

REVIEW ARTICLE

Siektes van peroksisome — 'n oorsig

J. J. Theron, D. H. van Papendorp

Peroxisomes are ubiquitous cytoplasmic structures in mammalian tissues. The metabolic functions of these organelles include synthesis of plasmalogens and other ether lipids, β -oxidation, especially of very long-chain fatty acids (VLCFAs, > C22) and their derivatives, inactivation of hydrogen peroxide by peroxisomal catalase and involvement in several other metabolic pathways, e.g. gluconeogenesis, catabolism of purines and polyamines and detoxification of ethanol.

Peroxisomal diseases which may arise from genetic faults in the biogenesis of the organelle or aberrant targeting of one or more proteins to the peroxisome, are divided into three groups based on the extent of loss of peroxisomal functions. Prototype of the first group is the cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger (ZS) which shows generalised loss of peroxisomal functions and absence of demonstrable mature peroxisomes in the liver. Other syndromes which are briefly discussed include neonatal adrenoleukodystrophy (NALD) and infantile Refsum syndrome (IRS) which may be regarded as milder variants of ZS, and diseases caused by loss of a limited number of peroxisomal functions (rhizomelic chondrodysplasia punctata). However, the group of peroxisomal diseases with the highest incidence are those syndromes where only a single peroxisomal function is impaired. The most common peroxisomal disease, X-linked adrenoleukodystrophy (XALD) belongs to this group. XALD develops as a result of an isolated defect of peroxisomal acyl-CoA synthetase with resultant accumulation of VLCFAs, especially C26:0. Primary hyperoxaluria type 1 is caused by deficient activity of peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase due to aberrant targeting of this enzyme to mitochondria and not peroxisomes, a unique example of a genetic enzyme trafficking defect.

The primary diagnosis of these syndromes is usually based on clinical findings and measurement of accumulated or depleted metabolites in the body e.g. VLCFAs, bile acid intermediates, phytanic acid, pipecolic

acid and plasmalogens. Therapy includes dietary adjustments e.g. supplementation with oleic acid derivatives to normalise elevated VLCFAs in XALD. Treatment with hypolipidaemic drugs and certain peroxisomal substrates which induce proliferation of mature peroxisomes offers promise in the therapy of these debilitating and often fatal diseases.

S Afr Med J 1996; 86: 685-690.

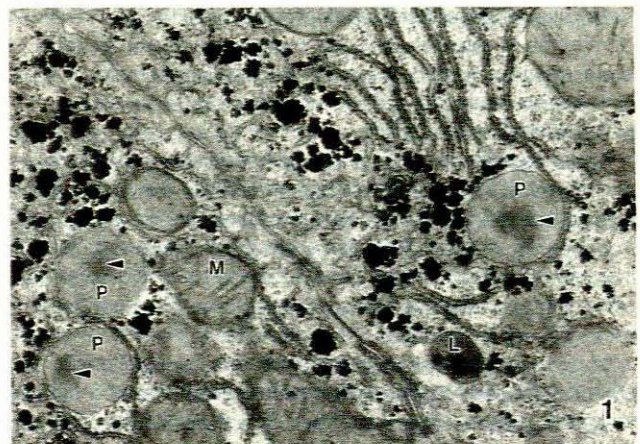
Peroksisome word in feitlik alle eukariotiese selle behalwe die volwasse rooibloedsel gevind. Hierdie strukture is in die vroeë vyftigerjare in nierbuisepiteelselle van muise ontdek en beskryf as 'microbodies' weens onkunde oor hul biochemiese samestelling. Pionierswerk deur Nobelpryswenner Christian De Duve en medewerkers¹ het peroksisome as definitiewe strukturele en funksionele organelle afsonderlik van ander, reeds bekende sitoplasmiese strukture bevestig. Alhoewel peroksisome struktureel nie so 'indrukwekkend' en gekompliseerd as byvoorbeeld mitochondria vertoon nie (Afb. 1 en 2), is 'n steeds stygende aantal (tans ongeveer 50) oksidatiewe en ander ensieme geassosieer met die membraan van die organel of gelokaliseer in die granulêre matriks, reeds beskryf.² Die ontdekking van 'n verskeidenheid peroksisoomsiektes wat ontstaan as gevolg van afwykings in hul biogenese en ensiemsamestelling het belangstelling in die strukture nog verder geprikkel.³

Slegs 'n kort opsomming van die belangrikste funksies van peroksisome word in hierdie oorsig verskaf, waarna sommige van die tersaaklike kliniese sindrome beskryf word.

Die funksies van peroksisome⁴ kan in vier hoofgroepe onderverdeel word:

Sintese van plasmalogene en ander eterlipiede.

Plasmalogene vorm ongeveer 5 - 20% van die fosfolipiede wat in die membrane van soogdierselle gevind word. In die miëlienmembrane van die brein is 80 - 90% van die fosfolipiede egter plasmalogene. Verder is plaatjie-aktiveringsfaktor 'n eterlipied met 'n spesifieke fisiologiese funksie.

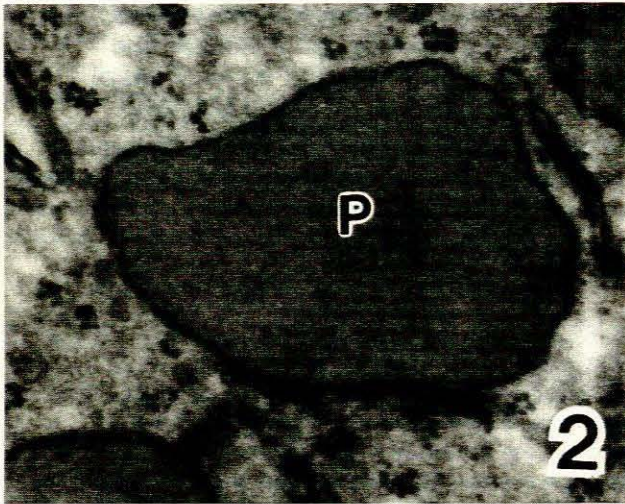


Afb. 1. Hepatosiete van rotlewer vertoon drie peroksisome (P). Elke peroksisoom bevat 'n semi-kristallyne nukleoid (enkel pypunte) gevorm deur aggregate van die ensiem uraat oksidase. M: mitochondrion; L: lisosoom ($\times 14\ 500$).

Departement Fisiologie, Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van Pretoria

J. J. Theron, M.B. CH.B., D.S.C.

D. H. van Papendorp, M.B. CH.B., PH.D.



Afb. 2. 'n Peroxisoom (P) in 'n epiteelsel van die proksimale kronkelbuis van die nier van 'n mens. Hierdie peroksisome is gewoonlik groter as dié in hepatosiete en hul vorm mag afwyk van die oorwegend ronde of ovale peroksisome van die lewer ($\times 14\ 500$).

Ekstramitochondriale β -oksidasie vind in die peroksisome van verskeie soogdierweefsels plaas (bv. lewer, nier, bruinvet, derm, longe, spier, milt, hart). Hierdie tipe β -oksidasie wat in belangrike opsigte van dié in mitochondria verskil, is veral van belang in die metabolisme van bailelangkettingvetsure (BLKVS, bv. C24:0, C26:0) en langketting onversadigde vetsure (C22:1). Verder is dit betrokke by die sintese van galsure deur β -oksidasie van die syketting van cholesterol.

Afgesien van β -oksidasie kan α -oksidasie van sekere vetsure ook in peroksisome plaasvind. So 'n vetsuur is fitaansuur, 'n bestanddeel van ons dieet, wat veral in suiwelprodukte gevind word (daaglikse inname 50 - 100 mg). In sekere peroksisoomsiektes (sien later) is α -oksidasie van fitaansuur gebrekkig en is bepaling van die sirkulerende vlakke van dié suur van diagnostiese belang.

Metabolisme van waterstofperoksied (H_2O_2). Alle peroksisome bevat katalase wat betrokke is by die doeltreffende afbraak van H_2O_2 . Inaktivering van H_2O_2 deur die ensiem kan óf katalities óf peroksidatief geskied. Katalase word as merker-ensiem vir peroksisome en mikroperoksisome⁴ gebruik.

Ander oksidasies wat in sekere peroksisome gevind word sluit in uraatoksidase, D-aminosuuroksidase en pipekoliesesuuroksidase. Laasgenoemde ensiem is noodsaaklik vir die metabolisme van pipekoliesesuur, 'n iminosuur en tussenproduk in die katabolisme van lisien, en ophoping van pipekoliesesuur is van klinies diagnostiese belang in sekere peroksisoomsiektes (sien later).

Diverse funksies. Peroksisome in verskillende tipes eukariotiese selle is tot mindere of meerdere mate by die volgende prosesse betrokke: (i) glukoneogenese (peroksisome in plantselle word as glioksisome beskryf en is noodsaaklik vir glukoneogenese); (ii) katabolisme van puriene; (iii) katabolisme van poliamiene; en (iv) ontgiftinging van etanol.

Peroksisoomsiektes^{2,3,5,6}

Ongeveer 12 genetiese siektes wat as gevolg van foute in die ontwikkeling of in die samestelling van peroksisome ontstaan, is reeds beskryf. Volgens die omvang van die biogenetiese fout en die graad van verlies aan peroksisoomfunksies word hierdie sindrome in 3 groepe verdeel (Tabel I).

Tabel I. Klassifikasie van peroksisoomsiektes

Kliniese sindroom	Belangrikste simptome en tekens ⁷
Groep A. Algemene verlies van peroksisoomfunksies	
Serebro-hepato-renale sindroom van Zellweger (ZS)	Dismorfogenese van die skedel en gesig (bitemporale holtes, hoë voorkop, plat gesigsprofiel, lippe wat tentvormig uitstulp); hipotonie; hiporefleksie; epilepsie; doofheid; atrofie van N. opticus en retinitis pigmentosa; algemene psigomotoriese vertraging; chondrodysplasia punctata gewoonlik $\dagger < 1$ jaar
Neonatale adrenoleukodistrofie (NALD)	Ligter graad van ZS; geen chondrodysplasia punctata; gewoonlik $\dagger < 10$ jaar
Infantiele Refsumsindroom (IRS)	Ligter graad van ZS; ichthiose (gewoonlik nie gevind in ZS en NALD); hemeralopie; polineuritis; ataksie; parestesieë; \dagger gedurende adolessensie
Hiperpipekoliese asidemie (HPAD) ⁸	Slegs enkele gevalle beskryf; progressiewe neurologiese simptome en gewoonlik $\dagger < 5$ jaar
Groep B. Verlies van verskeie peroksisoomfunksies	
Rhizomeliese chondrodysplasia punctata (RCDP)	Feitlik dieselfde as ZS maar kan biochemies onderskei word (sien later)
Pseudo-Zellweger sindroom (PZS)	Fenotipe soos ZS, maar normale aantal peroksisome in lewer; pasiënte sonder die gesigsdismorfologie van ZS, maar uitgesproke retinitis pigmentosa (vgl. Leber amaurosis) ⁹
Groep C. Verlies van 'n enkele peroksisoomfunksie	
X-gekoppelde adrenoleukodistrofie (XALD)	Normale voorkoms (vgl. ZS); variërende psigomotoriese vertraging; visuele afwykings en variërende verloop
Asiel-KoA oksidase gebrek (pseudo-NALD) ¹⁰	Soos in NALD
Trihidrosicholestanoëel-KoA-oksidasie gebrek ¹¹	Ataksie; matig vertraagde ontwikkeling
Bifunksionele proteïengebrek ¹²	Soos in NALD
Tiolasegebrek ¹³	Stem ooreen met ZS, maar biochemies is plasmalogeensintese normaal
Primêre hiperoksaalurie tipe 1 (PH1) ¹⁴	Nierstene; nierversaking; $\dagger < 20$ jaar
Akatalasemie ¹⁵	Gingivitis in sekere pasiënte

Uit Tabel 1 blyk duidelik dat die verskillende sindrome 'n spektrum van kliniese afwykings verteenwoordig met ZS die mees uitgesproke fenotipe, gekenmerk deur afwesigheid van morfologies aantoonbare peroksisome in die lewer,¹⁶ vroeë afsterwe en verskeie metaboliese afwykings (sien later). Sindrome soos IRS, NALD en HPAD verteenwoordig 'n intermediêre fenotipe met soortgelyke dismorfologie van die gesig as ZS, abnormale morfologie van peroksisome (soms) en langer oorlewing. Sindrome wat later ontstaan soos volwasse Refsumsindroom, XALD en ander enkel-ensiemafwykings het beperkte biochemiese abnormaliteite, struktureel normale peroksisome en geen dismorfologie van die gesig nie.

Geneties is alle peroksisoomafwykings wat tot dusver beskryf is, behalwe XALD, outosomaal resessiewe siektes. In XALD-pasiënte is 'n mutasie op distale Xg beskryf.¹⁷ Dit lei tot die enkel-ensiemgebrek in XALD, naamlik defektiewe aktiwiteit van baielangketting-asiel-KoA-ligase.¹⁸

In die outosomaal resessiewe groep van siektes is die lokalisasie en aard van die primêre defek op die genoom nog onduidelik. Komplementasiestudies het wel indirek inligting verskaf. So is byvoorbeeld gevind dat versmelting van fibroblaste van ZS-pasiënte met selle afkomstig van NALD of RCDP die gebrekkige aktiwiteit van die peroksisomale membraanensiem dihidroksieasetoonfosfaat-asieltransferase herstel het. Komplementasie het egter nie plaasgevind tussen selle van pasiënte met ZS en IRS of HPAD nie. Sulke eksperimente ondersteun die klassifikasie van ZS, NALD en RCDP as afsonderlike entiteite met IRS en HPAD variante van ZS. Verdere belangrike bevindings in die ontrafeling van die genetiese afwyking(s) in ZS was: (i) die verdeling van ZS-pasiënte in 3 afsonderlike groepe gebaseer op versmeltingseksperimente met somatiese selle;¹⁹ en (ii) die ontdekking van 'n puntmutasie in ZS wat dan lei tot vroegtydige terminasie van peroksisoom versamelingsfaktor-1 (PVF-1).²⁰ PVF-1 is 'n 35-kD integrale proteïen in peroksisoommembrane en speel 'n noodsaaklike rol in die biogenese van peroksisome.

Dit word tans aanvaar dat peroksisoomsiektes wat as gevolg van foute in biogenese ontstaan in 5 - 8 komplementasiegroepe ingedeel kan word³ — 'n goeie bewys van aansienlike genetiese heterogeniteit. Dit moet egter beklemtoon word dat indien peroksisome slegs van reeds gevormde organelle kan ontstaan,⁴ 'n negatiewe komplementasieresultaat slegs die volkome afwesigheid van peroksisome in beide ouers se sellyne, eerder as die identiteit van die genetiese defek, mag reflekteer.

Die belangrikste **biochemiese afwykings** asook sekere aspekte van patogenese van die sindrome kan kortliks as volg opgesom word:

Groep A (Tabel 1)

Die 4 sindrome in hierdie groep (naamlik ZS, NALD, IRS en HPAD) vertoon variërende grade van die volgende afwykings, maar daar bestaan nog groot onduidelikheid oor die diagnostiese waarde van die genoemde abnormaliteite en die patogenese van hierdie biochemiese fenotipes.

Verhoging van die inhoud van baielangkettingvetsure (BLKVS) (> C22) in weefsels en bloed, waarskynlik as gevolg

van verminderde β -oksidasie in peroksisome. Daar is goeie bewyse dat die peroksisomale β -oksidasie ensiemproteïene in fibroblaste van ZS normaal gesintetiseer word,²¹ maar vinnige degradasie ondergaan. Verder is gevind dat die gemiddelde plasmavlakke van C26:0 die hoogste is in ZS (negevoudige toename), gevolg deur NALD (sesvoudige toename) en IRS (drievoudige toename).

Biosintese van sekere eter fosfolipiede is belemmer met gevolglike verminderde plasmalooëinhoud in selmembrane.

Intermediêre produkte in die biosintese van galsure verhoog in die bloed as gevolg van gebrekkige β -oksidasie van die syketting van cholesterol. Die feit dat die vlakke van sulke intermediêre metaboliete verhoog met ouderdom en graad van lewersirroze in ZS-pasiënte, suggereer egter dat dit 'n sekondêre verskynsel is.

Gebrekkige aktiwiteit van pipekoliesesuur oksidase lei tot verhoogde vlakke van pipekoliese suur.⁸ Katabolisme van lisien na pipekoliesesuur vind veral in breinweefsel plaas en hierdie iminosuur word dan ook in sinaptosome gevind en funksioneer as 'n oordragstof in soogdierbrein. Takahama *et al.*²² het bewys dat pipekoliesesuur 'n inhererende uitwerking vergelykbaar met dié van GABA in die sentrale sensustelsel het en dit word aanvaar dat verhoogde breinvlakke verantwoordelik is vir die uitgesproke hipotonie wat so kenmerkend van ZS en HPAD is.

Verhoogde sirkulerende vlakke van fitaansuur as gevolg van gebrekkige α -oksidasie van dié vetsuur is veral kenmerkend van IRS.

Sekere oksidasies wat normaalweg in die matriks van peroksisome gevind word, kom nou vry in die sitoplasma voor (bv. katalase, D-aminosuuksidase, en L- α -hidroksisuuksidase).

Alhoewel bogenoemde afwykings kenmerkend van die betrokke 4 sindrome is, is daar sekere abnormaliteite wat kenmerkend van spesifieke sindrome is:

Bewyse van mitochondriale defekte in ZS. Soos reeds vermeld, het Goldfischer *et al.*¹⁵ reeds in 1973 afwesigheid van katalase-aktiwiteit en van morfologies aantoonbare peroksisome in ZS-pasiënte beskryf. Hulle het egter ook struktureel abnormale mitochondria met verlaagde vlakke van oksidasie van suksinaat, glutamaat en malaat, maar intakte sitochroomfunksie in hul pasiënte gevind, en het dus 'n defek in elektrontransport proksimaal tot die sitochroomketting (moontlik in nonheem yster) gepostuleer. ZS-pasiënte met geen peroksisome en katalase-aktiwiteit in die lewer, slegs gering verlaagde oksidasie van glutamaat en suksinaat, normale nonheem yster, maar abnormale redoksaktiwiteit van sitochroom b, is egter ook beskryf.²³ Vermold *et al.*²³ suggereer dus 'n moontlike verband tussen mitochondriale en peroksisomale abnormaliteite en spekuleer dat mitochondriale H₂O₂ wat by die sitochroom b-lokus van die respiratoriese ketting gevorm word in peroksisome gekataboliseer word. 'n Duidelike gevolg van die verskillende abnormaliteite in mitochondria en peroksisome (?primêr ? sekondêr) is egter oormatige vorming van superoksiede wat 'n sentrale rol in die patogenese van lewersirroze, 'n konstante bevinding in ZS,²⁴ vervul.

Ander biochemiese defekte wat in sommige pasiënte met ZS beskryf is, maar wat moontlik die gevolg van

gepaardgaande mitochondriale abnormaliteite is,²⁵ sluit in: verhoogde glikogeenneerlegging in lewer, neurone en gliaselle en hipoglukemie, en verhoogde uitskeiding van sekere dikarboksiliese sure in die uriene.

Abnormale ystermetabolisme in ZS. Afwykings van ystermetabolisme wat in ZS beskryf is, sluit in verhoogde persentasie versadiging van totale Fe-bindingskapasiteit van serum en verhoogde hemosiderieninhoud en neerlegging in retikuloëndoteelselle.²⁵ Dit is onwaarskynlik dat, soos in hemochromatose,²⁶ die progressiewe lewersirroze wat kenmerkend is van ZS as gevolg van verhoogde weefselvlakke van ysterverbindings ontstaan, aangesien hierdie 'store' nie in parenchimale selle geleë is nie. Die reduksie en vervoer van Fe⁺⁺⁺ in transferrien tot Fe⁺⁺ in heem is 'n mitochondriale proses wat energie vereis en dit is dus moontlik dat disfunksie van mitochondria in ZS tot 'n relatiewe toename in transferrien-gebonde Fe⁺⁺⁺ mag lei — definitiewe bewyse vir so 'n moontlikheid ontbreek egter. Die graad van bogenoemde afwykings in ystermetabolisme neig om ligter te word in ZS-pasiënte wat 6 maande of langer oorleef²⁷ — die meganisme van so 'n normaliseringsproses is onbekend.

Groep B (Tabel I)

Die biochemiese fenotipes in die 2 sindrome van hierdie groep kan kortliks as volg opgesom word:

RCDP word gekenmerk deur bewyse van gebrekkige *de novo* biosintese van plasmalogene in selmembrane, uitgesproke toename in vlakke van sirkulerende fitaansuur, terwyl die tiolase proteïen van peroksisome slegs in 'n 44-kDa voorloperform buite peroksisome gevind word. Daar is egter geen verhoging in die vlakke van BLKVS of van intermedieë metaboliete in die biosintese van galsure nie (vergelyk Groep A). Dit dui dus aan dat β -oksidase in peroksisome van RCDP voldoende is om akkumulatie van substrate te voorkom. Soos reeds vermeld, kan komplementasiestudies ook RCDP onderskei van ZS.

In die enkele pasiënte met **PZS** wat reeds beskryf is,⁶ is daar wel bewyse van gebrekkige β -oksidase ensiemproteïene, verlaagde aktiwiteit van dihidroksie-asetoonfosfaat-asieltransferase, terwyl die plasmalogen-inhoud van weefsels verlaag is. Sulke pasiënte kan egter van ZS onderskei word aangesien peroksisome wel in hul lewerselle gevind word.

In die enkele pasiënt met PZS wat deur Goldfischer *et al.*²⁸ beskryf is was die belangrikste afwyking egter afwesigheid van peroksisomale 3-oxoasiel-KoA-tiolase, en sulke pasiënte moet dus waarskynlik ingesluit word by die groep voorheen reeds beskryf as tiolase-gebrek¹³ (sien Groep C, Tabel I).

Groep C (Tabel I)

X-gekoppelde adrenoleukodistrofie (XALD) is die mees algemene sindroom van peroksisoomafwykings, met 'n voorkoms van 1 in 100 000 manlike geboortes in Frankryk.²⁹ In ander oorsigte word 'n insidensie van 1:20 000 - 1:30 000 egter beskryf.⁵ Die sindroom ontstaan as gevolg

van 'n enkel-ensiemdefek van asiel-KoA sintetase, 'n peroksisomale membraanensiem wat by die katabolisme van BLKVS betrokke is. Die ooreenstemmende mikrosomale ensiem is normaal. Die uitstaande biochemiese kenmerk is dus verhoogde vlakke van > C22-vetsure (veral C26:0) terwyl vlakke van galsuur intermedieë metaboliete en plasmalogene normaal is. Kliniese tekens van die hipofunksie van die bynierkorteks soos in Addison se siekte word gevind. Hierdie hipoadrenalisme mag die gevolg wees van toename in die mikroviskositeit van die membrane van bynierkorteksselle.³⁰ Dit is welbekend dat toename in membraan mikroviskositeit tot daling in die aantal kortikotropienreseptore lei; ook die witbloedselle van pasiënte met adrenoleukodistrofieë het geen aantoonbare kortikotropienreseptore nie.

Die miëlienoliese wat in adrenoleukodistrofiesindrome (ook NALD, Groep A, Tabel I) gevind word, mag die gevolg wees van abnormale lipiede in miëlienmembrane as gevolg van die verhoogde inhoud van BLKVS.³¹ Powers³² het verder voorgestel dat gangliosiede met verhoogde konsentrasies van hierdie tipe vetsure immunogenies mag wees met gevolglike makrofaag en limfosietinfiltrasies en verdere vernietiging van miëlienmembrane.

Twee fenotipes word onderskei, naamlik serebrale adrenoleukodistrofie (SALD) en adrenomiëlonuropatie (AMN) wat onderskeidelik 41% en 21% van die 409 gevalle wat in 1987 deur Moser *et al.*³³ beskryf is, gevorm het. In SALD ontwikkel pasgeborenes oënskynlik normaal vir enkele jare, maar vertoon dan progressiewe gedrags-, visuele en gehoorsteurnisse met abnormale bewegings en dood ongeveer 3 jaar na aanvang. Bronsverkleuring van die vel dui op disfunksie van die bynierkorteks. AMN-pasiënte vertoon progressiewe miëlopatie en polineuropatie sonder serebrale komplikasies. Tekens van Addison se siekte mag die neurologiese simptome voorafgaan. Ander fenotipes wat minder algemeen voorkom sluit in volwasse adrenoleukodistrofie en Addison se siekte sonder neurologiese betrokkenheid.

Ander enkel-ensiemdefekte in β -oksidase van peroksisome wat in Groep C (Tabel I) genoem word, soos pseudo-NALD, trihidroksicholestanioel-KoA-oksidasie-, bifunksionele proteïen- en tiolase-gebrek verteenwoordig interessante 'speurprobleme' vir biochemici, maar word gewoonlik slegs enkele pasiënte gevind (byvoorbeeld slegs 2 pasiënte, broer en suster, met pseudo-NALD is tot dusver beskryf.¹⁰)

Daar is verder die moontlikheid dat pasiënte mag presenteer met kliniese tekens wat herinner aan pseudo-ZS of X-ALD, maar ensieme betrokke by peroksisomale β -oksidase is immunologies teenwoordig dog vir 'n onbekende rede katalities onaktief.^{34,35}

Primêre hiperoksaalurie Tipe I (PH1), (Groep C, Tabel I) is 'n outosomaal resessiewe siekte wat ontstaan as gevolg van 'n gebrek aan die ensiem, alanien/glioksilaat aminotransferase (AGT) in lewerperoksisome met gevolglike oorproduksie van oksalaat en vorming van renale kalsiumoksaalaatstene en dikwels daaropvolgende nierversaking.³⁶

Die lokalisasie van AGT verskil in verskillende spesies: in die rot word dit in peroksisome én mitochondria gevind, in die kat slegs in mitochondria, terwyl AGT by die normale

mens uitsluitlik in peroksisome geleë is.³⁷ Danpure *et al.*¹⁴ het pasiënte met uitgesproke PH1 beskryf waar beide AGT-aktiwiteit en immuunreaktiewe AGT-proteïen hoofsaaklik in mitochondria gelokaliseer is. Hulle pasiënte word beskou as die eerste voorbeeld van 'n genetiese siekte waar 'n sitoplasmiese ensiem-proteïen 'n 'verkeerde' roete volg 'enzyme trafficking defect'¹⁴).

Akatalasemie (Groep C, Tabel I). Dit is ironies dat gebrek aan die ensiem katalase wat gereeld as merker-ensiem vir peroksisome gebruik word, geen ernstige kliniese gevolge het nie.¹⁵ Dit dui waarskynlik daarop dat ander ensieme wat by ontgiftiging van H₂O₂ betrokke is, soos glutatioon peroksidase, effektief die funksie van katalase kan oorneem.

Chemiese patologie

In teenstelling met die heterogene groep van mitochondria-siektes, kan 'n voorlopige **diagnostiese profiel** van peroksisoomafwykings gewoonlik deur 'n beperkte aantal laboratoriumondersoeke verkry word. Die metodes wat toegepas kan word sluit in bepaling van verhoogde vlakke in weefsels of plasma van byvoorbeeld BLKVS,⁶ intermediaire metaboliete in galsuursintese,³⁸ fitaansuur.³⁹ Gebrekkige metaboliese aktiwiteit in peroksisome kan gemonitor word deur plasmalogeensintese te evalueer.⁴⁰ Prenatale diagnose is moontlik in verskeie peroksisoomsiektes, byvoorbeeld bepaling van vlakke van BLKVS in amniosiete in die differensiële diagnose van X-ALD.⁴¹ Ander diagnostiese tegnieke sluit in evaluering van gebrekkige oksidasie van BLKVS of van fitaansuur, mikroskopiese demonstrasie van katalase-bevattende partikels of ondersoek van galsure in amnionvloeistof.⁵

Aangesien pasgeborenes met ZS gewoonlik binne die eerste jaar na geboorte sterf, is 'n redelik spesifieke en vroegtydige biochemiese diagnose noodsaaklik vir bevredigende genetiese berading. Dit word beweer dat evaluering van die relatiewe snelhede van plasmalogeensintese in mikrosome en peroksisome van waarde mag wees.⁴² Verder het 'n eenvoudige tegniek vir die direkte demonstrasie van die aan- of afwesigheid van peroksisome in vel fibroblaste, amniosiete of fibroblaste van chorionvilli⁴³ klaarblyklik besondere waarde.

Twee benaderings word gewoonlik gevolg in die **terapie** van peroksisoomsiektes: pogings om die akkumulering van 'toksiese' metaboliete te voorkom of suplementasie van moontlike bestanddele. Verskeie pasiënte met X-ALD is al behandel met 'n dieet waarby gliseroltriolaat en gliseroltrierukaat ingesluit is⁴⁴ ten einde verhoogde plasmavlakke van BLKVS te verlaag. Die verskaffing van plasmalogeën voorlopers (alkielgliserolsupplementasie) tesame met beperking van baie langkettingvetsure en fitaansuur mag van waarde wees in pasiënte met afwykings in biogenese van peroksisome (Groep A, Tabel I).⁴⁵ Dit is bekend dat beperking van fitaansuurinname in die dieet vir pasiënte met Refsumsindroom klinies voordelig is: funksie van perifere senuwees verbeter en retinale letsels stabiliseer.⁴⁶

'n Opwindende moontlikheid in die behandeling van sindrome soos ZS (Groep A, Tabel I) en ander defekte in die biogenese van peroksisome, is die induksie van proliferasie

van peroksisome deur klofibrate en ander hipolipidemiese middels.⁴⁷ Ongelukkig het sulke middels slegs so 'n prolifererende effek in knaagdiers en verwante spesies.⁴⁷ Klofibrat is byvoorbeeld sonder sukses deur Bjorkhem *et al.*⁴⁸ in twee pasiënte met tipiese ZS gebruik. Die ontdekking van nuwe prolifererende middels wat by primate aktief is,⁴⁹ sowel as die gebruik van natuurlike peroksisomale substrate ten einde proliferasie te induseer,⁵⁰ het egter belowende moontlikhede vir terapie van sommige van hierdie debiliterende en fatale sindrome geskep.

VERWYSINGS

1. De Duve C, Baudhuin B. Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol Rev* 1986; **46**: 323-357.
2. Van den Bosch H, Schutgens RBH, Wanders RJA. Biochemistry of peroxisomes. *Ann Rev Biochem* 1992; **61**: 157-197.
3. Roscher AA, Rolinski B. Peroxisomal disorders in man. *Cell Biochem Funct* 1992; **10**: 201-207.
4. Theron JJ, Van Papendorp DH. Struktuur en funksie van peroksisome. *SA Tydskr Natuurwet Technol* 1994; **13**: 46-51.
5. Palosaari PM, Kilponen JM, Hiltunen JK. Peroxisomal diseases. *Ann Med* 1992; **24**: 163-166.
6. Wanders RJA, Van Roermund CWT, Schutgens RBH, *et al.* The inborn errors of peroxisomal β -oxidation: a review. *J Inherited Metab Dis* 1990; **13**: 4-36.
7. Wilson GN, Holmes RD, Hajra AK. Peroxisomal disorders: clinical commentary and future prospects. *Am J Med Genet* 1988; **30**: 771-792.
8. Wanders RJA, Van Roermund CWT, Van Wijland MJA, *et al.* Peroxisomes and peroxisomal functions in hiperpipecolic acidaemia. *J Inherited Metab Dis* 1988; **11** (suppl 2): 161-164.
9. Ek J, Kase BF, Reith A, Bjorkheim J, Pedersen JI. Peroxisomal dysfunction in a boy with neurologic symptoms and amaurosis (Leber disease): clinical and biochemical findings similar to those observed in Zellweger syndrome. *J Pediatr* 1986; **108**: 18-24.
10. Poll-The BT, Roels F, Ogler H, *et al.* A new peroxisomal disorder with enlarged peroxisomes and a specific deficiency of acyl-CoA oxidase (pseudo-neonatal adrenoleukodystrophy). *Am J Hum Genet* 1988; **42**: 422-434.
11. Christensen E, Van Eldese J, Brandt NJ, Schutgens RBH, Wanders RJA, Eyssen HJ. A new peroxisomal disorder: di- and trihydroxy-cholestanemia due to a presumed trihydroxy-cholestanoyl-CoA oxidase deficiency. *J Inherited Metab Dis* 1988; **13**: 363-366.
12. Watkins PA, Chen WW, Harris CJ, *et al.* Peroxisomal bifunctional enzyme deficiency. *J Clin Invest* 1989; **83**: 771-777.
13. Shram AW, Goldfischer S, Van Roermund CWT, *et al.* Human peroxisomal 3-oxoacyl-coenzyme A-thiolase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 2494-2496.
14. Danpure CJ, Cooper PJ, Wise PI, Jennings PR. An enzyme trafficking defect in two patients with primary hyperoxaluria type 1: peroxisomal alanine/glyoxylate aminotransferase rerouted to mitochondria. *J Cell Biol* 1989; **108**: 1345-1352.
15. Eaton JW. Acatalasemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989; 1551-1561.
16. Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, *et al.* Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 1973; **182**: 62-64.
17. Aubourg P, Sack GH, Meyers DA, Lease JJ, Moser HW. Linkage of adrenoleukodystrophy to a polymorphic DNA-probe. *Ann Neurol* 1987; **21**: 344-352.
18. Hashmi M, Stanley W, Singh I. Lignoceroyl-CoASH-lyase: enzyme defect in fatty acid β -oxidation system in X-linked childhood adrenoleukodystrophy. *FEBS Lett* 1986; **196**: 247-250.
19. Tager JM, Westerveld A, Strigland A, *et al.* Complementation analysis of peroxisomal disease by somatic cell fusion. In: Fahimi HO, Sies H, eds. *Peroxisomes In Biology and Medicine*. Berlin: Springer, 1987; 353-357.
20. Shimozaia N, Tsukamoto T, Suzuki Y, *et al.* A human gene responsible for Zellweger syndrome that affects peroxisome assembly. *Science* 1992; **255**: 1132-1134.
21. Schram AW, Strigland A, Hashimoto T, *et al.* Biosynthesis and maturation of peroxisomal β -oxidation enzymes in fibroblasts in relation to the Zellweger syndrome and infantile Refsum disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; **83**: 6156-6158.
22. Takahama K, Miyata T, Hashimoto T, Okano Y, Hitoshi T, Kase Y. Pipecolic acid: A new type of alpha-amino acid possessing bicuculline-sensitive action in the mammalian brain. *Brain Res* 1982; **239**: 294-298.
23. Versmold HT, Bremer HJ, Herzog V, *et al.* Metabolic disorder similar to Zellweger syndrome with hepatic acatalasia and absence of peroxisomes, altered content and redox state of cytochromes, and infantile cirrhosis with hemosiderosis. *Eur J Pediatr* 1977; **124**: 261-275.
24. Lewis KO, Paton A. Could superoxide cause cirrhosis? *Lancet* 1982; **2**: 188-189.
25. Kelley RI. The cerebrohepato-renal syndrome of Zellweger, morphologic and metabolic aspects. *Am J Med Genet* 1983; **16**: 503-517.
26. Vitale L, Opitz JM, Shahidi NT. Congenital and familial iron overload. *N Engl J Med* 1969; **280**: 642-645.
27. Gilchrist KW, Gilbert EF, Goldfarb S, Goll U, Spranger JW, Opitz JM. Studies of malformation syndromes of man: the cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger: comparative pathology. *Eur J Pediatr* 1976; **121**: 99-118.
28. Goldfischer S, Collins H, Rapin I, *et al.* Pseudo-Zellweger syndrome: deficiencies in several peroxisomal oxidative activities. *J Pediatr* 1986; **108**: 25-32.

29. Sereni C, Paturneau-Jouas M, Aubourg P, Baumann N, Feingold J. Adrenoleukodystrophy in France: epidemiological study. *Neuroepidemiol* 1993; **12**: 229-233.
30. Whitcomb RW, Linehan WM, Knazek RA. Effects of long-chain, saturated fatty acids on membrane microviscosity and adrenocorticotropin responsiveness of human adrenocortical cells *in vitro*. *J Clin Invest* 1989; **83**: 771-777.
31. Meyer WJ, Smith EM, Richards GE, Greger NG, Brosnan PG, Keenan BS. ACTH receptor defect in adrenoleukodystrophy. *Pediatr Res* 1987; **21**: 465 A (abstract).
32. Powers JM. Adreno-leukodystrophy. *Clin Neuropath* 1985; **4**: 191-199.
33. Moser HW, Naidu S, Kumar AJ, Rosenbaum AE. The adrenoleukodystrophies. *C R C Crit Rev Neurobiol* 1987; **3**: 29-88.
34. Clayton PT, Lake BD, Hielm M, et al. Bile acid analyses in pseudo-Zellweger syndrome: clues to the defect in peroxisomal β -oxidation. *J Inherited Metab Dis* 1988; **11** (suppl 2): 165-168.
35. Naidu S, Hoefler G, Watkins PA, et al. Neonatal seizures and retardation in a girl with biochemical features of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1988; **38**: 1100-1107.
36. Danpure CJ, Jennings PR. Peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type 1. *FEBS Lett* 1986; **201**: 20-24.
37. Cooper PJ, Danpure CJ, Wise PJ, Guttridge KM. Immunocytochemical localization of human hepatic alanine: glyoxylate aminotransferase in control subjects and patients with primary hyperoxaluria type 1. *J Histochem Cytochem* 1988; **36**: 1285-1294.
38. Hanson RJ, Szczepanik-van Leeuwen P, Williams GC, Grabowski G, Sharp HL. Defects of bile acid-synthesis in Zellweger syndrome. *Science* 1979; **203**: 1107-1110.
39. Poulos A, Pollard AC, Mitchell JD, Wise D, Mortimer G. Patterns of Refsum's disease: phytanic acid oxidase deficiency. *Arch Dis Child* 1984; **59**: 222-229.
40. Heymans HSA, Schutgens RBH, Tan R, Bosch H, Borst P. Severe plasmalogen deficiency in infants without peroxisomes (Zellweger syndrome). *Nature* 1983; **306**: 69-70.
41. Moser HW, Moser AB, Powers JM, et al. The prenatal diagnosis of adrenoleukodystrophy. *Pediatr Res* 1982; **16**: 172-175.
42. Roscher A, Molzer B, Bernheimer H, Stöckler S, Mutz I, Paltauf F. The cerebrohepatorenal (Zellweger) syndrome: an improved method for the biochemical diagnosis and its potential value for prenatal detection. *Pediatr Res* 1985; **19**: 930-933.
43. Wanders RJA, Schrakamp G, Van den Bosch H, et al. Pre- and postnatal diagnosis of the cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome via a simple method directly demonstrating the presence or absence of peroxisomes in cultured skin fibroblasts, amniocytes or chorionic villi fibroblasts. *J Inherited Metab Dis* 1986; **9** (suppl 2): 317-320.
44. Moser AE, Borel J, Odone A, et al. A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. *Ann Neurol* 1987; **45**: 125-138.
45. Holmes RD, Wilson GN, Jajra AK. Oral ether lipid therapy in patients with peroxisomal disorders. *J Inherited Metab Dis* 1987; **10** (suppl 2): 239-241.
46. Steinberg D. Phytanic acid storage disorders. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1983: 731-747.
47. Reddy JK, Warren JR, Reddy MK, Lalwani ND. Hepatic and renal effects of peroxisome proliferators: biological implications. *Am NY Acad Sci* 1982; **386**: 81-110.
48. Bjorkhem I, Blomstrand S, Glaumann H, Strandvik B. Unsuccessful attempts to induce peroxisomes in two cases of Zellweger disease by treatment with clofibrate. *Pediatr Res* 1985; **19**: 590-594.
49. Lalwani ND, Reddy MK, Ghosh S, Barnard SD, Molello JA, Reddy JK. Induction of fatty acid β -oxidation and peroxisome proliferation in the livers of rhesus monkeys by DL-040, a new hypolipidaemic agent. *Biochem Pharmacol* 1985; **34**: 3473-3482.
50. Van den Branden C, Vamecq J, Wybo J, Roels F. Phytol and peroxisome proliferation. *Pediatr Res* 1986; **20**: 411-415.

Aanvaar: 24 Okt 1994.