

# Doença dos Peroxisomas

## Caso Clínico

ALICE MACHADO, TERESA GOUVEIA, ISABEL FERREIRA, M. CONCEIÇÃO RENDEIRO

*Serviço de Pediatria  
Hospital de S. Bernardo – Setúbal*

### Resumo

As doenças dos peroxisomas constituem um grupo de doenças metabólicas hereditárias não completamente esclarecidas. A perda de uma ou mais das funções dos peroxisomas traduz-se por quadros clínicos e alterações bioquímicas variáveis dificultando o diagnóstico.

Os autores descrevem o caso de um recém-nascido filho de pais saudáveis, não consanguíneos, com um irmão falecido aos 14 dias de vida. A gravidez e o parto decorreram sem problemas. O recém-nascido apresentava dismorfia craniofacial e hipotonia grave. Os estudos imagiológicos e laboratoriais confirmaram o diagnóstico de síndrome de Zellweger.

O tratamento desta doença ainda não é possível. O diagnóstico é importante para aconselhamento genético.

**Palavras-Chave:** Ácidos gordos de cadeia muito longa; Dismorfia craniofacial; Doenças dos peroxisomas; Hipotonia; Síndrome cerebrohepatorenal; Síndrome de Zellweger.

### Summary

Peroxisomal disorders represent a group of inherited metabolic diseases under investigation. Lost of one or more peroxisomal functions produce variable clinical and biochemical abnormalities making difficult the diagnosis.

Authors describe a case of a newborn with healthy no consanguineous parents and a death brother at the fourteenth day of life. Pregnancy and delivery were uncomplicate. The newborn had craniofacial dysmorphia and severe hypotonia. Imaging and laboratorial studies confirmed Zellweger's syndrome.

Treatment is not possible. Diagnosis is important to genetic counselling.

**Key-Words:** Very long chain fatty acids; Craniofacial dysmorphia; Peroxisomal disorders; Hypotonia; Cerebrohepatorenal syndrome; Zellweger's syndrome.

### Introdução

Os peroxisomas são organelos citoplasmáticos presentes em todas as células dos mamíferos excepto nos eritrócitos. Na espécie humana intervêm em vários processos metabólicos destacando-se a  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) e a biossíntese dos plasmalógenos<sup>(1)</sup>. Defeitos na sua biogénese, ou num ou mais dos seus enzimas, vão produzir quadros

clínicos e alterações bioquímicas variáveis, de gravidade e evolução diferentes. Actualmente são conhecidas 17 doenças, todas de transmissão autossómica recessiva excepto a Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossoma X<sup>(2)</sup>.

A síndrome de Zellweger (SZ) ou síndrome cerebrohepatorenal é o protótipo das doenças da biogénese dos peroxisomas, manifesta-se desde o nascimento e evolui com agravamento progressivo. Na forma clássica o quadro clínico é dominado por dismorfia craniofacial e encefalopatia profunda associadas a patologia renal e hepática<sup>(3)</sup>.

Os autores descrevem o caso de um recém-nascido (RN) com fenotipo sugestivo e alterações bioquímicas que confirmaram a doença.

### Caso Clínico

Um RN de sexo masculino, raça negra, foi internado na Unidade de Cuidados Especiais Neonatais, imediatamente após o nascimento, por síndrome polimalformativa e hipotonia grave. Os pais eram naturais de Cabo Verde, não consanguíneos e saudáveis. Tinha 5 irmãos: 3 saudáveis (2 do primeiro casamento do pai), 1 com cardiopatia congénita e outro com dismorfia craniofacial, hipotonia e convulsões, falecido ao 14.º dia de vida com sépsis. Não eram conhecidas doenças heredofamiliares. A gravidez foi vigiada, a investigação laboratorial para doença do grupo TORCH e VDRL negativa e a amniocentese não revelou alterações. O parto, às 38 semanas de gestação, foi eutócico e o Índice de Apgar atribuído de 6/7/8. O RN apresentava dismorfia craniofacial com fronte proeminente, fontanela anterior alargada, persistência da sutura metópica, hipertelorismo, epicantos, pavilhões auriculares de implantação baixa, micrognatia, criptorquidia bilateral, artrogripose do 3.º e 4.º dedos da mão esquerda, pés *equinovarus* e *metatarsus varus* bilateral. A avaliação neurológica revelou: hipotonia extrema, choro e sucção débeis, abolição dos reflexos arcaicos e osteotendinosos, nistagmo horizontal e palidez do disco óptico. Não foram encontradas outras anomalias (Fig. 1).



FIG. 1 – Síndrome de Zellweger Recém-nascido com dismorfia craniofacial e hipotonia.

Da investigação efectuada salientamos: gasimetria, hemograma, ionograma sérico, função hepática, renal e exame da urina tipo II normais, pesquisa de substâncias reductoras na urina negativa, teleradiografia do tórax e electrocardiograma sem alterações. Na ecografia transfontanelar foi observado quisto porencefálico à esquerda e na ecografia renal quistos corticais bilaterais. O electroencefalograma mostrou alterações difusas da electrogénese e a tomografia cranioencefálica discreta hipodensidade da substância branca com provável atrofia

sub-cortical frontal. Atendendo ao quadro clínico e aos resultados dos exames colocou-se a hipótese de SZ. O aumento dos AGCML e ácido fitânico plasmáticos e a diminuição da actividade da dihidroxiacetonafofostato aciltransferase dos fibroblastos obtidos por biópsia cutânea confirmaram o diagnóstico (Quadro I).

QUADRO I  
Resultados dos estudos bioquímicos e enzimáticos

	doente	normal
C26:0 µg/ml*	5,013	0,37-0,79
C26:1 µg/ml*	3,204	ND ♦
C24:0/C22:0*	2,212	0,53-0,87
C26:0/C22:0*	0,571	0,007-0,023
Ác. fitânico µg/ml**	3,069	0,9-2,9
Activ. DHAP-AT fibroblastos***	0,531	2,5-7,8

\* Ácidos gordos de cadeia muito longa (plasma)

\*\* Dependente da idade

\*\*\* Actividade da dihidroxiacetonafofostato aciltransferase dos fibroblastos (nmol/2h/mg proteína)

♦ Não detectado

Durante o internamento manteve hipotonia e sucção débil necessitando ser alimentado por sonda nasogástrica, teve má progressão estaturoponderal, registou-se aumento progressivo do fígado com alteração simultânea da função hepática, iniciou convulsões ao 6.º dia de vida e faleceu aos 4 meses com intercorrência respiratória.

### Discussão

Nos últimos anos tem sido descrito um número crescente de doenças dos peroxisomas<sup>(4)</sup>. Em Portugal foram detectadas 64 crianças sendo, a maioria, das regiões norte e centro do país<sup>(5, 6)</sup>.

A criança que descrevemos apresentava uma síndrome polimalformativa. A hipotonia associada a dismorfia craniofacial, segundo os critérios estabelecidos por Monnens e Heymans<sup>(7)</sup>, são suficientes para se investigar a possibilidade de doença dos peroxisomas. A ecografia abdominal revelou quistos no córtex renal bilaterais colocando-se a hipótese de SZ ou suas variantes<sup>(8)</sup>. Os estudos bioquímicos e enzimáticos (Quadro II) e a evolução clínica confirmaram o diagnóstico de SZ<sup>(2, 4, 10)</sup>. Um aspecto que consideramos importante neste caso é o falecimento de um irmão, fenotipicamente semelhante, no período neonatal. Dado que as doenças dos peroxisomas são hereditárias, poderemos especular que, provavelmente, se tratava da mesma doença. Apesar dos avanços recentes

no conhecimento destas doenças e de alguns ensaios terapêuticos com resultados promissores, utilizando suplementação dietética com ácido docosahexaenóico, ainda não existe tratamento curativo para o SZ<sup>(9)</sup>. O diagnóstico pré-natal é possível através de estudos bioquímicos e enzimáticos dos amniócitos e fibroblastos das vilosidades coriônicas<sup>(4, 10)</sup>. No caso apresentado foi efectuada amniocentese mas, dado não haver diagnóstico definitivo do irmão falecido, não se fizeram estudos dirigidos para as doenças dos peroxisomas.

**QUADRO II**  
Alterações bioquímicas da SZ e suas variantes comparadas com os resultados do doente

Estudos	SZ	SZ like	Pseudo Zell.	Doente
AGCML*	↑	↑	↑	↑
Ác. fitânico	↑	N	N	↑
DHAP-AT**	↓	↓	N	↓

Adaptado de (4)

\* Ácidos gordos de cadeia muito longa

\*\* Actividade da dihidroxiacetona fosfato aciltransferase dos fibroblastos

### Conclusão

Num RN com síndrome polimalformativa é importante uma investigação exaustiva até que se chegue a um diagnóstico definitivo. Só assim se poderá fazer aconselhamento genético e vigilância adequada de uma futura gravidez, limitando a ocorrência de situações irreversíveis, sempre traumatizantes para os pais e profissionais de saúde. É portanto obrigatória a articulação de Serviços de diferentes competências.

### Agradecimentos

Às Sras. Dras. Maria de Jesus Feijó (Serviço de Genética Médica do Hospital Egas Moniz) e Dulce Quelhas (Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães) a colaboração prestada no estudo desta criança.

### BIBLIOGRAFIA

- Lazarow PB. The role of peroxisomas in mammalian cellular metabolism. *J Inher Metab Dis* 1987; 10 (Supl 1): 11-22.
- Fournier B, Smeitink JAM, Dorland L et al. Peroxisomal disorders: a review. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 470-86.
- Wanders RJA, Barth PG, Schutgens RBH, Tager JM. Clinical and biochemical characteristics of peroxisomal disorders: an update. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (Supl 1): S44-S48.
- Wanders BJA, Roermud CWT, Schutgens RBH et al. The inborn errors of peroxisomal  $\beta$ -oxidation: a review. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 4-36.
- Quelhas D, Guedes M, Jorge P, Campos A, Nogueira A. Doenças de biogénese dos peroxisomas: análise de 6 casos. *Rev Port Pediatr* 1994; 25: 10-5.
- Quelhas D, Jorge P, Ferreira R et al. Doenças do peroxisomas na população portuguesa. Poster apresentado nas XXX Jornadas Luso-Espanholas de Genética Médica. Abstrat (P47) in: Pharmacia Biotech ed. Livro de Comunicações. Lisboa, Setembro de 1995.
- Monnens L, Heymans H. Peroxisomal disorders: Clinical Characterization. *J Inher Metab Dis* 1987; 10 (Supl 1): 23-32.
- Largillière C. Manifestations rénales dans le syndrome de Zellweger et affections apparentées. *Arch Pediatr* 1994; 1: 416.
- Martinez M. Polyunsaturated fatty acids in the developing human brain, erythrocytes and plasma in peroxisomal disease: therapeutic implications. *J Inher Metab Dis* 1995; 18 (Supl 1): 61-75.
- Schutgens RBH, Wanders RJA, Heymans HSA et al. Zellweger syndrome: Biochemical procedures in diagnosis, prevention and treatment. *J Inher Metab Dis* 1987; 10 (Supl 1): 33-45.

Correspondência: Alice Machado  
Serviço de Pediatria  
Hospital de S. Bernardo  
2900 Setúbal