ali inače slične kliničke karakteristike. Klinički nalazi napreduju tokom detinjstva, ali se onda stabilizuju posle adolescencije, omogućavajući preživljavanje u odraslom dobu.[11]

5.1.Kliničke karakteristike Sjögren-Larsson sindroma

Pojedinci sa Sjögren-Larsson-ovim sindromom imaju poremećajnu kožu pri rođenju ili ga razvijaju nekoliko meseci. Ihtiozna koža ima tendenciju da postane više abnormalna tokom vremena. Tipična je hiperkeratoza sa sivo-smeđom diskoloartijom i finim lisnatim osipom. Promene na koži su istaknute oko pupila, fleksionih površina i vrata, sa promenljivim štedenjem lica, dlanova i podloga. Pruritus je stalna žalba. Klasične očne lezije Sjogren-larsonovog sindroma su kristalni depoziti makule koji se obično karakterišu kao blede tačkice. Ove lezije nisu uvek prisutne kod osoba s Sjogren-Larsonovim sindromom, naročito u ranom životu, ali Villemssen i kolege su pronašli ove makularne lezije kod svih 15 pacijenata koji su u potpunosti ispitivani. Jedan pacijent koji nije imao depresiju mrežnjače u 6 meseci života imao ih je prilikom ponovnog ispitivanja na 17 meseci. Neovisni pregledi ukazuju na to da se lezije mrežnjače s vremenom postaju brojnije. Pored toga, nekoliko pacijenata u ovoj seriji imalo je abnormalne vizuelne potencore i smanjenu vizuelnu oštrinu, ali broj makularnih lezija nije bio u korelaciji sa težinom neurološke disfunkcije kodana. Fotofobija je česta, kao i hronični konjuktivitis. Neurološka disfunkcija nije očigledna kao porođaj, ali obično počinje u toku prve ili dve godine. Karakteristična je spaljivost koja se razvija u spastičnu tetraplegiju ili kvadriplegiju. Tendonski refleksi su povećani i Babinski znaci su često prisutni. Jedno dijete imalo je istinsku distoniju i athetozu. Zglobni kontraktura

su kasno otkriće, a skolioza je zabeležena. Neka deca nikad ne uče da hodaju, dok druga idu na početku, a ponekad zadržavaju mogućnost da samostalno uzmu nekoliko koraka ili šetaju na kratke razdaljine uz pomoć. Međutim, nezavisna ambalaža se na kraju izgubila kod gotovo svih pacijenata. Periferna neuropatija se obično ne javlja. Kožnjenje je obično ozbiljno pogođeno, iako nekoliko osoba sa potvrđenim Sjogren-Larison sindrom ima samo blago oštećenje. Govor je oštećen i zbog toga što pacijenti koji mogu naučiti da razgovaraju često imaju disartriju. Slučaj je obično normalan.

Jedna trećina do pola pacijenata ima epileptične napade. Opisani su i fokalni i generalizovani tonični napadi. Pojedinci sa napadima ponekad imaju fokalne ili generalizovane epileptiforme pražnjenja na elektroencefalografiji, ali EEG kod pacijenata bez napada može obično pokazati samo nespecifično usporavanje pozadinskog ritma. Epilepsija može uticati na mentalnu retardaciju, naročito ako se napadima ne može kontrolisati lek.[12]

5.2. Dijagnoza Sjögren-Larsson sindroma

Fibroblasti od pojedinaca sa Sjögren-Larsson-ovim sindromom obično imaju samo 10% do 15% aktivnosti FALDH u normalnim pojedincima. Obavezni heterozigoti imaju srednju interakciju enzima između normalne kontrole i pogođenih pojedinaca. Prenatalna dijagnoza i otkrivanje može se postići mjerenjem proizvodnje FAO i FALDH kultivisanih fibroblasta. U porodicama čija je mutacija okarakterisana, moguća je prenatalna dijagnoza ili otkrivanje karijere analizom mutacija.[13]

6. Prilozi



Slika 1. Koža oboljelih od Refsumove bolesti. [4]



Slika 2. Koala beba sa RCDP. [8]



Slika 3. Beba oboljela od SL sindroma. [12]

7.Literatura

1. Matavulj, Milica: Ćelija i tkiva (skripta), Novi Sad, 2006
2. Šerban, M.Nada: Ćelija- strukture i oblici, ZUNS, Beograd, 2008
3. Fardeau, M. & Engel, W. K. (2008). Ultrastructural study of a peripheral nerve biopsy in Refsum's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 28:278–294.
4. Nogueira, C.; Meehan, T. & O'Donoghue, G. (2014). "Refsum's Disease and Cochlear Implantation". *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. **123** (6): 425–427.
5. Rapini, Ronald P.; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L. (2007). *Dermatology: 2-Volume Set*. St. Louis: Mosby. ISBN 1-4160-2999-0.
6. Baldwin, R. J.; et al. (2010). "The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **81** (9): 954–957.
7. Gendall, P. W., Baird, C. E. & Becroft, M. O. (2006). Rhizomelic chondrodysplasia punctata: early recognition with antenatal ultrasonography. *Journal of Clinical Ultrasound*, 22:271–274.
8. Brites, P., Motley, A., Hogenhout, E. et al. (2008). Molecular basis of rhizomelic chondrodysplasia punctata type I: high frequency of the Leu-292 Stop mutation in 38 patients. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 21:306–308.
9. Hertenberg, B. S., Kliewer, M. A., Decker, M., Miller, C. R. & Bowie, J. D. (2009). Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Journal of Ultrasound Medicine*, 18: 715–718.
10. Kelly, T.E., Bennett, A., Afford, B.A. & Greer, K.M. (2009). Chondrodysplasia punctata stemming from maternal lupus erythematosus. *American Journal of Medical Genetics*, 83:397–401.
11. Rizzo, W. B., Craft, D. A., Kelson, T. L. et al. (2010). Prenatal diagnosis of Sjögren-Larsson syndrome using enzymatic methods. *Prenatal Diagnosis*, 14:577–581.

12. Rapini, Ronald P.; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L. (2007). *Dermatology: 2-Volume Set*. St. Louis: Mosby. ISBN 1-4160-2999-0.
13. James, William; Berger, Timothy; Elston, Dirk (2011). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. (10th ed.). Saunders. ISBN 0-7216-2921-0.