

Síndrome de Zellweger

ARMANDA RAÍNHO, HELENA MOREIRA, REGO SAMPAIO, SÁ MENEZES, DULCE QUELHAS

Serviço de Pediatria – Hospital S. Marcos – Braga

Resumo

Os autores apresentam o caso de um recém-nascido do sexo masculino com hipotonia severa, sucção débil, convulsões, facies dismórfico e hepatomegalia. Estudos subsequentes revelaram, leucodistrofia, disfunção hepática, aumento dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) e diminuição da actividade enzimática da dihidroxiacetona fosfato-aciltransferase (DHAP-AT) nos fibroblastos. Os resultados laboratoriais e a evolução clínica apoiam o diagnóstico de Síndrome de Zellweger.

Palavras-chave: Síndrome de Zellweger, Síndrome Cerebrohepatorenal, Doença dos Peroxissomas

Summary

The authors present a case report of a new-born baby showing severe hypotonia, weakness, poor sucking, seizures, dysmorphic features and enlargement of the liver. Subsequent studies revealed: cerebral leukodystrophy, impaired liver function, increased level of very long chain fatty acids and decrease of the enzymatic activity in fibroblasts. The laboratory findings and the clinical evolution supported the diagnosis of Zellweger Syndrome.

Key-words: Zellweger Syndrome, Cerebrohepatorenal Syndrome, Peroxisomal Disorders

Introdução

O Síndrome de Zellweger (S.Z.) (McKusick 214100) é uma doença da biogénese dos peroxissomas na qual há ausência ou marcada redução no número de peroxissomas funcionantes das células dos tecidos orgânicos, nomeadamente fígado, cérebro, fibroblastos ou vilosidades coriônicas ^(1, 2, 3). Esta anomalia, patognomónica destas situações, leva a perda de múltiplas funções dos peroxissomas, tais como a β -oxidação dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCFA), a biossíntese dos plasmalógenos e a síntese dos ácidos biliares ^(1, 2, 3).

Estudos recentes revelam que a maioria das enzimas peroxissómicas são sintetizadas nos polirribossomas e posteriormente são transportadas até aos peroxissomas. Parece ser uma anomalia no mecanismo de «importação» destas enzimas, a responsável pelas alterações observadas ^(1, 2, 4).

As doenças dos peroxissomas têm uma grande variabilidade de clínica e de formas de apresentação, sendo o S.Z. a sua expressão mais grave ⁽²⁾. Classificam-se em 3 grandes grupos ^(1, 2, 5, 6):

Grupo 1: os peroxissomas funcionantes estão ausentes ou reduzidos em número em todas as células (p. ex., S.Z., Forma Infantil da doença de Refsum) ⁽⁷⁾;

Grupo 2: a estrutura peroxissómica é quase normal mas há múltiplas deficiências das enzimas dos peroxissomas (p.x., condrodysplasia rizomélica *punctata*) ⁽⁵⁾;

Grupo 3: deficiência na função de uma só enzima peroxissómica, tendo os organelos estrutura normal (p. ex., adrenoleucodistrofia ligada ao X).

A incidência do S.Z. está estimada em cerca de 1:50.000 nados-vivos ⁽²⁾, tem transmissão autossómica recessiva e caracteriza-se, na sua forma «clássica», por disfunção neurológica, dismorfia crânio-facial, alterações na função hepática, manifestações oculares, calcificações da patela e quistos renais ^(1, 2). A maioria dos doentes portadores de S.Z. falecem nos primeiros meses de vida ^(1, 2, 7).

Caso Clínico

L.M.G.A., sexo masculino, caucasiano, natural e residente em Braga. Segundo filho de pais jovens, não consanguíneos, com uma irmã saudável. Sem antecedentes familiares de abortos ou de crianças falecidas inexplicavelmente no período neonatal. Gestação vigiada, de termo, sem intercorrências. Parto distócico: cesariana por apresentação pélvica. Somatometria no percentil 5 para a idade gestacional. Asfixia moderada com Apgar de 4 ao 1.º minuto e 8 ao 5.º minuto. Apresentava choro fraco e sucção débil. Ao exame físico era de realçar: hipotonia severa com hiporeflexia e reflexo de Moro deprimido, dismorfia craniofacial (fronte proeminente, achatamento do occipital, fen-

das palpebrais estreitas, opacificação das córneas, epicanto, achatamento do nariz, malrotação e deformidade dos pavilhões auriculares, micrognatia e hipertelorismo), alargamento das suturas (fontanela anterior com 4 x 4 cm), hepatomegalia (4 cm abaixo do rebordo costal direito, na linha médio-clavicular) e criptorquidia. Rins e baço não palpáveis. O restante exame físico não apresentava alterações significativas. (figura 1)



FIG. 1 – Criança com 2 meses de idade, apresentando hipotonia marcada, os aspectos dismórficos referidos no texto e desnutrição severa.

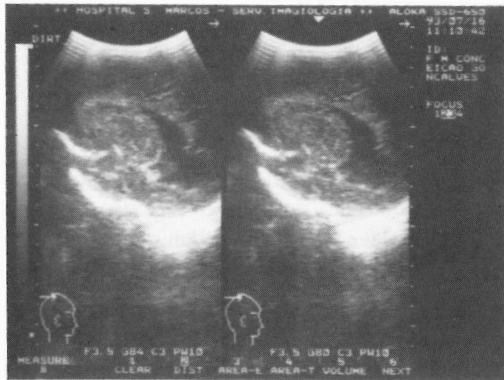
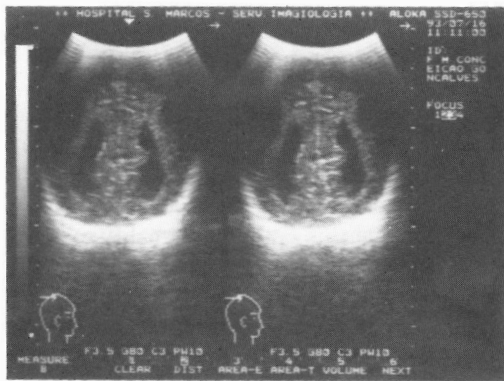


FIG. 2 – Ecografia transfontanelar nos planos sagital e coronal, mostra alargamento dos cornos posteriores dos ventrículos laterais (colpocefalia).

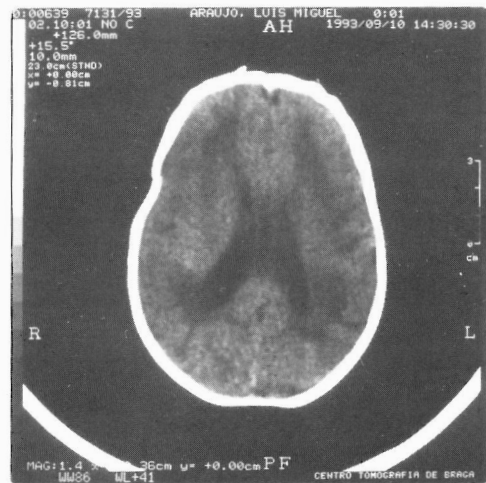
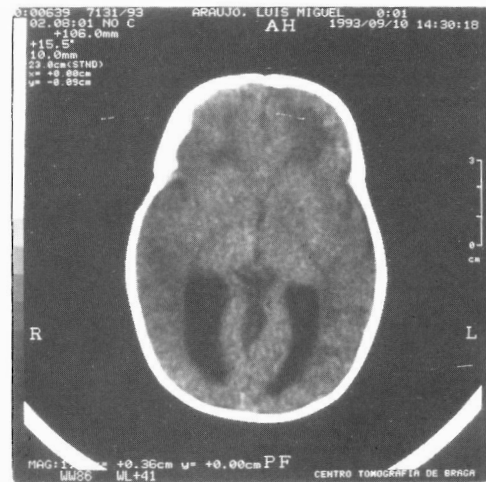


FIG. 3 – Tomografia axial computadorizada revela colpocefalia e hipodensidade da substância branca.

Os exames laboratoriais iniciais revelaram aumento das transaminases e da fosfatase alcalina, bem como do lactato. A radiografia pulmonar, do esqueleto e a ecocardiografia foram normais. A ecografia abdominal revelou hepatomegalia homogênea, sendo os rins de forma e dimensões normais. Na ecografia transfontanelar foi possível observar alargamento dos cornos posteriores dos ventrículos laterais (colpocefalia) (figura 2) e na tomografia axial computadorizada, colpocefalia e hipodensidade da substância branca (figura 3). O cariótipo foi normal. Estudos posteriores nos fibroblastos revelaram deficiência da β -oxidação com acumulação de AGCML (tabela 1), actividade reduzida da DHAP-AT (tabela 2), diminuição da concentração de plasmalógenos e sua biossíntese (tabela 3) e por imunofluorescência, observou-se catalase no citosol. Foi possível observar também, um aumento não específico da excreção urinária dos ácidos parahidroxifenilacético e parahidroxifenilático.

No período neonatal imediato apresentou convulsões generalizadas de curta duração, icterícia durante a primeira semana de vida e acidose metabólica. Clinicamente evoluiu para uma malnutrição severa, acentuando-se o seu atraso psicomotor e a hipotonia. Faleceu no 2.º mês de vida por intercorrência respiratória.

Tabela 1
Doseamento dos AGCML nos fibroblastos

AGCML	Caso clínico	Normal		X-ALD		Zellweger	
		Min.	Máx.	Min.	Máx.	Min.	Máx.
C26:0 µg/mg prt	0,645	0,02	0,1	0,15	0,58	0,21	1,21
C24:0/C22:0	2,327	1,17	1,83	1,6	2,84	1,57	3,16
C26:0/C22:0	0,522	0,008	0,022	0,053	0,099	0,21	1,07

Tabela 2
Doseamento da actividade da DHAP-AT nos fibroblastos

	Caso clínico	Controle	
		Min.	Máx.
DHAP-AT nmol/2h/mg proteína	0,321	2,5	7,8
Zellweger-controle: nmol/2h/mg proteína		0,662	

Tabela 3

Biossíntese «de novo» dos plasmalógenos nos fibroblastos. Este método utiliza uma dupla marcação de dois substratos com 14 C e 3H. A incorporação do substrato marcado com 14C necessita de uma reacção peroxissomal enquanto que o substrato tritiado ultrapassa os passos peroxissomais e requer unicamente reacções microsomais servindo assim como controlo. A razão 3H/14C nas fracções dos plasmalógenos fornece uma medida reprodutível e fiável das reacções peroxissomais, estando aumentada nos casos em que estas reacções estão ausentes ou diminuídas.

FE: Fosfatidiletanolamina

FEp: Fosfatidiletanolamina dos plasmalógenos

FC: Fosfatidilcolina

Fcp: Fosfatidilcolina dos plasmalógenos

	%FEp/FE	%Fcp/FC	3H/14C Alquenil FE	3H/14C Alquenil FC
Caso clínico	32,9	0,8	26,0	9,6
Controle normal	84,4	4,3	0,5	0,5
Zellweger-controle	23,8	0,6	16,8	6,2

Discussão

Embora sejam muitas as situações de hipotonia congénita, a conjugação dos dados clínicos e laboratoriais iniciais e a severidade da apresentação clínica sugeria estarmos em presença de uma doença metabólica. Estudos subsequentes, ao revelarem leucodistrofia, colpocefalia e, nos fibroblastos, deficiente β-oxidação dos ácidos gordos com acumulação de AGCML, actividade reduzida da DHAP-AT, diminuição da concentração de plasmalógenos e catalase no citosol, apoiaram o diagnós-

tico de S.Z. (1, 2, 6, 8). Observou-se um aumento não específico da excreção urinária dos ácidos parahidroxifenilacético e parahidroxifenilático muito provavelmente resultante da insuficiência hepática que secundariamente ocorre nestes doentes. Em alguns casos de S.Z. estão descritas alterações na função e estrutura das mitocôndrias atribuíveis a alterações na composição lipídica da membrana mitocondrial em consequência do defeito peroxissomal (9). Não foi possível obter autorização para a realização da autópsia hepática, o que nos permitiria completar o nosso estudo.

O tratamento foi sintomático e de suporte, na tentativa de diminuir a desnutrição e a crescente dificuldade respiratória, uma vez que o prognóstico é sempre reservado (1).

A identificação destes casos clínicos é particularmente importante, uma vez que não existindo qualquer tipo de terapêutica eficaz, a única possibilidade será a de oferecer diagnóstico prenatal aos casais de risco (pais de crianças afectadas por estas anomalias). Com efeito, a actividade da DHAP-AT e o doseamento do AGCML é possível em culturas de amniócitos colhidos entre a 13.ª e a 14.ª semanas de gestação (1, 2, 6).

Nota dos autores:

Neste caso foi efectuado diagnóstico pré-natal numa gravidez posterior que revelou um feto não afectado.

Agradecimentos:

Aos Drs. R.B.H. Schutgens e R.J.A. Wanders do *Academisch Medisch centrum* da Universidade de Amsterdão o auxílio prestado na confirmação do diagnóstico deste caso (doseamento da biossíntese “de novo” dos plasmalógenos).

BIBLIOGRAFIA

- Schutgens RBH, Wanders RJA. Peroxisomal Disorders. In: *The Inherited Metabolic Diseases*. Ed. John B. Holton: Churchill Livingstone, 1994: 243-260.
- Lazarow PB, Moser HW. Disorders of Peroxisome Biogenesis. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. Scriver C, Beaudet A L, Sly W, Valle D, ed. Nova Iorque: McGraw Hill, Inc., 7.ª ed, 1995, Vol II: 2287-2314.
- Wanders RJA et al. Peroxisomal disorders: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54, n.º 5: 726-739.
- Braverman N et al. Disorders of peroxisome biogenesis. *Human Molecular Genetics* 1994; 4: 1791-1798.
- Goldfischer S, et al. Pseudo-Zellweger syndrome: Deficiencies in several peroxisomal oxidative activities. *J Pediatr* 1986; 108, n.º 1: 25-31.
- Leroy JG et al. Diagnostic work-up of a peroxisomal patient. *J Inher Metab Dis* 1995; 18 Suplem 1: 214-222.
- Poll-The BT et al. Infantile Refsum Disease: an inherited peroxisomal disorder. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 447-483.
- Wanders RJA et al. Postnatal diagnosis of peroxisomal disorders: a biochemical approach. *Biochimie* 1993; 7: 269-279.
- Trijbels JMF et al. Biochemical studies in the liver and muscle of patients with Zellweger Syndrome. *Pediatr Res* 1983; 17: 514.