

Peroksisomale sykdommer

Bakgrunn

Peroksisomer er små, intracellulære organeller som finnes i praktisk talt alle eukaryote celler. I humane celler varierer antallet fra under hundre til over tusen. De er omgitt av en membran, og inne i matrix finnes en rekke enzymer involvert i mange ulike biokjemiske reaksjoner. Peroxisomene har en viktig rolle i beta-oksidasjonen av ultralange fettsyrer og andre spesielle fettsyrer, eterfosfolipid biosyntese, gallesyresyntese og alfa-oksidasjon av fytansyre samt glyoxylat detoksifisering.

De finnes mange peroksisomale sykdommer og de kan deles inn i flere grupper:

1. Peroxisom biogenesedefekter pga. defekter i ulike *PEX*-gener
 - a. Zellweger spektrum sykdommer
 - b. Rhizomelisk chondrodysplasia punctata (RCDP)
2. Sykdommer som affiserer et enkelt enzym/protein
3. Andre

Zellwegers sykdom (cerebro-hepato-renalt syndrom) er den alvorligste tilstanden i gruppe 1a. Pasientene har mange medfødte anomalier. De har et typisk dysmorft utseende og alvorlige neurologiske symptomer. De er svært hypotone som nyfødte og kan ha kramper. De kan også ha retinopati, katarakt og affisert hørsel. Forstørret lever og nyrecyster sees også. I epifysene sees forkalkninger. Cerebral MR vil vise avvik pga. defekt neuronal migrasjon. Levealderen er under ett år. De finnes også mildere former av biogenesedefekter med mange av de samme symptomene og såkalt 'failure to thrive', men lenger levealder.

Pasienter med RCDP (1b) er kortvokste med korte lemmer. Typisk er også katarakt og svært forsinket utvikling.

Biogenesedefektene arves med autosomal recessiv arvegang. Det finnes ingen behandling for disse sykdommene utover symptomatisk og støttende behandling.

I gruppe 2 finnes en rekke enkeltenzym- og transportprotein-defekter som gir ulike sykdommer. Eksempler er X-bundet adrenoleukodystrofi og Refsums sykdom.

Refsums sykdom skyldes defekt alfa-oksidasjon av fytansyre. Symptomene utvikles vanligvis i løpet av barne- og ungdomsalder. Anosmi, retinitis pigmentosa, cerebellar ataksi, polynevropati og økt protein i spinalvæske sees. Hørselstap, ichtyose, skjelettmalformasjoner og hjerteaffeksjon kan også forekomme. Arvegangen er autosomal recessiv. Behandlingen er fytansyrerestriksjon i kosten og eventuelt plasmaferese. Fytansyre finnes i meieriprodukter, kjøtt og fisk.

X-bundet adrenoleukodystrofi (X-ALD) regnes som den hyppigste peroksisomale sykdommen. Den rammer et protein som frakter de ultralange fettsyrene inn i peroksisomene, slik at de kan oksideres. Som navnet sier arves sykdommen med X-bundet arvegang. Det vil si at først og fremst menn rammes, men man blir mer og mer klar over at også heterozygote kvinner kan få symptomer. Insidensen i Norge ved fødsel i perioden 1956-1995 er beregnet til 1.6 per 100,000 innbyggere (Adrenoleukodystrophy in Norway: high rate of de novo mutations and age-dependent penetrance. Horn MA et.al. *Pediatr Neurol.* 2013 48(3):212-9). Sykdommen affiserer først og fremst hjerne, ryggmarg og binyrer. Det finnes flere fenotyper. Mest alvorlig er "childhood cerebral form" som er en nevrodegenerativ form med debut i

barnealder og ubehandlet død i løpet av få år. Adrenomyeloneuropati med progressiv paraparese, polyneuropati og binyrebarkaffeksjon manifesterer seg noe senere i ungdomsalder eller tidlig voksen alder hos menn og senere hos kvinner. Addisons sykdom kan også skyldes X-ALD. Pasientene får vanligvis også nevrologiske symptomer, men det kan ta mange år før de utvikles. Behandlingen er dietetisk (Lorenzos olje). I tillegg må binyrebarksvikten behandles. I visse tilfeller er også benmargstransplantasjon aktuelt. Det foregår kliniske studier med generapi.

Gruppe 3 (Andre) omfatter blant annet defekter som kan affisere både peroksisomal og mitokondriell fisjon.

Diagnostikk

Ved vårt laboratorium utføres analyse av ultralange fettsyrer med kjedelengde på 24 og 26 karbonatomer (C24 og C26) i plasma. Konsentrasjonene av disse vurderes både absolutt og som ratioer til C22. Samtidig måles også fytansyre, en forgrenet fettsyre som alfa-oksideres i peroksisomene før videre beta-oksidasjon.

Analysen av fytansyre og ultralange fettsyrer er en screening for biogenesedefekter, særlig type 1a og for mange enkeltzyndefekter i gruppe 2. Falsk negative resultater kan forekomme, så ved sterk klinisk mistanke må undersøkelser i fibroblaster eller genetiske undersøkelser gjøres, selv om screeningen er normal. Ved mistanke om fettsyreoksidasjonsdefekt som årsak til hypoglykemi er det ikke indisert å måle ultralange fettsyrer. Da er det den mitokondrielle fettsyreoksidasjonen som er affisert.

Ved tilstander i gruppe 1a øker både fytansyre og ultralange fettsyrer, men fytansyre kan være normal i nyfødtp perioden. Ved gruppe 1b kan fytansyre være økt, men hovedmarkøren her er reduserte nivåer av eterfosfolipider (plasmalogener) i erytrocytter. Dette måles dessverre ikke hos oss. Analyser for utredning ved mistanke om peroksisomal sykdom som ikke gjøres hos oss, gjøres for eksempel ved Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, Amsterdam, www.labgmd.nl.

Ved Refsums sykdom sees økt fytansyre.

Ved X-ALD sees økte konsentrasjoner av ultralange fettsyrer. Ca. 15% av obligat heterozygote kvinner har imidlertid normale nivåer av ultralange fettsyrer i plasma. Genet, *ABCD1*, sekvenseres ved Avdeling for medisinsk genetikk, OUS.

Ved eksom- eller genom-sekvensering kan man finne mutasjoner i gener relatert til peroksisomene. Oppfølgende biokjemiske studier bør da gjøres og er spesielt viktige ved funn av nye mutasjoner eller varianter med usikker betydning.

Peroksisomale sykdommer inngår pr. dags dato ikke i nyfødtscreeningen i Norge.