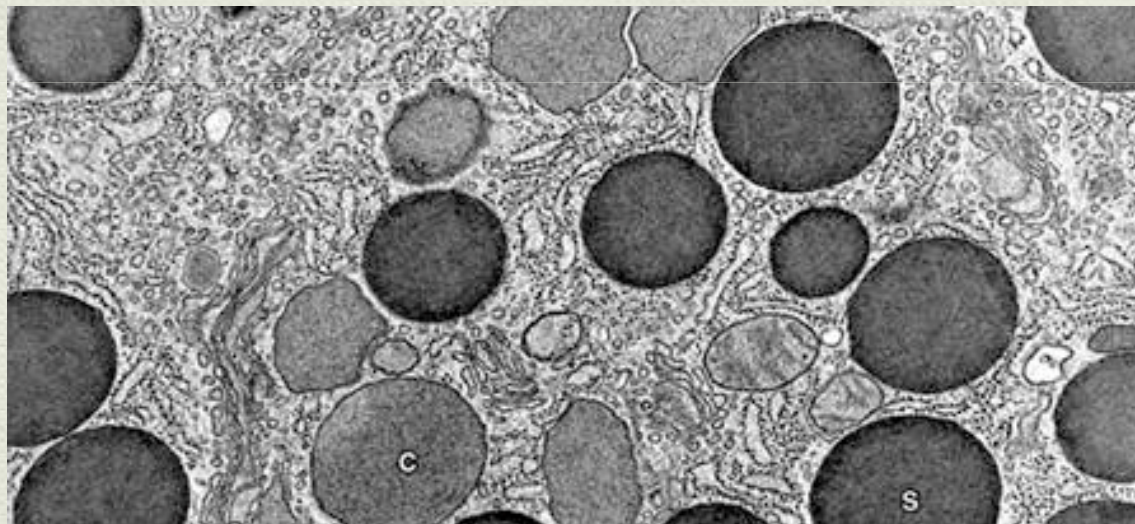
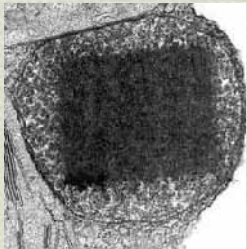
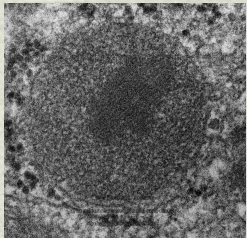
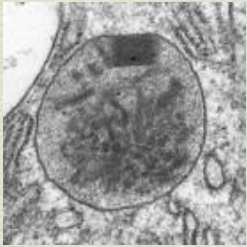


# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS





# OS PEROXISOMAS



- **Organelos vesiculares, envolvidos por membrana**
- **Presentes no citoplasma de todas as células (excepto GV)**
- **Não contêm o seu próprio genoma, mas replicam-se por divisão**
- Os peroxissomas sofrem fusão e fissão, utilizando muitas das proteínas usadas em processos semelhantes na mitocôndria



# BIOGÊNESE DOS PEROXISSOMAS

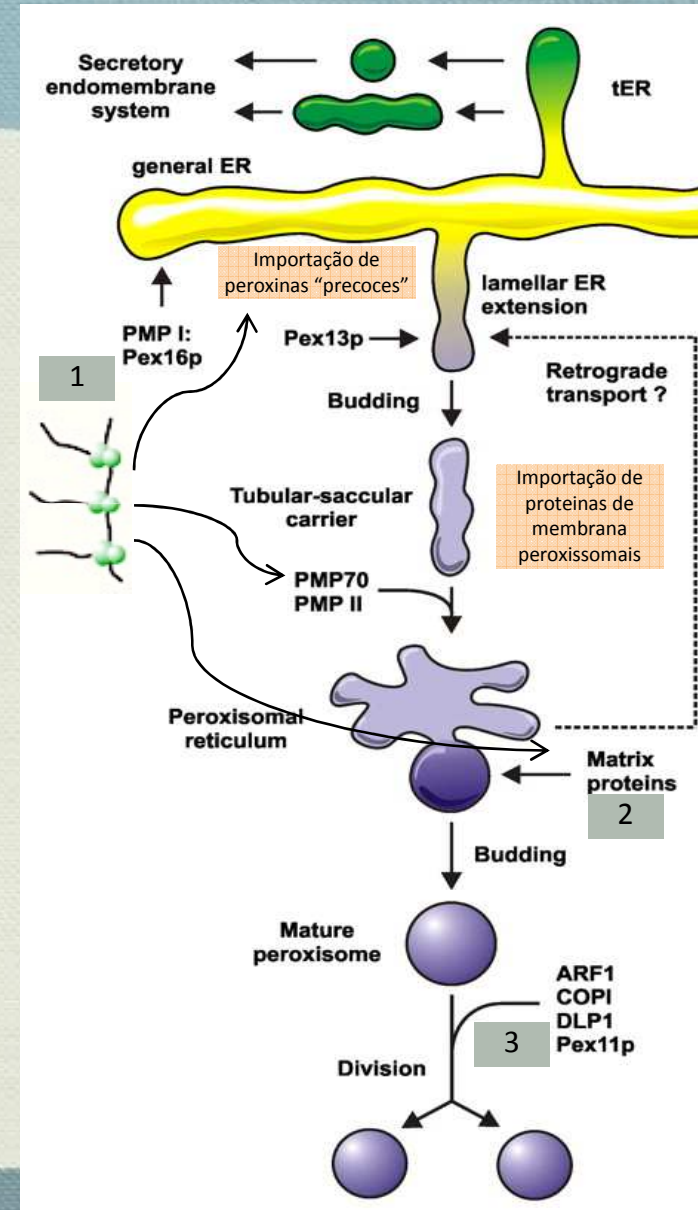
## 3 ETAPAS:

1- Síntese proteica nos ribossomas –  
peroxinas (PEX)

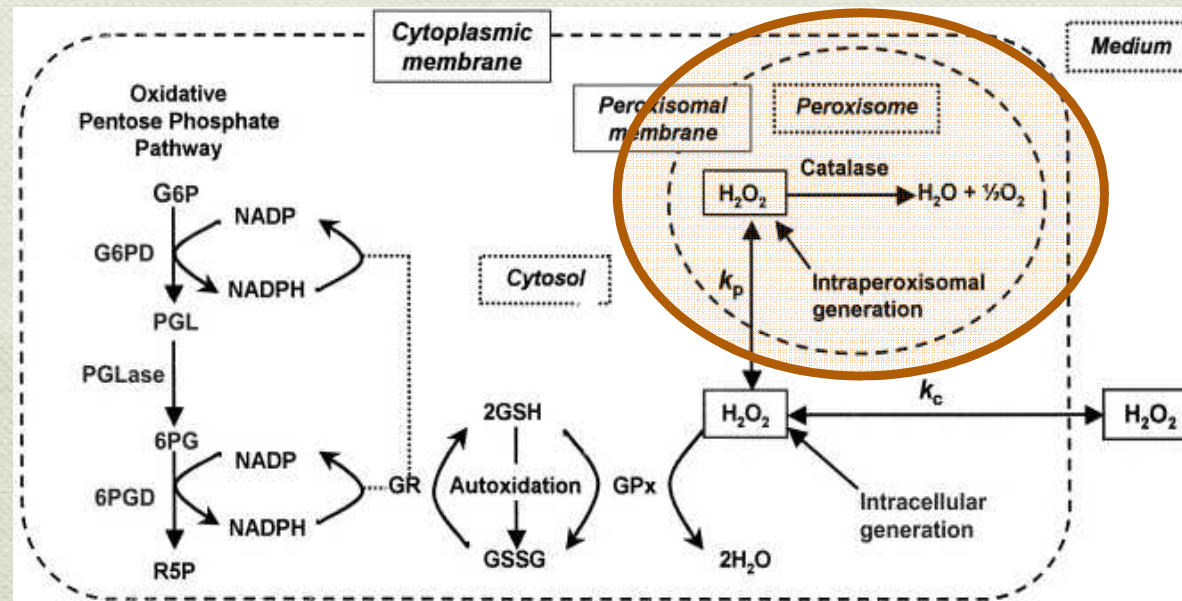
PTS - *Peroxisomal Targeting Signals*

2- Sistema de importação de proteínas da  
matriz do peroxissoma

3- Divisão dos peroxissomas pré-  
existentes



# FUNÇÕES DO PEROXISSOMA

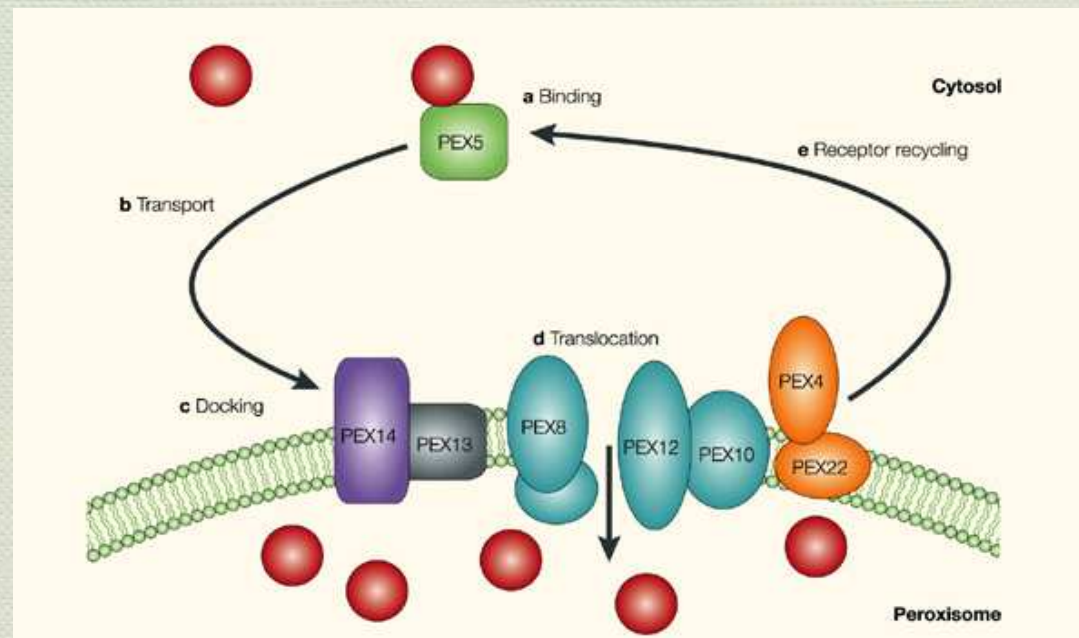


- O peroxissoma contém enzimas directa/ relacionadas com o metabolismo do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é tóxico para organismo por ser uma fonte de radicais livres
- A catalase converte o peróxido de hidrogénio em H<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub>



# FUNÇÕES DO PEROXISSOMA

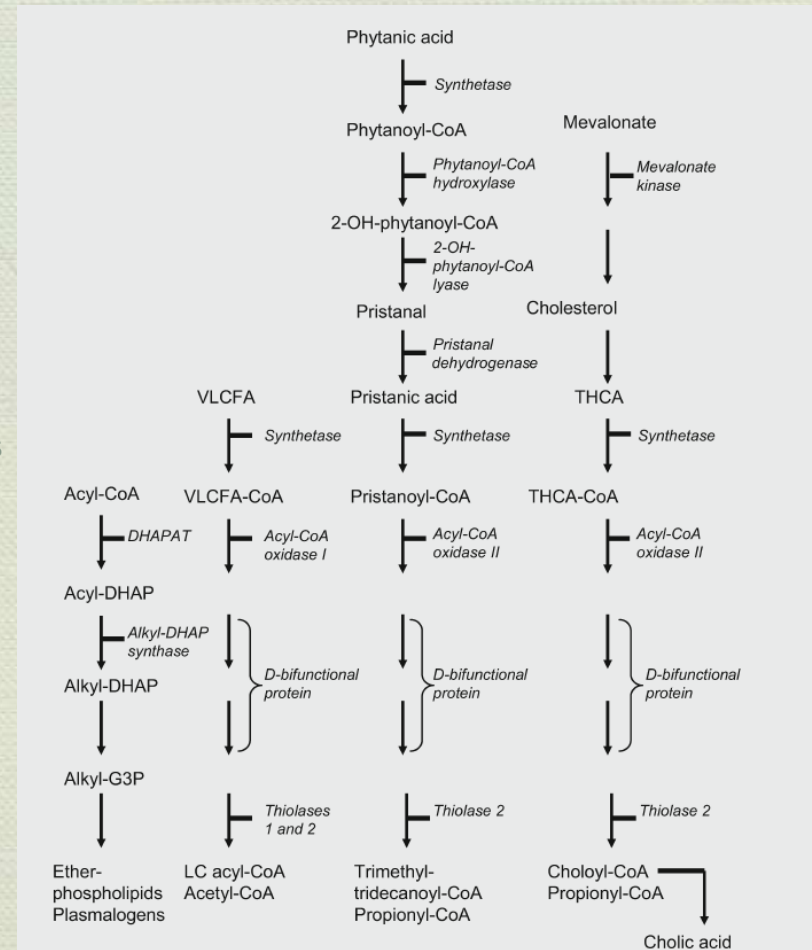
## ■ Degradação de compostos tóxicos



- Os produtos a degradar são marcados pela PEX5 e transportados para o peroxissoma, onde sofrem a acção de oxidases e catalases

# FUNÇÕES DO PEROXISSOMA

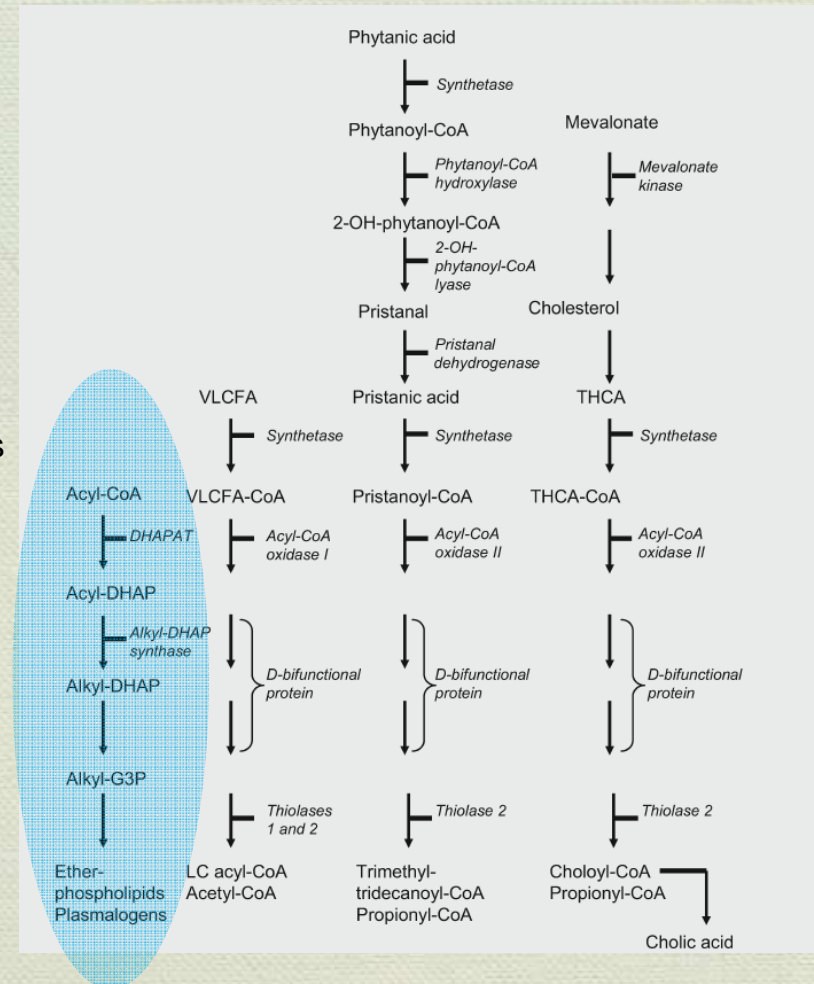
- Uma variedade de substratos são processados pelas reacções oxidativas nos peroxissomas
- Os peroxissomas estão envolvidos principalmente no metabolismo lipídico:
  - Síntese de éteres-fosfolipídeos - plasmalogenios - constituintes de membranas celulares (...mielina)
  - $\beta$ -oxidação dos AGCML
  - Oxidação do ácido fitânico - derivado de clorofila
  - Formação de ácidos biliares a partir do colesterol - via do mevalonato.





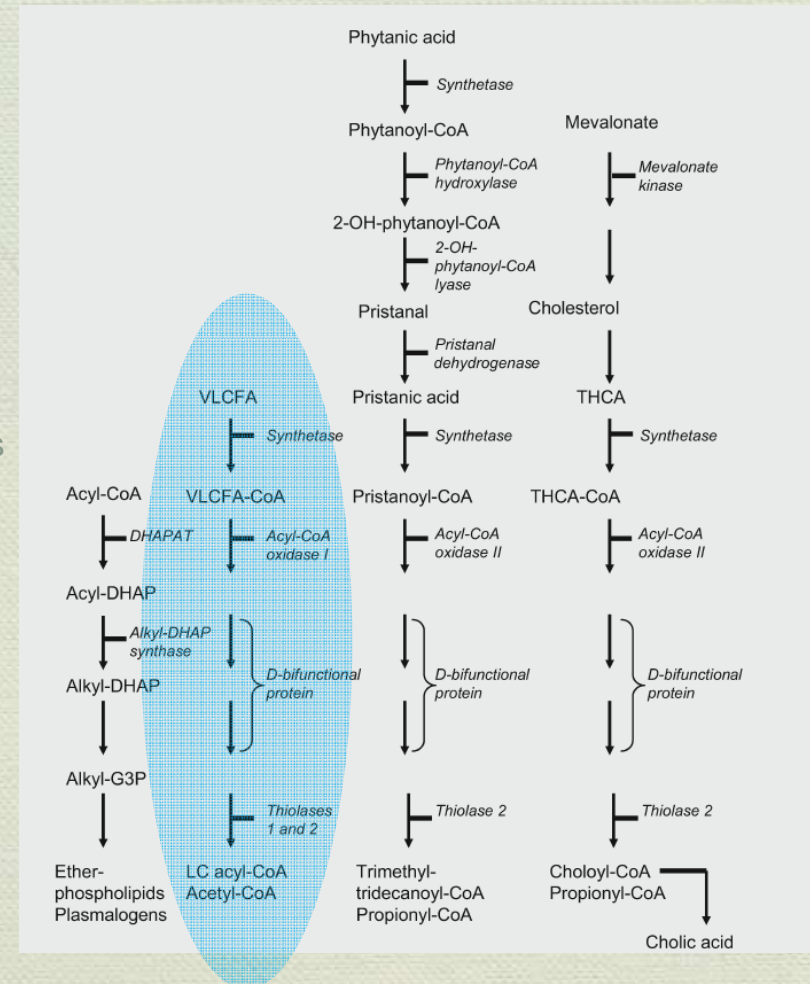
# FUNÇÕES DO PEROXISSOMA

- Uma variedade de substratos são processados pelas reacções oxidativas nos peroxissomas
- Os peroxissomas estão envolvidos principalmente no metabolismo lipídico:
  - Síntese de éteres-fosfolipídeos - plasmalogénios - constituintes de membranas celulares (...mielina)
  - $\beta$ -oxidação dos AGCML
  - Oxidação do ácido fitânico - derivado de clorofila
  - Formação de ácidos biliares a partir do colesterol - através do mevalonato.



# FUNÇÕES DO PEROXISSOMA

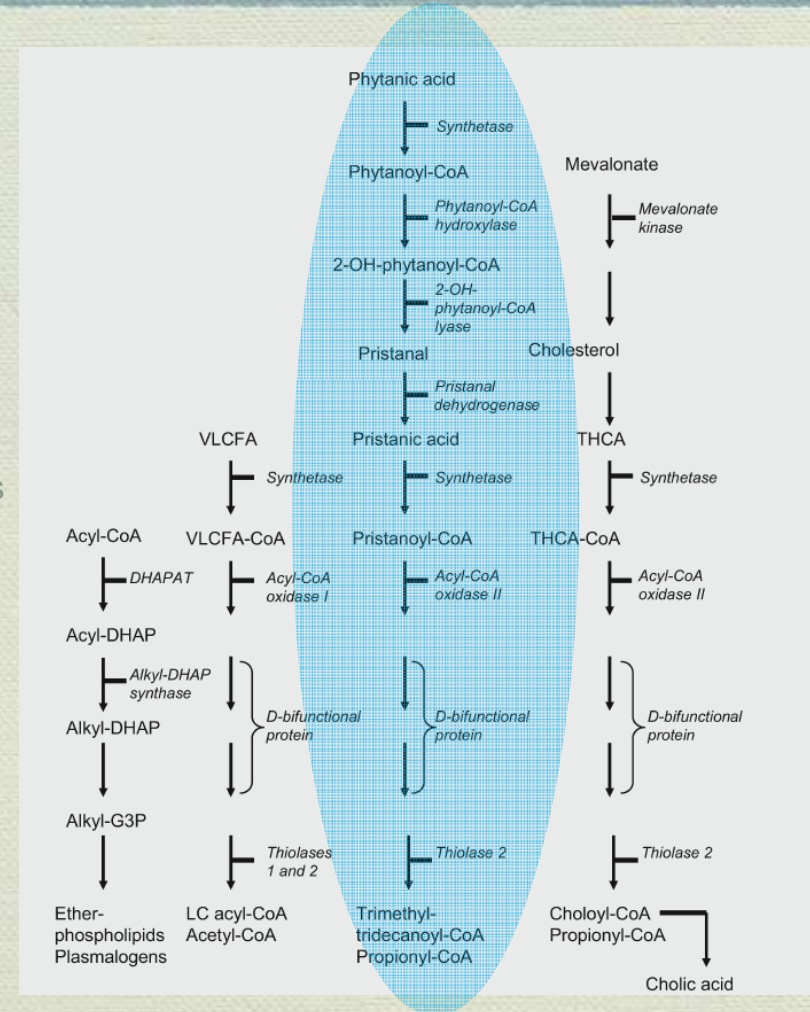
- Uma variedade de substratos são processados pelas reacções oxidativas nos peroxissomas
- Os peroxissomas estão envolvidos principalmente no metabolismo lipídico:
  - Síntese de éteres-fosfolipídeos - plasmalogenios - constituintes de membranas celulares (...mielina)
  - $\beta$ -oxidação dos AGCML
  - Oxidação do ácido fitânico - derivado de clorofila
  - Formação de ácidos biliares a partir do colesterol - através do mevalonato.





# FUNÇÕES DO PEROXISSOMA

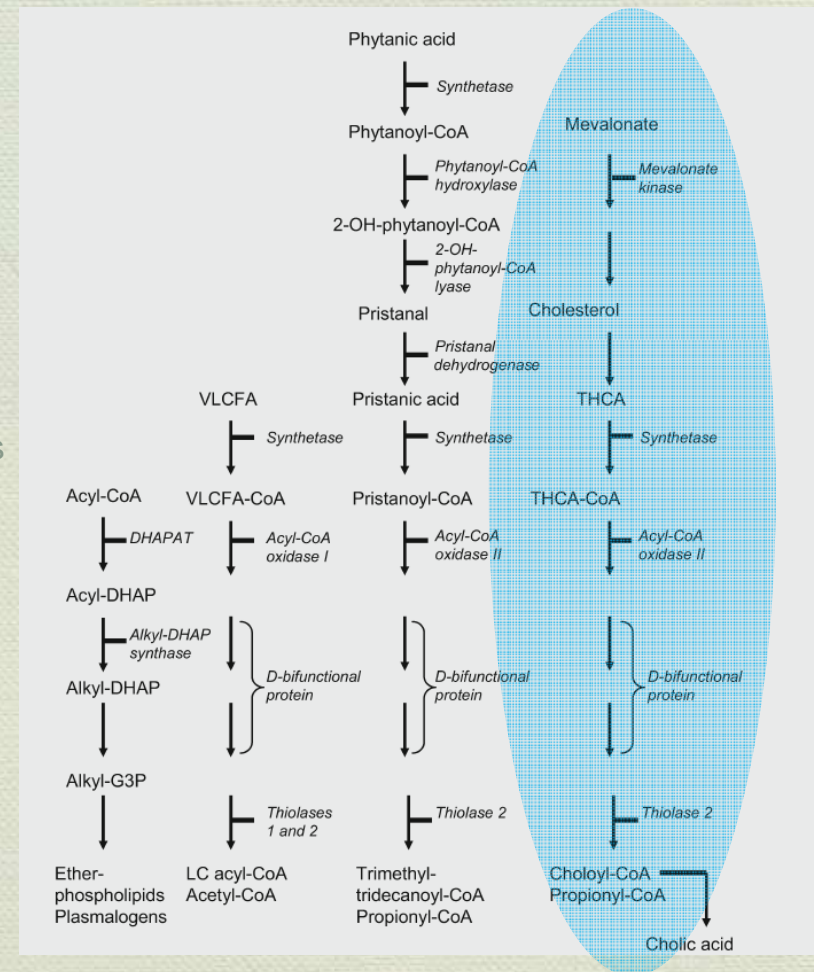
- Uma variedade de substratos são processados pelas reacções oxidativas nos peroxissomas
- Os peroxissomas estão envolvidos principalmente no metabolismo lipídico:
  - Síntese de éteres-fosfolipídeos - plasmalogenios - constituintes de membranas celulares (...mielina)
  - $\beta$ -oxidação dos AGCML
  - Oxidação do ácido fitânico - derivado de clorofila
  - Formação de ácidos biliares a partir do colesterol - através do mevalonato.





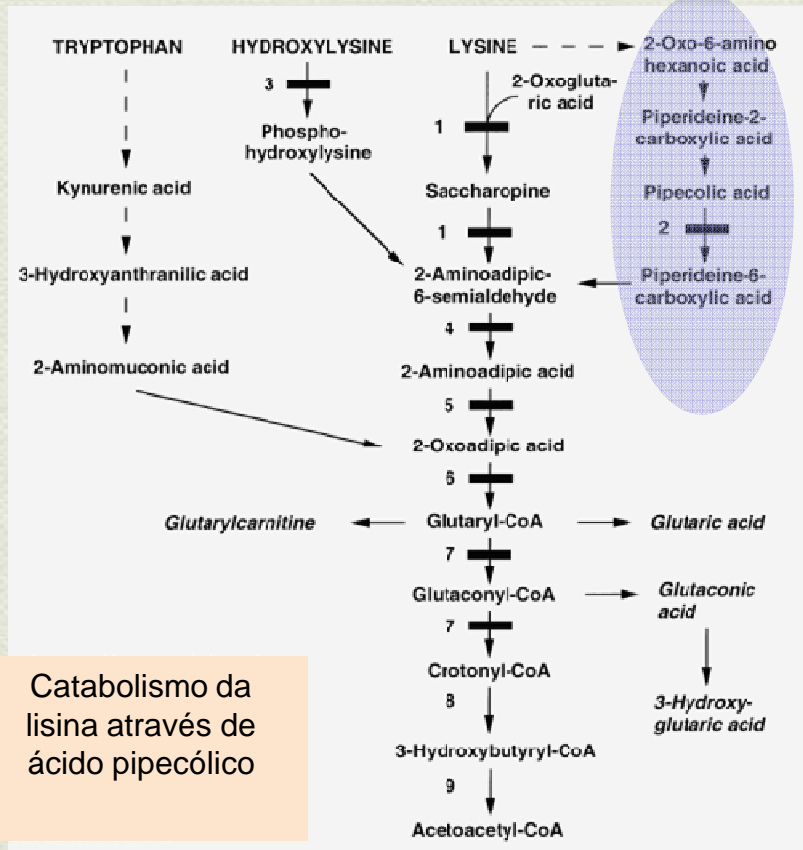
# FUNÇÕES DO PEROXISSOMA

- Uma variedade de substratos são processados pelas reacções oxidativas nos peroxissomas
- Os peroxissomas estão envolvidos principalmente no metabolismo lipídico:
  - Síntese de éteres-fosfolipídeos - plasmalogenios - constituintes de membranas celulares (...mielina)
  - $\beta$ -oxidação dos AGCML
  - Oxidação do ácido fitânico - derivado de clorofila
  - Formação de ácidos biliares a partir do colesterol - através do mevalonato.

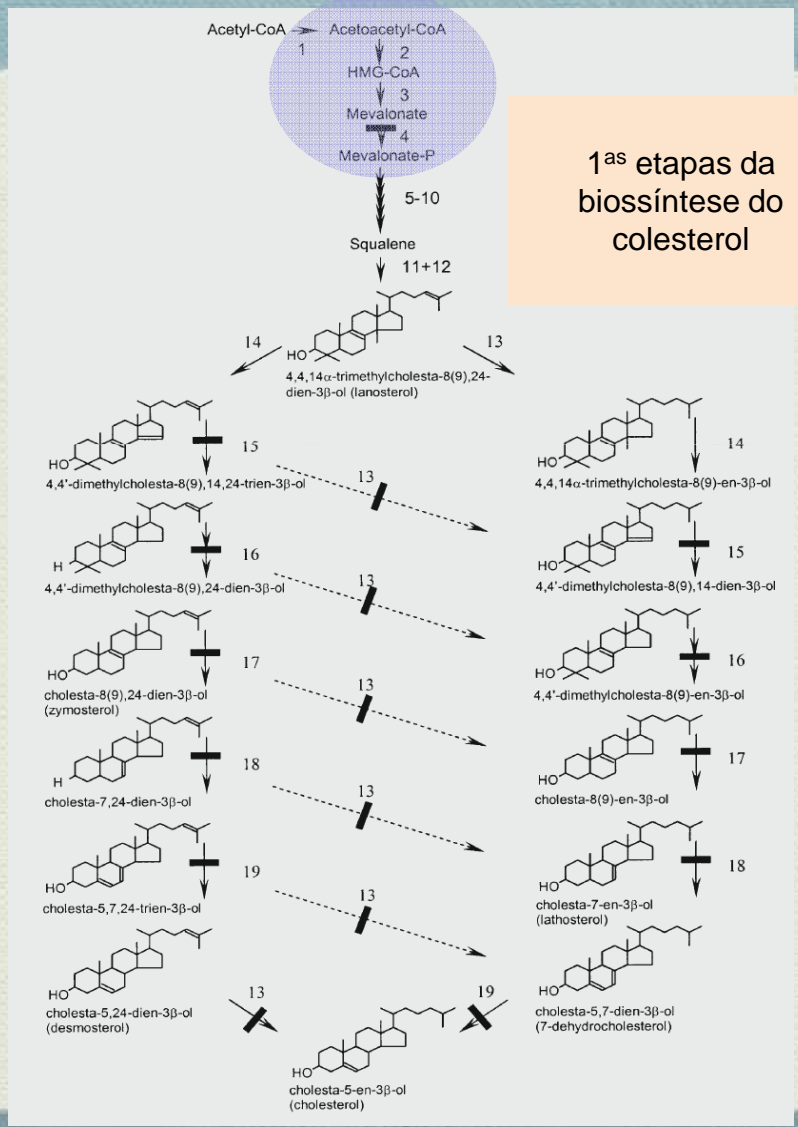




# OUTRAS FUNÇÕES DO PEROXISSOMA



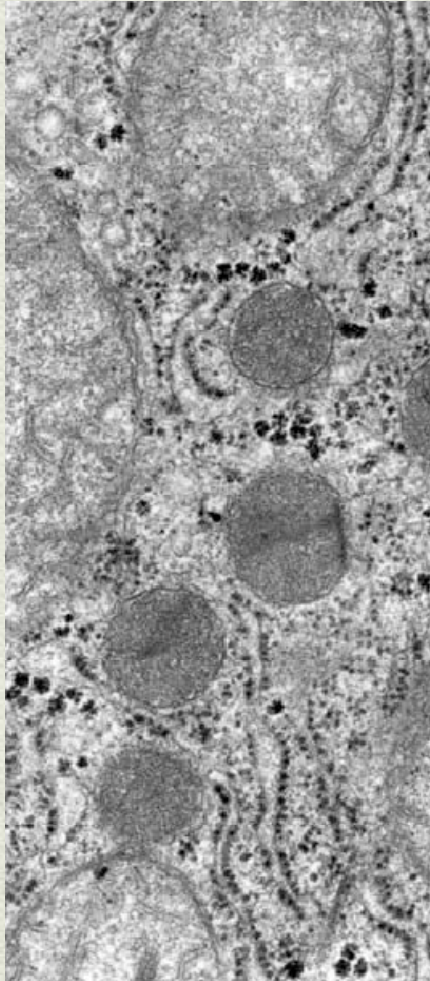
Catabolismo da lisina através de ácido piperólico



1as etapas da biossíntese do colesterol



# FUNÇÕES DO PEROXISSOMA – em suma



## CATABOLISMO:

Oxidação {  
AGCML (Ác Gordos Cadeia Mto Longa)  
Ácido fitânico e pristânico (derivados da clorofila)  
Leucina (via ác. pipecólico e ác. glutárico)  
do  $H_2O_2$  (catalase)

Glioxalato → glicina (alanina-glioxalato aminotransferase)

## ANABOLISMO:

Síntese {  
plasmalogénios (éter-fosfolípidos: mb celulares)  
colesterol e dos ác. biliares (a partir do mevalonato)  
DHA –ácido docosoexaenóico



# $\beta$ -OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GORDOS

- 4 etapas mitocôndria / peroxissoma mas:

## *Especificidade de substrato*

- **Mitocôndria:** AG cadeia curta, média e longa
- **Peroxissoma:** AGCML (C>20), AG ramificados

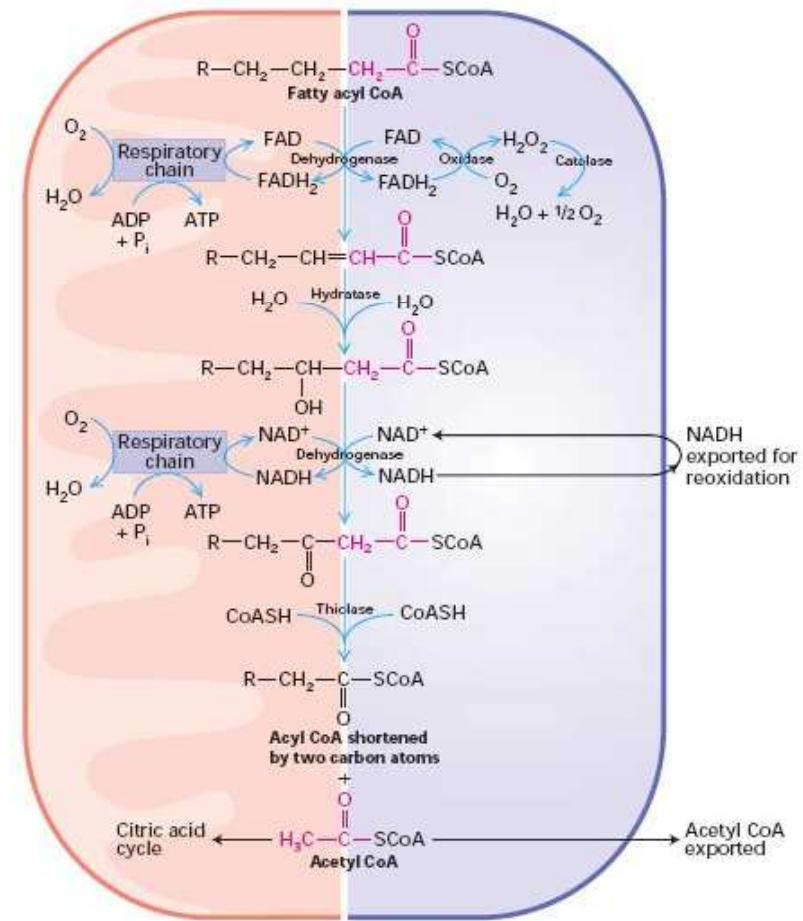
- **Oxidação incompleta no peroxissoma**

conversão dos AG complexos em formas que podem ser posterior/ metabolizados pela mitocôndria.

- **Mitocôndria:** a oxidação dos AG resulta na formação de NADH

- **Peroxissoma:** a oxidação dos AG resulta na formação de NADH e também de  $H_2O_2$  (reduzido pelas peroxidases)

(a) MITOCHONDRIAL OXIDATION (b) PEROXISOMAL OXIDATION

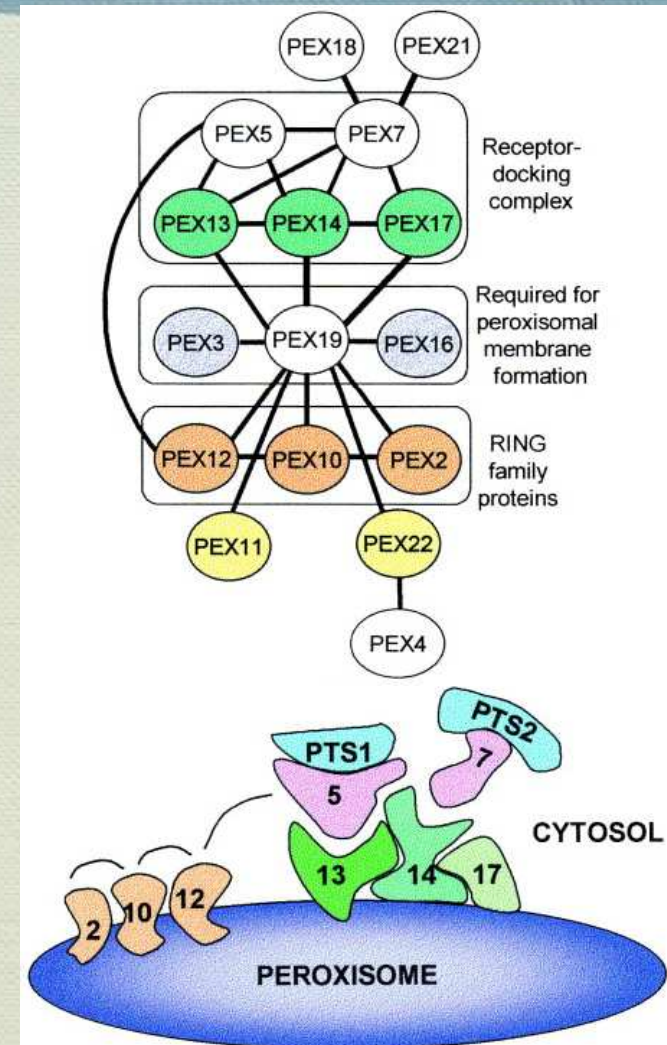




# AS PROTEÍNAS PEX - PEROXINAS

## ■ Funções:

- Biogénese e proliferação dos peroxissomas
- Reconhecimento de proteínas citoplasmáticas a transportar para o peroxissoma
- A perda da função das peroxinas anula a biogénese do peroxissoma causando doenças graves:
  - ◆ Síndrome de Zellweger
  - ◆ Adrenoleucodistrofia neonatal
  - ◆ D<sup>a</sup> de Refsum infantil
  - ◆ Condrodisplasia rizomélica punctata tipo 1





# AS SÍNDROMES

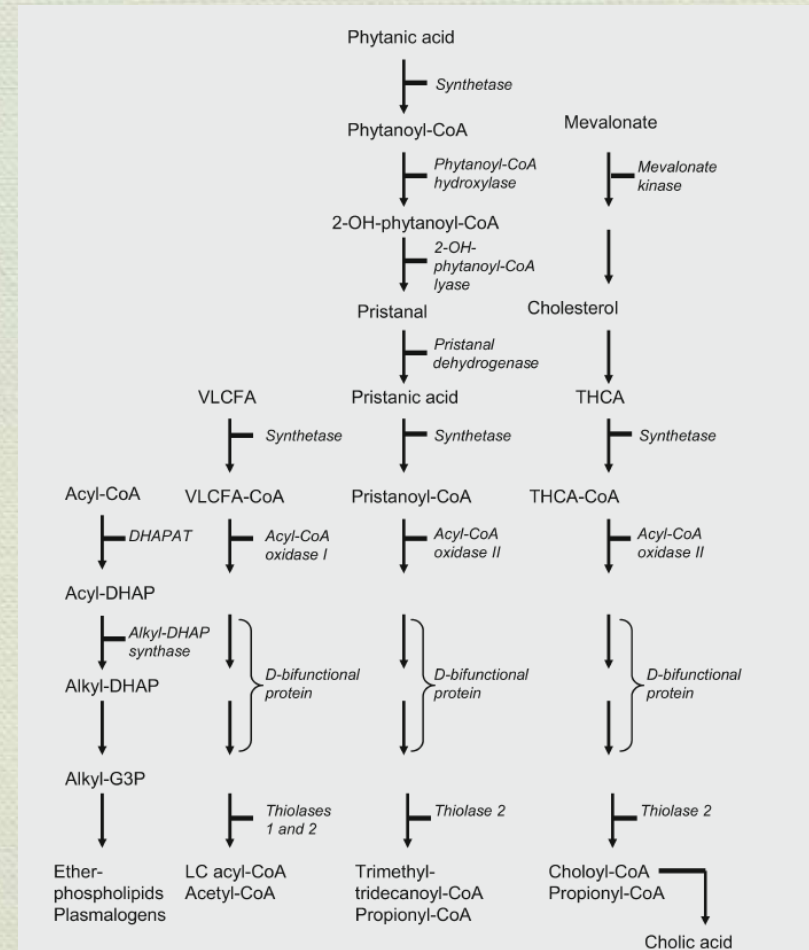




# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS

## ■ Defeitos da biogénese e/ou função do peroxissoma resultam em:

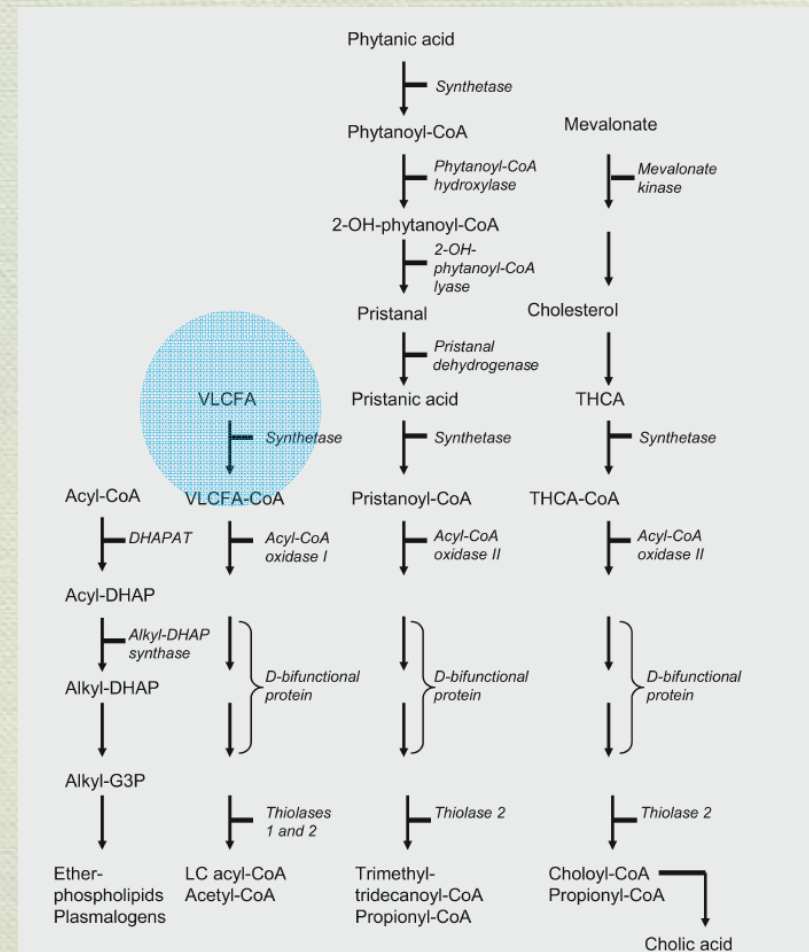
- Acumulo de VLCFA nos ganglios das células neurais em desenvolvimento
- Acumulação de intermediários tóxicos dos ácidos biliares que são hepatotóxicos
- Interrupção da síntese do ácido docosahexaenoico (DHA) e de plasmalógenos dentro da membrana celular



# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS

## ■ Defeitos da biogénese e/ou função do peroxissoma resultam em:

- Acumulação de AGCML, citotóxicos (célula neuronal)
- Acumulação de intermediários tóxicos dos ácidos biliares, que são hepatotóxicos
- Interrupção da síntese do ácido docosahexaenoico (DHA) e de plasmalógenos devido a defeitos da membrana celular

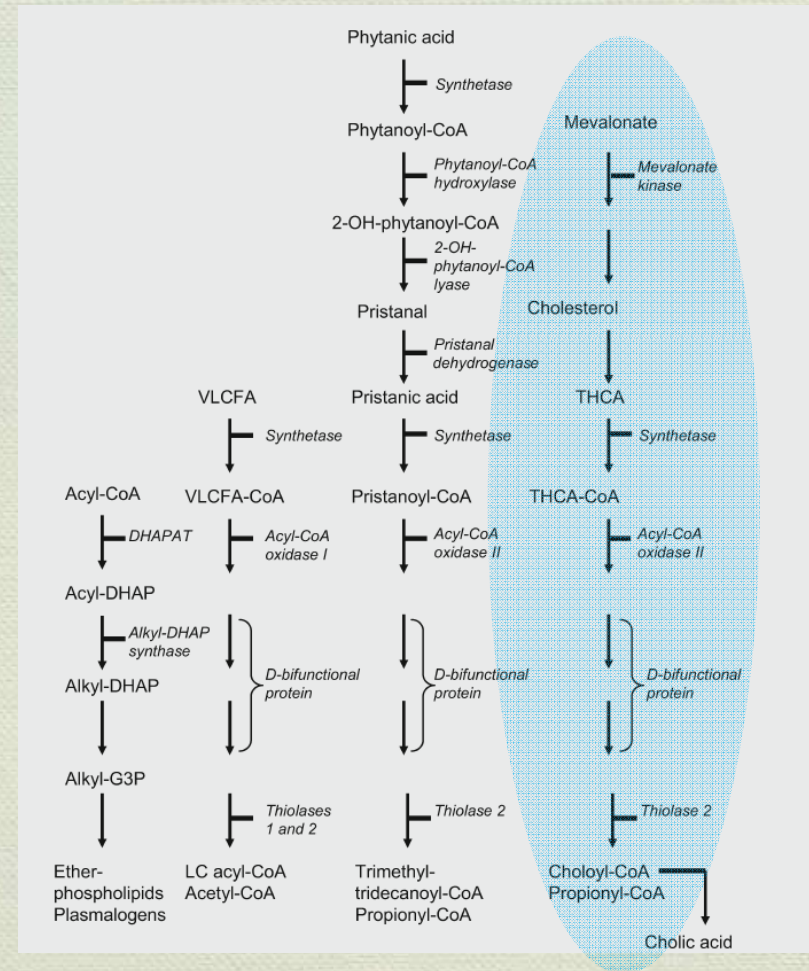




# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS

## ■ Defeitos da biogénese e/ou função do peroxissoma resultam em:

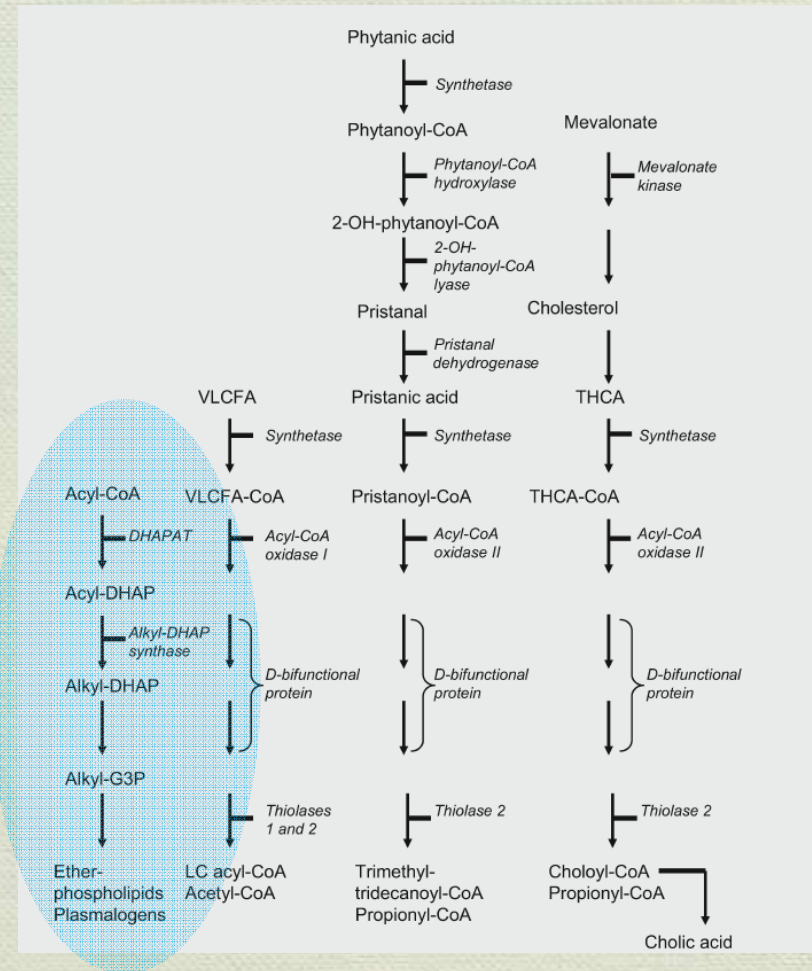
- Acumulação de VLCFA nos ganglios dos neurónios e no tecido adiposo
- Acumulação de intermediários dos ácidos biliares, hepatotóxicos
- Deficiência da síntese do ácido docosahexaenoico (DHA) e de plasmalógenos devido às membranas celulares



# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS

## ■ Defeitos da biogénese e/ou função do peroxissoma resultam em:

- Acumulo de VLCFA que danificam as células neurais em desenvolvimento.
- Acumulação de intermediários tóxicos dos ácidos biliares que são hepatotóxicos.
- Diminuição da síntese do ácido docosahexanóico (DHA) e de plasmalógenos → lesão das membranas celulares.





# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS

1973 - S. cérebro-hepato-renal (Zellweger )



- Hipotonia
- Dismorfismos faciais - Fontanela ↑↑, fronte proeminente, epicanto, cataratas...
- Doença hepática

**Histologia:**

→ Ausência de peroxissomas hepáticos



# DOENÇAS DO PEROXISSOMA

## CLASSIFICAÇÃO - 2 GRUPOS

### 1º GRUPO: DEFEITOS DA BIOGÊNESE 1:50000 NASCIMENTOS

- Síndrome de Zellweger
- Adrenoleucodistrofia neonatal
- D<sup>a</sup> de Refsum Infantil
- Condrodisplasia Rizomélica Puntacta 1



**Espetro Zellweger**

- Mutações num grande número de genes *PEX*, incluindo *PEX* 1,2,3,5,6,10,12,13,14,16,19 e 26
- Mutações no *PEX7* estão associados com RCDP tipo 1, mas não doenças do espectro Zellweger



# DOENÇAS DO PEROXISSOMA

## CLASSIFICAÇÃO - 2 GRUPOS

### 2º GRUPO: DÉFICE ENZIMÁTICO/ DE TRANSPORTADOR ISOLADO

- Adrenoleucodistrofia lig.X
  - Déficit de acil-CoA oxidase
  - Déficit da proteína bifuncional
- ↓
- AGCML ↗**
- Déficit de racemase - *pristânico e ác. biliares* ↗
  - D<sup>a</sup> de Refsum do adulto – *fitânico* ↗
  - Hiperoxalúria tipo I – *glioxilato* ↗
  - Acidúria mevalónica – *colesterol* ↘
  - CDRP 2 e 3 – *plasmalogénios* ↘
  - Acatasémia – *catalase* ↘

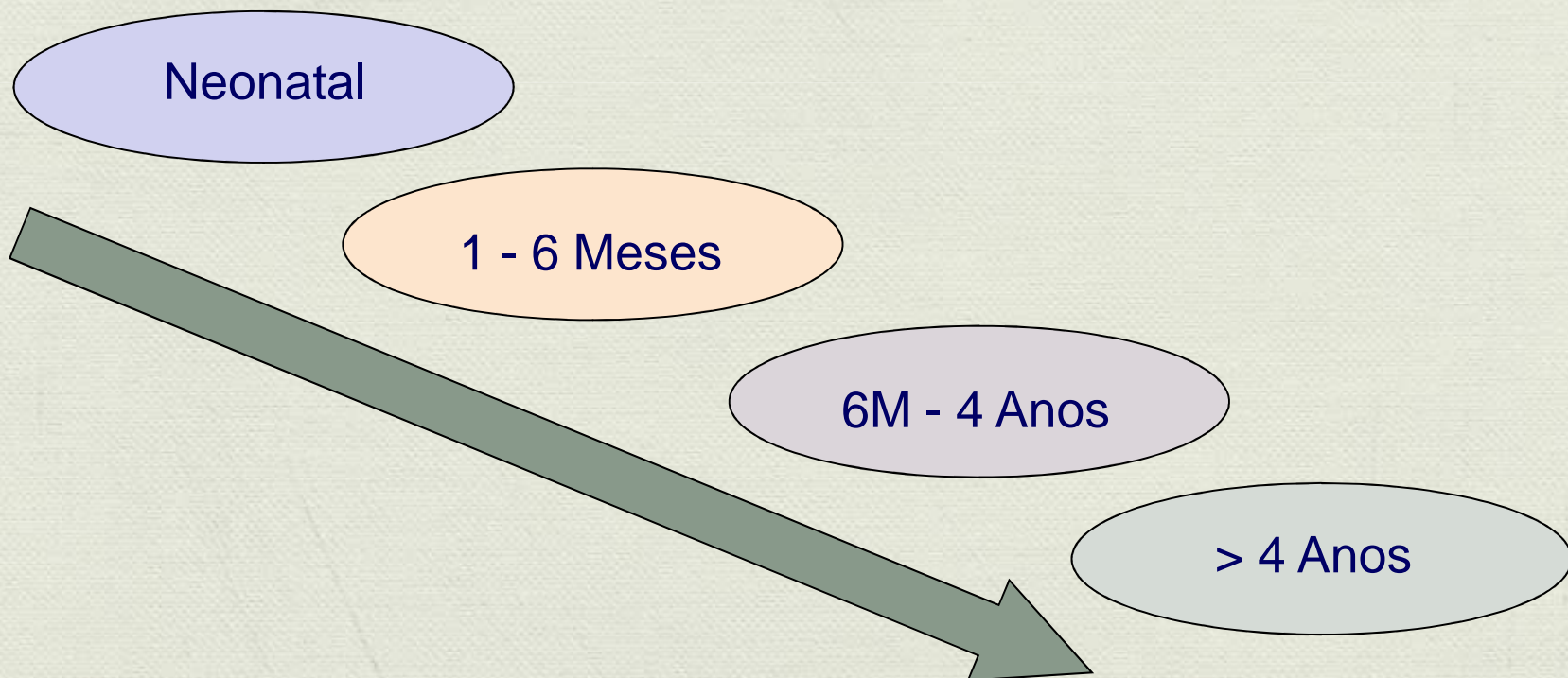
Peroxisomal pathway affected	Peroxisomal disease	Enzyme defect
(1) Ether phospholipid synthesis	• Rhizomelic chondrodysplasia punctata Type 2 (DHAPAT deficiency)	DHAPAT
(2) Peroxisomal beta-oxidation	• Rhizomelic chondrodysplasia punctata Type 3 (alkyl-DHAP synthase)	ADHAPS
	• X-linked adrenoleukodystrophy	ALDP
	• Acyl-CoA oxidase deficiency	ACOX1
	• D-bifunctional protein deficiency	DBP
	• 2-MethylacylCoA racemase deficiency	AMACR
	• Sterol carrier protein X deficiency	SCPx
(3) Peroxisomal alpha-oxidation	• Refsum disease (phytanoyl-CoA hydroxylase deficiency)	PHYH/PAHX
(4) Glyoxylate detoxification	• Hyperoxaluria Type 1	AGT
(5) H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -metabolism	Acatasaemia	CAT [79]



# DOENÇAS DO PEROXISSOMA - CLÍNICA

22 doenças - grande variabilidade fenotípica

Classificação clínica - idade de início (Saudubray- 2010)





# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS - CLÍNICA

## Neonatal

### APRESENTAÇÃO

- Hipotonia
- Hiporreatividade
- Convulsões
- Dismorfismos cranio-faciais
- Alt. esqueléticas (calcif. epifisárias)
- Disfunção hepática (colestase/  
hepatomegalia)
- Cataratas/ retinopatia/ glaucoma
- Surdez

### DIAGNÓSTICOS

- S. Zellweger e variantes
- Adrenoleucodistrofia neonatal
- Condrodisplasia Rizomélica Puntacta I
- Def. de acil-CoA oxidase
- Def. proteína bifuncional
- Def. síntese plasmalogénios
- Acidúria mevalónica



# SÍNDROME DE ZELLWEGER

- **Hipotonia**
- **Dismorfismos típicos**
  - \* ...fontanela ↑↑, fronte proeminente, epicanto, cataratas, Δ pav auriculares
- **Doença hepática**
  - \* hepatomegália; “peroxissomas fantasmas”





# SÍNDROME DE ZELLWEGER





# SÍNDROME DE ZELLWEGER

**RMN cerebral:** alt.migração; atraso na mielinização, leucodistrofia

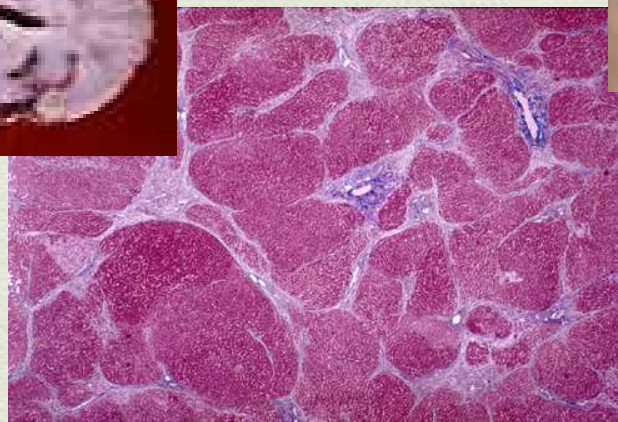
Paquigiria



Depósitos lípidos



Cirrose





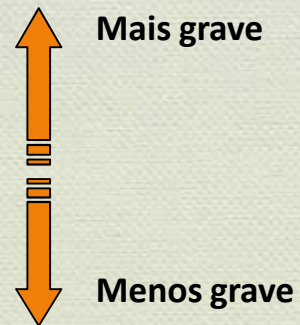
# EXPECTRO DE ZELLWEGER

- A síndrome de Zellweger Clássica é a variante mais grave dos distúrbios da biogénese dos peroxissomas
- O termo “espectro Zellweger” reflecte o *continuum* de doença grave ←→ ligeira

1. Zellweger syndrome

2. Adrenoleucodistrofia neonatal

3. D<sup>a</sup> de Refsum infantile



- Subtipos, descritos antes de sua etiologia peroxissomal ser conhecida
- Sobreposição de fenótipos clínicos, c/ diferentes graus de gravidade; a distinção nem sempre é clara



# ESPECTRO ZELLWEGER



Zellweger Clássico

Adrenoleucodistrofia NN

Refsum infantil

- **Dismorfismo craniofacial**
- **Anomalias esqueléticas:** encurtado extremidades proximais, calcificações puntiformes das epífises
- **SNC:** Encefalopatia, convulsões, neuropatia periférica, anomalias da marcha, hipotonia
- **Alt. oculares:** retinopatia, catarata
- **D<sup>a</sup> hepática:** hiperbilirrubinemia /colestase, hepatomegalia e malabsorção
- **Atraso do crescimento;** malabsorção



# CONDRODISPLASIA RIZOMÉLICA PUNCTATA

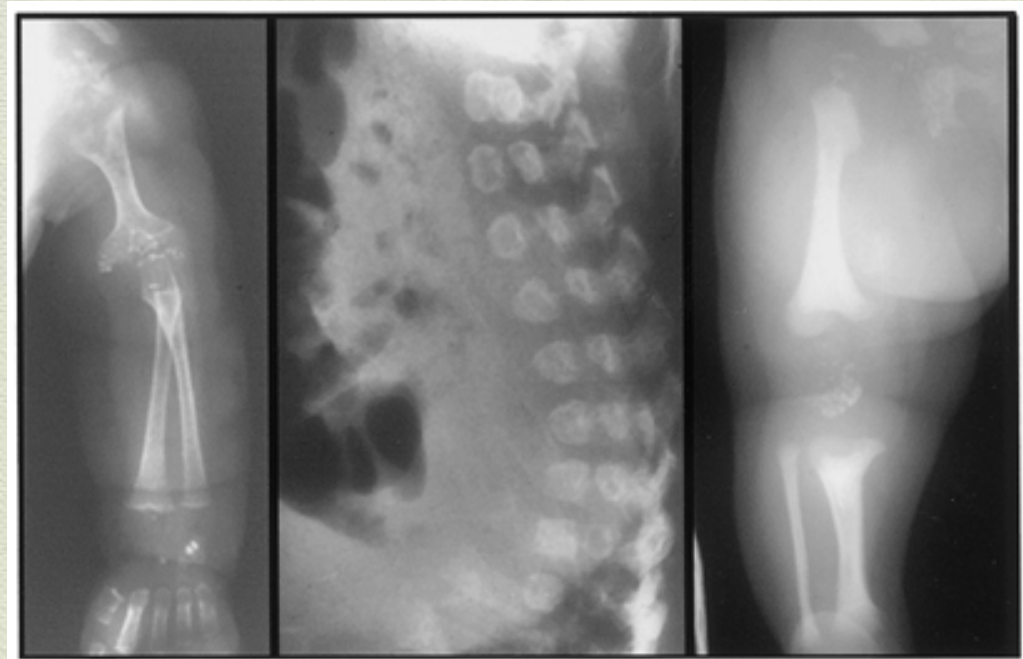
- Dismorfismo facial típico (hipoplasia do 1/3 médio da face, com nariz em sela)
- Encurtamento rizomélico dos membros ++++
- Múltiplas contraturas articulares
- RMN cerebral: atraso na mielinização, atrofia cerebelosa, dilatação ventricular
- Grave atraso de crescimento e psicomotor
- Catarata; ictiose ...





# CONDRODISPLASIA RIZOMÉLICA PUNCTATA

- Calcificações punctiformes de epífises, “fendas” dos corpos vertebrais
- Calcificações puntiformes
- Variabilidade fenotípica



- O fenótipo RCDP é geneticamente heterogéno



# ADRENOLEUCODISTROFIA NEONATAL

- Encefalopatia difusa (hipotonia e convulsões) progressiva
- Coriorretinopatia e displasia nervo óptico
- Surdez neurossensorial
- Neuropatia periférica
- Atraso do crescimento e ADPM



> Substância  
branca e  
suprarrenais

- < afetados do que Zellweger < dismorfismos
- Na maioria dos casos: sinais de insuficiência adrenal (c/ ↑ ACTH)
- Os peroxissomas hepáticos estão ↓



# DÉFICE DA PROTEÍNA BIFUNCIONAL

- É o defeito enzimático isolado da  $\beta$ -oxidação AG peroxissomal mais comum
  - A proteína D-bifuncional ocupa uma posição central na  $\beta$ -oxidação dos AGs peroxissomal
- Manifestações clínicas semelhantes ao Zellweger ou Adrenoleucodistrofia NN



- Envolvimento grave do SNC - hipotonia, convulsões, e neuropatia periférica; sem DPM
- Defeitos de migração neuronal
- D<sup>a</sup> progressiva da substância branca
- Deficiência de vitamina D
- A maioria dos doentes morreram entre os 6 meses e os 2 anos



# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS - CLÍNICA

1-6 meses

## APRESENTAÇÃO

- Hepatomegalia, insuficiência hepática  
c/ ou s/ Icterícia colestática
- Problemas gastrointestinais inespecíficos
- Alt. visuais
- ↓ vitaminas lipossolúveis;  
malabsorção; hipoCLT, hipoLP
- Atraso do crescimento e osteoporose

## DIAGNÓSTICOS

- Formas mais ligeiras do espectro Zellweger e CDRP
- D<sup>a</sup> de Refsum Infantil
- Acidúria mevalónica



# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS - CLÍNICA

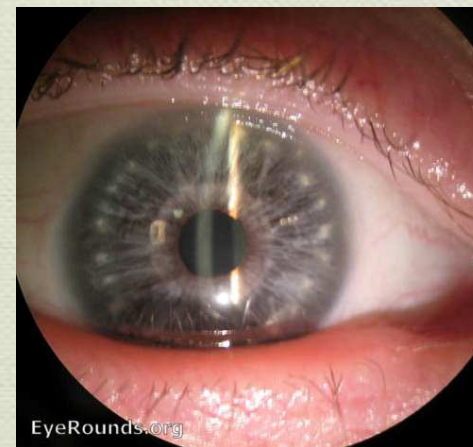
6M-4A

## APRESENTAÇÃO

- Disfunção cognitiva e motora
- Alt. neurológicas
- Surdez neurossensorial
- Má evol. estatura ponderal
- Alt. visuais (retinopatia, catarata, atrofia do nervo óptico, glaucoma e manchas Brushfield)
- Osteoporose / Malabsorção

## DIAGNÓSTICOS

- Formas mais ligeiras do espectro Zellweger e CDRP
- D<sup>a</sup> de Refsum Infantil

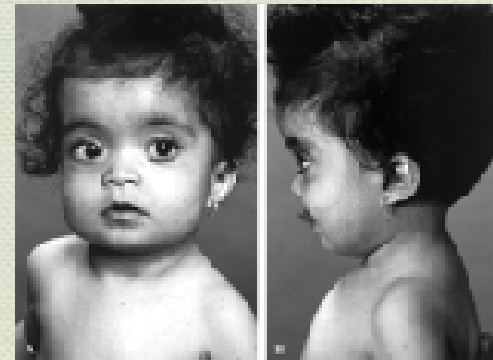




# DOENÇA DE REFSUM INFANTIL

## \* O fenótipo menos grave no grupo das doenças da biogénese peroxissomas

- Início mais tardio dos sintomas iniciais
- Sobrevivência variável.
- Podem ter características do Zellweger ou pouco/nenhum dismorfismo facial
- Desenvolvimento cognitivo e motor é muito variável
- Má progressão estaturoponderal é comum
- A maioria dos pacientes sobrevive à infância, e alguns até atingem a idade adulta.









# DOENÇAS DOS PEROXISSOMAS - CLÍNICA

> 4A

## APRESENTAÇÃO

- Alt. comportamento
- Deterioração cognitiva e motora
- Alt. visuais e auditivas
- Neuropatia periférica

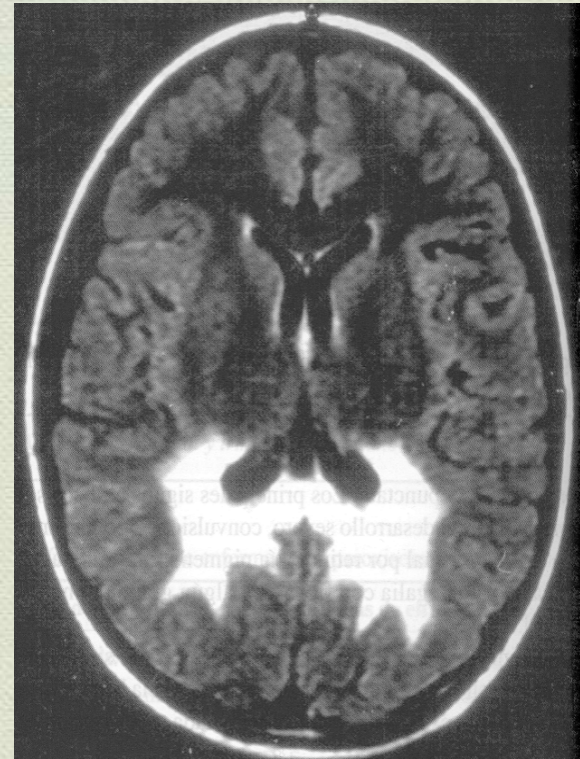
## DIAGNÓSTICOS

- Adrenoleucodistrofia ligada ao X
- D<sup>a</sup> de Refsum Clássica
- Hiperoxalúria 1<sup>a</sup> tipo



# ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X

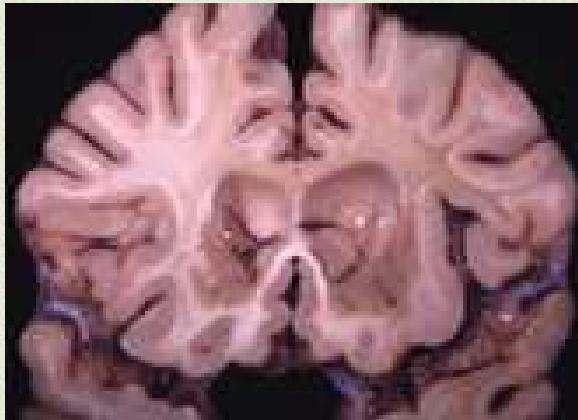
- **Forma cerebral infantil (até 40% das X-ALD)**
  - **Início entre 5 e 12 anos**
  - **Alterações comportamento**
  - **Deterioração intelectual (dific. escolares, ...)**
  - **Alterações da marcha**
  - **Perda de visão, audição**
  - **Convulsões**
    - Estado vegetativo com tetraplegia espástica (sem tratamento)
  - **Hipoglicémia, perda de sódio**
  - **Hiperpigmentação da pele**



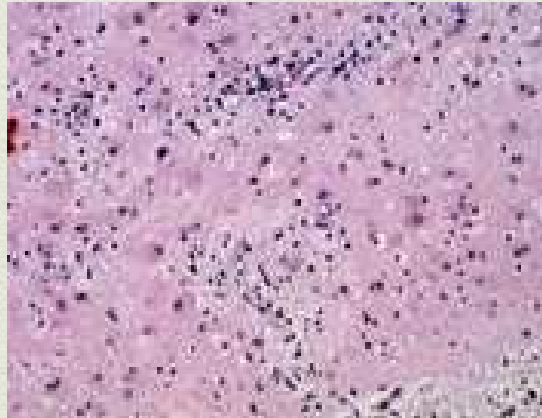
**RMNce:** Lesões desmielinizantes, occipitais, simétricas



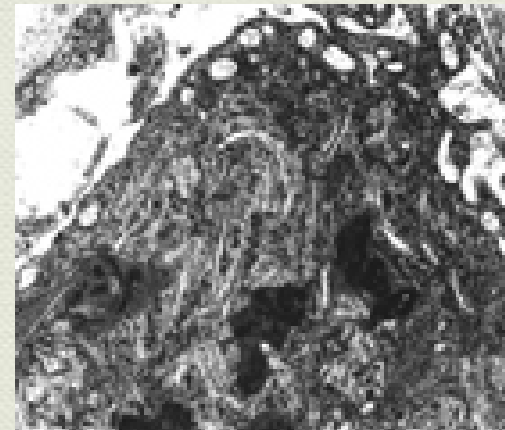
# ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X



desmielinização



gliose e inflamação



depósitos lípidos

**Variabilidade fenotípica ...**



# ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X

## Fenótipos no sexo masculino

Fenótipo	Descrição	Início	Frequência aprox
<b>Cerebral infantil</b>	Declínio neurodegenerativo progressivo, com d <sup>a</sup> da substância branca, convulsões sem tratamento ... estado vegetativo	<b>3–10 anos</b>	<b>~ 40-50 %</b>
<b>Cerebral adolescência</b>	~ infância, progressão mais lenta	<b>11–21 anos</b>	<b>4–7%</b>
<b>Adrenomieloneuropatia (AMN)</b>	Neuropatia progressiva, paraparésia; ~ 40% progridem para envolvimento cerebral	<b>21–37 years</b>	<b>~ 40-50 %</b>
<b>Cerebral adulto</b>	Demência, alt comportamento, progressivo, mas sem fenótipo AMN	<b>Idade adulta</b>	<b>2–5%</b>
<b>Olivo-ponto-cerebelar</b>	Envolvimento cerebral & tronco cerebral	<b>adolescência-idade adulta</b>	<b>1–2%</b>
<b>“D<sup>a</sup> de Addison”</b>	Insuficiência adrenal	<b>&lt; 7.5 anos</b>	<b>até 50% na criança, varia com a idade</b>
<b>Assintomático</b>	Possível: insuf S-R ou fenótipo AMN subclínicos	<b>+ comum em rapazes &lt; 4anos</b>	<b>% de assintomáticos diminue com a idade</b>

Moser, Hugo W.; Smith, Kirby D.; Watkins, Paul A.; Powers, James; Moser, Ann (2004). "X-Linked Adrenoleukodystrophy". In Scriver, C.W.; Beaudet, A.L.; Sly, W.S. et al. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th ed.). New York: McGraw Hill.



# ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X

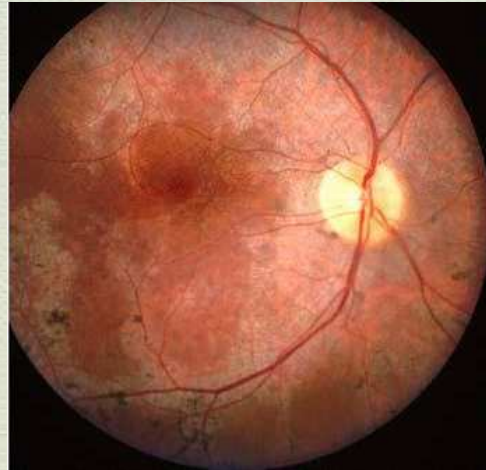
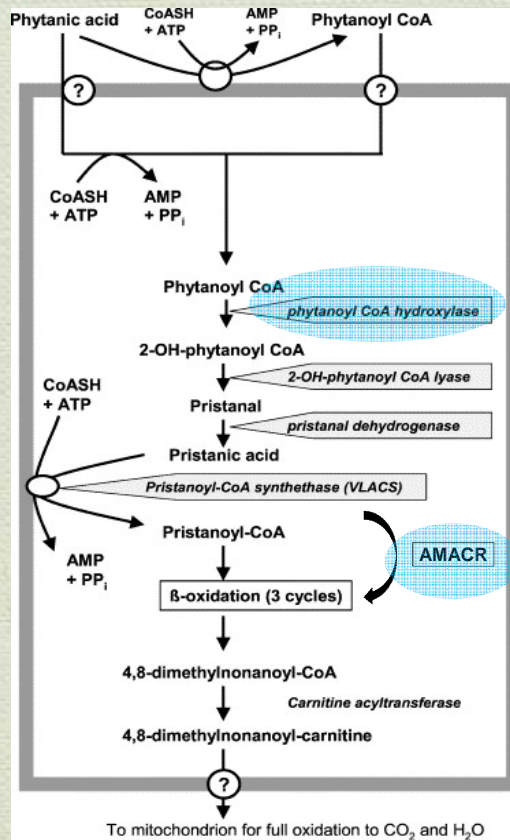
## Fenótipos no sexo feminino

Fenótipo	Descrição	Início	Frequência aprox
Assintomático	Sem doença cerebral nem adrenal	Maioria das mulheres < 30 anos	Diminui com a idade
Mielopatia ligeira	ROTs +++, alt. sensoriais mb inf	Idade adulta	~50% das mulheres > 40 anos
Mieloneuropatia moderada a severa	~ ao fenótipo AMN nos homens, mais ligeiro e início mais tardio	Idade adulta	~15% das mulheres > 40 anos
Envolvimento Cerebral	Demência progressiva	Idade adulta	~2%
Envolvimento adrenal	Insuficiência adrenal primária	Qualquer idade	~1%



# DOENÇA DE REFSUM

✱ Início: Final da infância → 5ª década de vida



## Retinopatia

(deterioração progressiva da visão noturna, ocorrência de retinite pigmentosa e anosmia progressivas)

## Neuropatia periférica (↓FM, ROT)

## Ataxia cerebelosa

↑ proteínas do LCR, cel N

Sem ADPM, disf. hepática, dismorfismo

>> ácido fitânico (plasma)

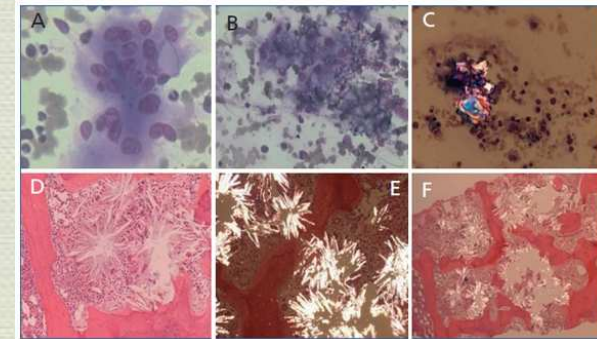
<< fitanol-CoA-hidroxilase (fibroblastos)

Def. racemase (clínica ~Refsum)  
>> Ácido pristânico



# HIPEROXALÚRIA PRIMÁRIA TIPO I

- Défice de alanina: glioxilato aminotransferase (AGT) nos peroxissomas hepáticos → acumulação generalizada de cristais de oxalato de cálcio
- Início: NN – 60 anos
- Litíase renal → IRC progressiva
- Extrarrenal (oxalose): osteoartropatia, cardiomiopatia, arritmias, neuropatia periférica, nódulos cutâneos, livedo reticularis, retinopatia...
- Aumento da excreção urinária de glioxalato, oxalato e glicolato





# DOENÇA DOS PEROXISSOMAS - TRATAMENTO

- **Doença de Refsum** - Dieta de restrição de ácido fitânico
- **Adrenoleucodistrofia ligada ao X** - Tratamento da insuf. adrenal
  - Transplante de medula óssea nos pré-sintomáticos (antes das alt. neurol)
  - Óleo de Lorenzo (ác oleico e erúxico) + dieta ↓ AGCML, clinica/ ineficaz (?)
  - Lovastatina?, clinica/ ineficaz
- **Acidúria Mevalónica** - Corticóides podem reduzir a gravidade das crises
- **Hiperoxalúria 1ª tipo 1** – ingesta água (Inibidores da cristalização do oxalato de cálcio) citrato, piridoxina (10-30% ~dos doentes respondem), litotricia, transplante hepático e/ou hepatorenal
- **Espectro Zellweger** - ? ácido docosahexaenóico (DHA)



# DIAGNÓSTICO

	AGCML	Plasmalogénios	Ácido Fitânico	Ácido Pristânico	DHCA e THCA
Espectro Zellweger	>	<	N - >	N - >	>
CDRP I	N	<	N - >	N	N
X-ALD	>	N	N	N	N
Def. acil-CoA oxidase	>	N	N	N	N
Def. prot. bifuncional	>	N	N - >	N - >	>
D <sup>a</sup> de Refsum adulto	N	N	>	N	N
Def. racemase	N	N	N - >	>	>
CDRP II e III	N	<	N	N	N

AGCML: Plasma, fibroblastos A. Fitânico, A.Pristânico: Plasma  
 DHCA e THCA: Plasma, urina Plasmalogénios: GV



# DIAGNÓSTICO GENÉTICO

## ■ ESPECTRO ZELLWEGER

- Mut. *PEX1* - 70% dos casos
- Mut. *PEX6*, *PEX10*, *PEX12* ou *PEX26* - 20%
- Mut. *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5* *PEX11B* - menos comuns

(Fenótipo correlaciona-se com o efeito da mutação na proteína)

## ■ CONDRODISPLASIA RIZOMÉLICA PUNCTATA

- Mut. *PEX7* - tipo I
- Mut. *GNPAT* - tipo II (glyceronephosphate O-acyltransferase - síntese de éter-fosfolípidos)
- Mut. *AGPS* – tipo III (alkylglycerone phosphate synthase- síntese de éter-fosfolípidos)

## ■ DOENÇA DE REFSUM

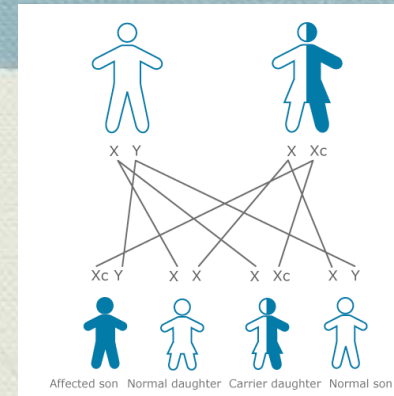
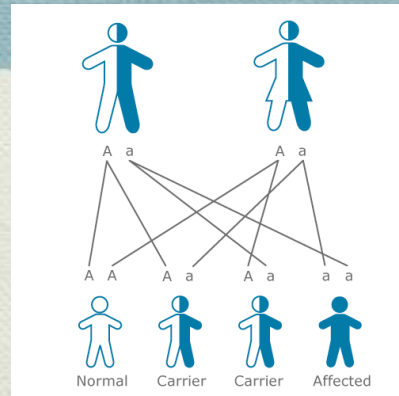
- Mut. *ARD* (Fitanoil-CoA hidroxilase)

## ■ ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X

- Mut. *ABCD1* (transportador de membrana dos AGCML para os peroxissomas)



# ACONSELHAMENTO GENÉTICO



- Todas AR excepto X-ALD

O espectro de Zellweger é herdada de forma autossômica recessiva.

- Teste do portador e DPN é possível se ambos alelos causadores de doenças forem conhecidos.
- O DPN através de testes bioquímicos, também é possível, d k os fibros do caso index manifestem o défice

(Defeitos bioquímicos devem ser confirmados em culturas de fibroblastos do doente, uma vez que os defeitos bioquímicos presentes nos fluidos corporais / fígado podem não ser detectáveis em células cultivadas)



OBRIGADA!



These are the faces of Peroxisomal Biogenesis Disorder.  
**Beautiful. Strong. Courageous. Happy.**