

# Postępująca encefalopatia padaczkowa na podłożu mutacji w genie *HSD17B* — niedobór enzymu dwufunkcyjnego. Opis przypadku

## *Progressive epileptic encephalopathy due to mutations in the HSD17B gene — bifunctional enzyme deficiency. A case report*

Sylwia Pawlak-Kurek<sup>ID</sup>, Łukasz Przysło<sup>ID</sup>

Klinika Neurologii Rozwojowej i Epileptologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

### STRESZCZENIE

Choroby peroksysomalne powstają w wyniku uwarunkowanego genetycznie nieprawidłowego wytwarzania peroksysomów bądź deficytu pojedynczego enzymu peroksysomalnego. Charakteryzują się szerokim, częściowo nakładającym się spektrum objawów, a w standardowej ocenie klinicznej ich molekularne podłoże jest niemożliwe do różnicowania.

Najcięższą postacią zaburzeń biogenezy peroksysomów jest zespół Zellwegera, związany z charakterystycznym fenotypem i kluczowymi objawami: hipotonią, początkiem drgawek w 1. miesiącu życia, opóźnieniem psychomotorycznym oraz stwierdzanym w surowicy podwyższeniem stężenia bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA, *very long chain fatty acids*). Analogiczny obraz kliniczny obserwowany jest w niedoborze białka dwufunkcyjnego, stąd bywa on określany zespołem pseudo-Zellwegera.

W poniższej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z niedoborem enzymu dwufunkcyjnego.

W chorobach peroksysomalnych nie istnieje leczenie przyczynowe, a postępowanie ma charakter jedynie wspomagający i objawowy.

**Słowa kluczowe:** choroby peroksysomalne, deficyt enzymu dwufunkcyjnego, spektrum zespołu Zellwegera, VLCFA, *very long chain fatty acids*

### ABSTRACT

Peroxisomal diseases result from genetically determined abnormal production of peroxisomes or a deficiency of a single peroxisomal enzyme. They are characterized by a wide, partially overlapping spectrum of symptoms, and in standard clinical assessment their molecular basis is impossible to differentiate.

The most severe form of peroxisome biogenesis disorders is Zellweger syndrome, associated with a characteristic phenotype and key symptoms: hypotension, the onset of seizures at 1 month of life, neurodevelopmental delay, and increased VLCFA concentration in the serum. A similar clinical picture is observed in bifunctional protein deficiency, hence it is sometimes called pseudo-Zellweger syndrome.

The following paper presents a case of a patient with a bifunctional enzyme deficiency.

There is no causal treatment for peroxisomal diseases and treatment is only supportive and symptomatic.

**Keywords:** peroxisomal diseases, bifunctional enzyme deficiency, Zellweger syndrome spectrum, VLCFA, *very long chain fatty acids*

Neurol Dziec. 2024; 34; 62: 11–17

#### Adres do korespondencji:

Sylwia Pawlak-Kurek  
Klinika Neurologii Rozwojowej i Epileptologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki  
ul. Rzgowska 281/289, 93–338 Łódź  
e-mail: sylwiapawlakk@gmail.com

Otrzymano: 19.03.2024

Zaakceptowano: 27.09.2024

Opublikowano: 6.11.2024

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

## WPROWADZENIE

Peroksosomy są organellami komórkowymi najliczniej występującymi w komórkach wątroby i nerek oraz w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Pełnią unikalną funkcję metaboliczną odpowiadając za proces  $\beta$ -oksydacji bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich pochodnych. Ponadto uczestniczą w szlaku  $\alpha$ -oksydacji 3-metylo pochodnych kwasów tłuszczowych oraz w biosyntezie cholesterolu, kwasów żółciowych i eterolipidów, a także chronią komórki przed działaniem wolnych rodników [1, 2].

Choroby peroksosomalne powstają na podłożu nieprawidłowej biogenezy peroksosomów (PBD, *peroxisomal biogenesis disorders*) bądź defektu pojedynczego enzymu peroksosomalnego (SED, *single enzyme deficiencies*) [3]. Obserwowane u chorych objawy są wynikiem wtórnego do zaburzeń metabolizmu gromadzenia się w organizmie szeregu związków chemicznych: bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA, *very long chain fatty acids*), kwasu fitanowego i pristanowego, półproduktów kwasów żółciowych C27 i kwasu pipekolowego, a także niedoboru plazmalogenu w erytrocytach [4, 5].

W poniższej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z deficytem białka dwufunkcyjnego — DBP (*D-bifunctional protein deficiency*).

## OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka 8-miesięczna z encefalopatią padaczkową i rozwojową o nieznanym podłożu została przyjęta do Kliniki Neurologii Rozwojowej i Epileptologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (KNRiE) z powodu obserwowanej przez rodziców hiporeaktywności.

Z wywiadu wiadomo było, że dziecko zostało urodzone z ciążą III, porodu II, czasowego, drogą cięcia cesarskiego (wskazania matczyne — stan po cięciu cesarskim), z masą 2900 g, zostało ocenione na 9 punktów w skali Apgar. W 1. dobie życia obserwowano pogarszający się stan dziecka, apatię, niechęć do jedzenia, brak odruchu ssania i szukania oraz hipotonię. W kolejnej dobie u dziewczynki wystąpiły kilkusekundowe drgawki kończyn dolnych oraz drgawki połowicze prawostronne ze zwrotem gałek ocznych. Włączono leczenie fenobarbitem (PB) oraz karbamazepiną (CBZ), uzyskując przejściową poprawę. Następnie obserwowano liczne napady padaczkowe z drgawkami kończyn, szczękociskiem, zasinieniem twarzy i spadkiem saturacji do 85%. Z tego powodu dziecko było wielokrotnie hospitalizowane w OIOM, oddziałach pediatrycznych i neurologicznych. Kilukrotnie modyfikowano terapię przeciwnapadową stosując lewetyracetam (LVT), fenytoinę (PHT), klonazepam (CZP), kwas walproinowy (VPA); podawano także pirydoksynę. W zapisie badania EEG wykonanym w 2. miesiącu życia opisano asymetrię czynności podstawowej (wyższa amplituda w odprowadzeniach znad

lewej półkuli), bez czynności napadowej. W wykonanych badaniach obrazowych rezonansem magnetycznym (RM) głowy w 2. miesiącu życia uwidoczono niejednorodną hiperintensywność jąder podkorowych (zaburzenia mielinizacji) oraz podwyższony sygnał istoty białej okołokomorowej w T2, natomiast w badaniu kontrolnym wykonanym w 4. miesiącu życia, w stosunku do badania poprzedniego stwierdzono niewielkie poszerzenie układu komorowego i przestrzeni podpajęczynówkowej oraz ścięczenie ciała modzelowatego. W badaniach USG jamy brzusznej oraz ECHO serca nie wykazano nieprawidłowości. W badaniu EKG nie zarejestrowano zaburzeń rytmu i przewodzenia. Dziewczynka dwukrotnie (w 2. oraz 4. miesiącu życia) była konsultowana okulistycznie — obraz dna oczu był prawidłowy. U dziecka stwierdzono w surowicy podwyższony poziom VLCFA C24:C22 oraz C26:22. Diagnostyka genetyczna z wykorzystaniem analizy szerokoprzepustowej WES pozostawała w opracowaniu. Od poprzedzającej hospitalizacji dziecko przez 5 miesięcy przebywało w domu, kontrola napadów była zadowalająca, natomiast niepokój opiekunów budziła nasilona hiporeaktywność i wzmożona senność dziewczynki. Wówczas w leczeniu przeciwnapadowym stosowano VPA, CZP i PB.

Przy przyjęciu do KNRiE w badaniu neurologicznym zaznaczone: ilościowe zaburzenia świadomości z nasiloną sennością, bez kontaktu z otoczeniem, nieotwierająca spontanicznie oczu, niereagująca na czynności związane z badaniem; źrenice równe, z leniwą reakcją na światło, obustronnie centralna leukokoria, zez zbieżny naprzemienny, apraksja gałkoruchowa; mimika symetryczna; napięcie mięśniowe obniżone globalnie; siła mięśniowa bez zaznaczonej lateralizacji; brak spontanicznej aktywności ruchowej; odruchy kolanowe nieobecne obustronnie, pozostałe objawy głębokie hiporeaktywne, symetryczne; objawy patologiczne nieobecne; odruchy niemowlęce nieobecne; zaznaczone cechy dysmorfii (wydatne szerokie czoło, skośne ustawienie szpar powiekowych, szeroka nasada nosa).

Podstawowe badania laboratoryjne wykazały tendencję do hiponatremii, nieznaczną hiperamonemię (98–140  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), poza tym wyniki bez istotnych odchyłań. Zapis badania EEG we śnie ze zmianami zlokalizowanymi z wtórnym uogólnieniem. Przewodnictwo nerwowe w badanych włóknach ruchowych nerwów kończyn górnych i dolnych zachowane. W badaniu okulistycznym opisano zaćmę biegunową przednią, natomiast na dnie oczu stwierdzono rozsiane zmiany plamiste na obwodzie siatkówki, nieobejmujące plamki. Powtórzono oznaczenie profilu VLCFA w surowicy — ponownie stwierdzono podwyższony stosunek C24:C22 (1,31, norma < 0,96) oraz C26:C22 (0,13, norma < 0,02).

W czasie hospitalizacji zmodyfikowano leczenie przeciwnapadowe, stopniowo redukując dawki PB i CZP oraz dołączając i eskalując preparat topiramatu (TPM). Zaobserwowano

poprawę stanu ogólnego i neurologicznego dziecka — dziewczynka przestała być podsypiająca, zaczęła spontanicznie otwierać oczy, reagować na bodźce z otoczenia. Ze względu na wykrytą hiperamonemię związaną najpewniej ze stosowaniem VPA zastosowano wlewy argininy oraz całkowicie odstawiono VPA — z dobrym skutkiem.

Podczas hospitalizacji uzyskano informację o zidentyfikowanej w badaniu genetycznym WES mutacji w genie *HSD17B4*. Zdecydowano o wdrożeniu leczenia żywieniowego zawierającego olej MCT i kwasy DHA oraz oleju Lorentza, mających na celu obniżenie zawartości VLCFA.

Dziewczynka została wypisana z oddziału pod opiekę hospicjum domowego, zaplanowano kontrole neurologiczne, biochemiczne oraz neuroobrazowe.

Po 3 miesiącach domowej opieki paliatywnej uzyskano informację, że dziecko zmarło.

## OMÓWIENIE

Choroby peroksysomalne charakteryzują się szerokim, częściowo nakładającym się spektrum objawów, co wynika z faktu, że zostały opisane zanim odkryto ich wspólne molekularne podłoże. Powstają w wyniku uwarunkowanego genetycznie nieprawidłowego wytwarzania peroksysomów bądź deficytu pojedynczego enzymu peroksysomalnego [6].

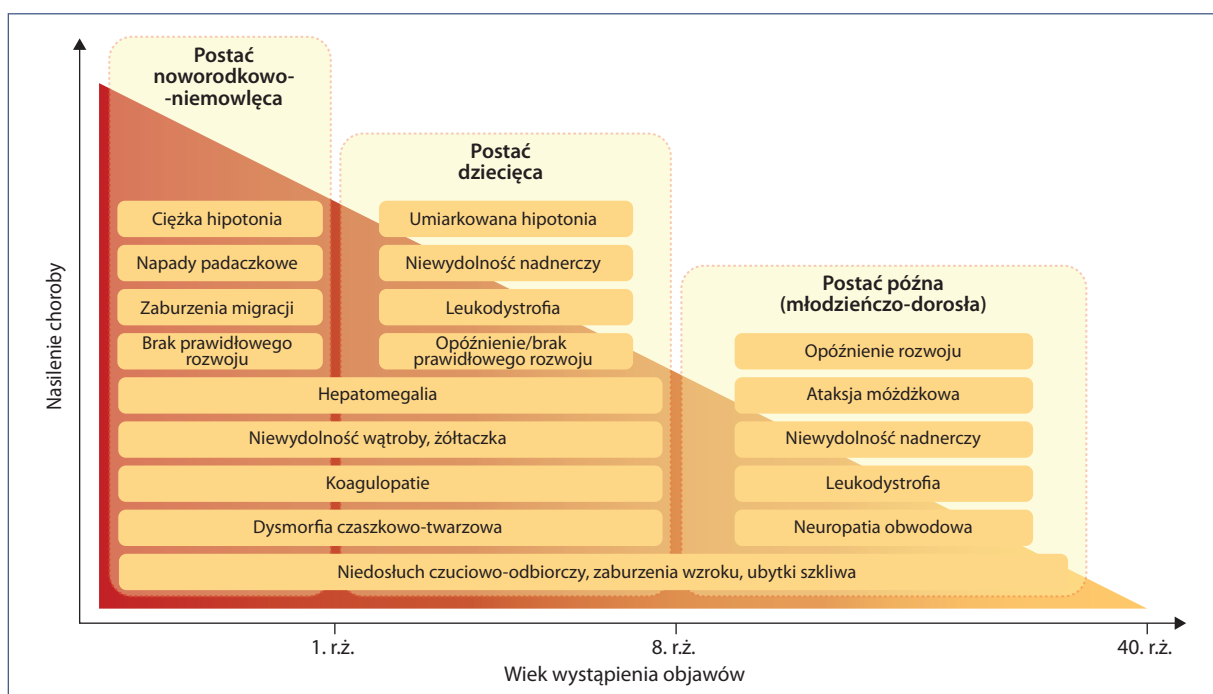
### Choroby wynikające z zaburzeń biogenezy peroksysomów (PBD)

Zaburzenia biogenezy peroksysomów (PBD, *peroxisome biogenesis disorder*) są uwarunkowane autosomalną

recesywną mutacją jednego z 13 genów *PEX*. Wyróżniamy wśród nich dwa podtypy:

1. Spektrum chondrodysplazji, w tym chondrodystrofię rizomeliczną typu I (RCDP1, *rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1*), związaną z mutacją w genie *PEX7* [6].
2. Zaburzenia określane wspólnym mianem spektrum zespołu Zellwegera (PBD-ZSS, *peroxisome biogenesis disorders-Zellweger syndrome spectrum*; ZSD, *Zellweger syndrome spectrum disorder*), do których należą fenotypowe warianty zespołu Zellwegera (ZS, *Zellweger syndrome*), adrenoleukodystrofia noworodkowa (NALD, *neonatal adrenoleukodystrophy*) oraz niemowlęca postać choroby Refsuma (IRD, *infantile Refsum disease*) [2, 4]. Obecnie preferuje się nomenklaturę podkreślającą wspólną etiologię oraz różnice w czasie wystąpienia i stopniu nasilenia objawów, wyróżniając ZSD o ciężkim, pośrednim lub łagodnym fenotypie [6]. Symptomatologię zaburzeń biogenezy peroksysomów w zależności od wieku pacjenta przedstawia rycina 1.

Klasyczny zespół Zellwegera (ZS), inaczej zespół mózgowo-wątrobowo-nerkowy, jest pierwszą opisaną i zarazem najcięższą postacią zaburzeń peroksysomalnych. Podstawowymi objawami, występującymi zaraz po urodzeniu, są hipotonia i drgawki noworodkowe. U noworodków i niemowląt obserwuje się charakterystyczny fenotyp: wielkogłowie lub małogłowie, spłaszczoną twarz i potylicę, wysoko wysklepione podniebienie, małożuchwie, szpary powiekowe ustawione skośnie w górę, zmarszczki nakątne i szeroka nasada nosa, wydatne, wysokie czoło, szerokie szwy czaszkowe, duże



Rycina 1. Symptomatologia chorób peroksysomalnych zależna od wieku chorego (za Klouwer [5], w modyfikacji własnej)

ciemię przednie oraz naddatek skórnych fałdów szyjnych. Często występują nieprawidłowości w układzie szkieletowym (*chondrodysplasia punctata* — najczęściej w rzepce i w obrębie bioder) oraz podkorowe torbiele nerek. Rozwój psychomotoryczny jest znacznie opóźniony. W obrazach RM mózgu opisywane są zmiany wtórne do zaburzeń migracji (polimikrogyria, pachygyria, heterotopia). Choroba ma charakter postępujący i nieuleczalny, o złym rokowaniu. Z czasem rozwija się niewydolność wątroby z hepatomegalią, żółtaczką, a także zaburzenia krzepnięcia z epizodami krwotoków, w tym krwawień śródczaszkowych. Ponadto obserwuje się pogłębiającą się czuciowo-nerwową utratę słuchu, oczopląs, zaćmę, jaskrę, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zmętnienie rogówki i zanik nerwu wzrokowego. Dodatkowe objawy obejmują: niedoczynność nadnerczy, tworzenie się wapniowo-szczawianowych kamieni nerkowych, słaby przyrost masy ciała, wnetrostwo i spodziectwo u chłopców oraz klitoromegalię u dziewcząt [4, 7]. Chorzy umierają najczęściej przed ukończeniem 2. roku życia, zwykle w wyniku niewydolności oddechowej, bezdechu bądź powikłań infekcji [8].

### Zaburzenia wynikające z defektu pojedynczego enzymu peroksysomalnego (SED)

Obraz kliniczny chorób wynikających z deficytu pojedynczego enzymu peroksysomalnego (SED, *single enzyme deficiency*) związany jest z funkcjami metabolicznymi uszkodzonego białka.

Najczęstszymi w tej grupie są zaburzenia na szlaku β-oksydacji kwasów tłuszczowych: adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (*X-ALD, X-linked adrenoleukodystrophy*) i deficyt białka dwufunkcyjnego — DBP (*D-bifunctional protein deficiency*) [2].

### NIEDOBÓR BIAŁKA DWUFUNKCYJNEGO

Białko dwufunkcyjne, czyli dehydrogenaza 17β-hydroksysteroidowa typu IV (HSD17B4), jest enzymem katalizującym II i III etap peroksysomalnego utleniania kwasów tłuszczowych i pochodnych kwasów tłuszczowych. DBP to białko zbudowane z dwóch funkcjonalnie odmiennych podjednostek: hydratazy 2-enoilo-CoA oraz dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA. Niedobory DBP powstają na podłożu dziedziczonych autosomalnie recesywnie mutacji w genie *HSD17B4* zlokalizowanym na chromosomie 5q23 [9]. Wyróżnia się trzy podstawowe typy niedoborów DBP:

— typ I (częstość występowania 27%) — związany z całkowitym niedoborem aktywności zarówno hydratazy, jak i dehydrogenazy, wywołany mutacjami nonsensownymi, z przesunięciem ramki odczytu lub delecjami w ramce odczytu domeny dehydrogenazy;

- typ II (częstość występowania 28%) — izolowany niedobór aktywności hydratazy, na podłożu mutacji typu *missense* lub delecji w ramce w domenie hydratazy;
- typ III — najczęstszy (45%) — izolowany niedobór aktywności dehydrogenazy; w wyniku mutacji typu *missense* lub delecji pojedynczych aminokwasów w domenie dehydrogenazy [9–11];
- dodatkowo zaproponowano fenotyp typu IV, warunkowany mutacją *missense* w każdej z domen enzymu, wywołującą zmniejszoną, ale oznaczalną aktywność hydratazy i dehydrogenazy DBP [12, 13].

U większości pacjentów z niedoborem dwufunkcyjnego białka D dochodzi do nagromadzenia w osoczu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz kwasu przistanowego i kwasów żółciowych, natomiast u niektórych chorych nie stwierdza się żadnej ww. nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych [14].

Obraz kliniczny niedoboru białka dwufunkcyjnego jest zróżnicowany pod względem nasilenia i analogiczny do fenotypu spektrum zespołu Zellwegera, stąd mówi się o zespole pseudo-Zellwegera (*pseudo-Zellweger syndrome*). Zaznaczone objawy osiowe to: hipotonia od okresu noworodkowego, drgawki w 1. miesiącu życia, globalne opóźnienie rozwoju psychomotorycznego oraz cechy dysmorfii czaszkowo-twarzowej (makrocefalia, powiększone ciemiączko, wydatne czoło, hiperteloryzm, fałdy nakątne, długa rynienka podnosowa, retrognacja, wysoko wysklepione podniebienie, nisko osadzone uszy). Ponadto u pacjentów obserwuje się zaburzenia słuchu i wzroku, powiększenie i zwłóknienie wątroby, torbiele nerek, zanik kory nadnerczy, nieprawidłowy obraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (poszerzenie układu komorowego, dysplazje korowe, opóźnienie mielinizacji, zmiany demielinizacyjne, hipoplazja/atrofia mózdzku, agenezja/hipoplazja/dysgenезja ciała modzełowatego, polimikrogyria, pachygyria, torbiele germinolityczne, heterotopie istoty szarej, obszary gliozy) oraz opóźnione przewodnictwo nerwowe [9, 11, 12, 14]. Wyodrębniony jako ostatni fenotyp typu IV niedoboru DBP, w którym objawy pojawiają się w dzieciństwie lub wczesnej dorosłości, charakteryzuje się ataksją związaną z zanikiem mózdzku w badaniu MRI, głuchotą odbiorczo-nerwową oraz hipogonadyzmem hipergonadotropowym [11].

Rokowanie jest zwykle złe, a średni czas przeżycia chorych wynosi około 17–18 miesięcy w typie III, 10–11 miesięcy w typie II i 6–7 miesięcy w typie I. Jedynie nieliczni pacjenci dożywają do drugiej dekady życia [9].

Zaburzenia biogenezy peroksysomów w zależności od defektów metabolicznych i molekularnych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zaburzenia biogenezy peroksydomów w zależności od defektów metabolomicznych i molekularnych (wg Nascimento [2, 5], w modyfikacji własnej)

	ZSD	ACOX1-D	DBP-D	X-ALD	RD	SCPx	AMACRD	RCDP 1	RCDP 2	RCDP 3	Uwagi
Osocze	↑	↑	↑	↑	N	N	N	N	N	N	Wynik fałszywie pozytywny możliwy w diecie ketogenicznej, diecie bogatej w orzechy oraz w przypadku hemolizy próbki
	↑	N	N-↑	N	N	↑	↑	N	N	N	
	N-↑	N	N-↑	N	N	↑	↑	N	N	N	Wyłącznie egzogenny (bezpośrednio i pośrednio poprzez kwas fitanowy); u noworodków w normie
	N-↑	N	N-↑	N	↑	↑	N-↑	N-↑	N	N	Wyłącznie egzogenny; zależny od spożycia; u noworodków w normie
	↓	N	N	N	N	N	N	↓	↓	↓	
Erytrocyty	↓	N	N	N	N	N	N	↓	↓	↓	
Sucha kropla	↑	↑	↑								
	↓	N	N	N	N	N	N	↓	↓	↓	
Enzym	-	ACOX1	DBP	ALDP	PhyH	SCPx	AMACR	-	DHAPAT	ADHAPS	
Gen	PEX 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11β, 12, 13, 14, 16, 19, 26	ACOX1	HSD17B4	ABCD1	PAHX	SCP2	AMACR	PEX7	GNPAT	AGPS	

ACOX1-D (peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase 1 deficiency) — deficyt oksydazy acylo-CoA peroksymalnej; AMACR (alpha-methylacyl-CoA racemase) — deficyt racemazy 2-metyloacylo-CoA; DBP-D (D-bifunctional protein deficiency) — deficyt białka dwufunkcyjnego; DHAPAT (dihydroxyacetone phosphate acyltransferase) — acylotransferaza fosforanu dihydroksyacetonu; DHCA (dihydrokyscholestanic acid) — kwas dihydrokyscholestanowy; n — norma; RCDP 1 (rhizomelic chondrodysplasia punctata) — chondrodystrofia rizoameliczna typ 1; RCDP 2 — deficyt acylotransferazy dihydroksyacetonofosforanowej; RCDP 3 — deficyt syntazy alkilodihydroksyacetonofosforanowej; RD (Refsum disease) — choroba Refsuma; SCPx (sterol carrier protein X) — deficyt białka X nośnika grupy sterolowej; THCA (trihydrokyscholestanic acid) — kwas trihydrokyscholestanowy; VLCFA (very long-chain fatty acids) — bardzo długolłańcuchowe kwasy tłuszczowe, (> C22:0, C24:0, C26:0); X-ALD — adrenoleukodystrofia; ZSD (Zellweger spectrum disease) — spektrum zespołu Zellwegera

## LECZENIE

Jak dotąd nie uzyskano jednoznacznie pozytywnych wyników w zakresie zastosowania u pacjentów z chorobami peroksysomalnymi leczenia mającego na celu zatrzymanie postępu choroby. Raporty dotyczą często małych grup chorych, a otrzymane wyniki są rozbieżne odnośnie do korzyści klinicznych [2]. Obecnie postępowanie terapeutyczne ma charakter objawowy oraz wspomagający, w postaciach najcięższych powinno zawierać opiekę paliatywną i obejmuje [5, 6, 15–17]:

- leczenie padaczki;
- suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
- alkalizację moczu i adekwatne nawadnianie;
- suplementację witaminy K w przypadku zaburzeń krzepnięcia;
- leczenie kortyzonem w celu wyrównania niewydolności nadnerczy;
- aparaty słuchowe i implanty ślimakowe w leczeniu wad słuchu;
- leczenie operacyjne zaćmy, korekcję okularową wad wzroku;
- gastrostomię w przypadku nieskutecznego karmienia doustnego;
- szczepienia ochronne, w tym coroczne szczepienia przeciwko grypie i RSV.

Pacjenci wymagają regularnych kontroli neurologicznych, okulistycznych, laryngologicznych oraz systematycznej oceny: parametrów wzrostu, odżywienia, bezpieczeństwa żywienia doustnego, wydolności wątroby (PT, PTT, AST, ALT, bilirubina całkowita i bezpośrednia), nadnerczy (ACTH i kortyzol), nerek (stosunek szczawianu do kreatyniny w moczu), badania USG jamy brzusznej (obrazowanie nerek i wątroby, fibroscan wątroby) oraz stałej opieki stomatologicznej [2, 5, 6].

## KONCEPCJE LECZENIA ŻYWIENIOWEGO

### Olej Lorenza (mieszanka glicerynowych estrów kwasu oleinowego i erukowego w proporcji 4:1 — trioleinianu gliceryny i trierukinianu gliceryny)

Jednym z głównych odchyłeń biochemicznych u pacjentów z chorobami peroksysomalnymi jest podwyższony poziom VLCFA w tkankach i płynach ustrojowych. Nie wykazano jednak, aby izolowana redukcja VLCFA w diecie skutecznie obniżała poziom VLCFA we krwi, gdyż większość VLCFA w organizmie jest wytwarzana endogennie. Skuteczność zastosowania diety redukcyjnej VLCFA w połączeniu z suplementacją oleju Lorenza wykazano wyłącznie u chorych z X-ALD, bez wpływu jednak na dokonane już zmiany leukodystroficzne [16].

## Kwas dokozaheksaenowy (DHA; C22: 6-omega3)

Kwas dokozaheksaenowy jest wielonienasyconym kwasem tłuszczowym, będącym produktem peroksysomalnej  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych, niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania mózgu i siatkówki. Ze względu na obserwowane u pacjentów z ZSD obniżone stężenie DHA w błonach erytrocytów rozważano stosowanie suplementacji. Opisywana w badaniach klinicznych skuteczność w zwiększeniu stężenia DHA w osoczu nie wiązała się jednak z poprawą kliniczną w zakresie objawów neurologicznych i zaburzeń widzenia u chorych [5, 15].

## Kwas cholowy

Suplementacja kwasem cholowym u pacjentów z chorobami peroksysomalnymi poprawia wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz prowadzi do zmniejszenia syntezy prekursorów kwasów żółciowych (DHCA i THCA), obniżenia ich stężenia i w efekcie hamuje ich toksyczny wpływ [5]. U chorych obserwowano poprawę w zakresie parametrów wątrobowych, masy ciała i wzrostu, a ogólny profil bezpieczeństwa stosowania doustnego kwasu cholowego oceniono jako korzystny [18]. Należy jednak pamiętać o ostrożności w stosowaniu terapii u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, ze względu na potencjalne działanie hepatotoksycznie [12, 19]. Obecnie (za *EU Clinical Trials Register*) trwa długoterminowe badanie kliniczne bezpieczeństwa stosowania suplementacji preparatów kwasu cholowego (EudraCT Number: 2019-001528-37).

## Kwas fitanowy

W organizmie człowieka kwas fitanowy pochodzi wyłącznie ze źródeł egzogennych. Zastosowanie diety eliminacyjnej prowadzi do normalizacji poziomu w surowicy, a u pacjentów obserwuje się poprawę funkcji neurologicznych [2].

## Prekursory plazmalogenów

Plazmalogeny to nietypowa klasa lipidów eterowych należąca do fosfolipidów. Istnieją doniesienia o obserwowanym u pacjentów korzystnym wpływie suplementacji prekursorów plazmalogenów (związki alkiloglicerolu) na wzrost poziomu plazmalogenów w erytrocytach i poprawę objawów klinicznych, chociaż brak jest systematycznych badań [5].

## WNIOSKI

W przypadku pacjenta z globalną hipotonią, drgawkami noworodkowymi, opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego i charakterystycznymi cechami dysmorfii twarzoczaszki należy wysunąć podejrzenie zaburzeń spektrum

Zellwegera. Zaleca się oznaczenie stężenia VLCFA w surowicy, pamiętając jednak, że prawidłowy poziom VLCFA nie wyklucza rozpoznania. Warto zwrócić uwagę, że u pacjenta leczonego dietą ketogeniczną, dietą bogatą w orzechy, bądź w przypadku hemolizy próbki — wynik VLCFA może być fałszywie pozytywny [5, 10]. Pomocna w postawieniu diagnozy może być ocena ośrodkowego układu nerwowego w badaniu rezonansem magnetycznym i stwierdzenie charakterystycznych zmian, które nie są obligatoryjne w atypowym fenotypie [14]. W standardowej ocenie klinicznej i diagnostycznej molekularne podłoże zaburzeń spektrum Zellwegera jest niemożliwe do zróżnicowania. Szacuje się, że około 15% pacjentów z fenotypem ZSD i podwyższonym stężeniem VLCFA w osoczu ma faktycznie niedobór pojedynczego enzymu  $\beta$ -oksydacji peroksysomalnej. Z tego powodu prowadząc diagnostykę różnicową warto rozważyć analizę całościową WES lub rozszerzone sekwencjonowanie panelowe obejmujące oprócz 13 genów *PEX* geny *ACOX1* i *HSD17B4* [6, 10].

## INFORMACJE O ARTYKULE I DEKLARACJE

### Oświadczenie etyczne

Nie dotyczy.

### Wkład autorski

Autorska praca Sylwii Pawlak-Kurek przy wsparciu merytorycznym Łukasza Przysłego.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Zschocke J, Hoffmann G. Vademecum Metabolicum. Milupa GmbH, Friedrichsdorf 2004.
- Stradowska TJ. Peroxisomal disorders. *Postepy Biochem.* 2018; 64(4): 359–367, doi: [10.18388/pb.2018\\_150](https://doi.org/10.18388/pb.2018_150), indexed in Pubmed: [30656921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656921/).
- Möller G, van Grunsven EG, Wanders RJ, et al. Molecular basis of D-bifunctional protein deficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2001; 171(1-2): 61–70, doi: [10.1016/s0303-7207\(00\)00388-9](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00388-9), indexed in Pubmed: [11165012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11165012/).
- Orpha.net. Zaburzenia biogenezy peroksysomów, spektrum zespołu Zellwegera. <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/PL/ZaburzeniabiogenezyperoksysomuspektrumzespoluZellwegera-PLplAbs11215.pdf>.
- Klouwer FCC, Berendse K, Ferdinandusse S, et al. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 151, doi: [10.1186/s13023-015-0368-9](https://doi.org/10.1186/s13023-015-0368-9), indexed in Pubmed: [26627182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26627182/).
- Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, et al. Zellweger Spectrum Disorder. *GeneReviews*® [Internet].
- Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev.* 2013; 17(3): 187–196, doi: [10.1002/ddrr.1113](https://doi.org/10.1002/ddrr.1113), indexed in Pubmed: [23798008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23798008/).
- Lee PR, Raymond GV. Child neurology: Zellweger syndrome. *Neurology.* 2013; 80(20): e207–e210, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182929f8e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182929f8e), indexed in Pubmed: [23671347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671347/).
- Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PAW, et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol.* 2006; 59(1): 92–104, doi: [10.1002/ana.20702](https://doi.org/10.1002/ana.20702), indexed in Pubmed: [16278854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278854/).
- Landau YE, Heimer G, Barel O, et al. Four patients with D-bifunctional protein (DBP) deficiency: expanding the phenotypic spectrum of a highly variable disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2020; 25: 100631, doi: [10.1016/j.ymgmr.2020.100631](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100631), indexed in Pubmed: [32904102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904102/).
- Amor DJ, Marsh APL, Storey E, et al. Heterozygous mutations in cause juvenile peroxisomal D-bifunctional protein deficiency. *Neurol Genet.* 2016; 2(6): e114, doi: [10.1212/NXG.000000000000114](https://doi.org/10.1212/NXG.000000000000114), indexed in Pubmed: [27790638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27790638/).
- Nascimento J, Mota C, Lacerda L, et al. D-bifunctional protein deficiency: a cause of neonatal onset seizures and hypotonia. *Pediatr Neurol.* 2015; 52(5): 539–543, doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.007), indexed in Pubmed: [25882080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882080/).
- McMillan HJ, Worthylake T, Schwartzentruber J, et al. Specific combination of compound heterozygous mutations in 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 4 (HSD17B4) defines a new subtype of D-bifunctional protein deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012; 7(1), doi: [10.1186/1750-1172-7-90](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-90).
- Grønberg S, Krätzner R, Spiegler J, et al. Typical cMRI pattern as diagnostic clue for D-bifunctional protein deficiency without apparent biochemical abnormalities in plasma. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(11): 2845–2849, doi: [10.1002/ajmg.a.33677](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33677), indexed in Pubmed: [20949532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20949532/).
- Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal disorders: The single peroxisomal enzyme deficiencies. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1763(12): 1707–1720, doi: [10.1016/j.bbamcr.2006.08.010](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.08.010).
- Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* 2016; 117(3): 313–321, doi: [10.1016/j.ymgme.2015.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.009), indexed in Pubmed: [26750748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26750748/).
- Werner KM, Cox AJ, Qian E, et al. D-bifunctional protein deficiency caused by splicing variants in a neonate with severe peroxisomal dysfunction and persistent hypoglycemia. *Am J Med Genet A.* 2022; 188(1): 357–363, doi: [10.1002/ajmg.a.62520](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62520), indexed in Pubmed: [34623748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34623748/).
- Heubi JE, Bove KE, Setchell KDR. Oral cholic acid is efficacious and well tolerated in patients with bile acid synthesis and Zellweger spectrum disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(3): 321–326, doi: [10.1097/MPG.0000000000001657](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001657), indexed in Pubmed: [28644367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644367/).
- Berendse K, Klouwer FCC, Koot BGP, et al. Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders. *J Inher Metab Dis.* 2016; 39(6): 859–868, doi: [10.1007/s10545-016-9962-9](https://doi.org/10.1007/s10545-016-9962-9), indexed in Pubmed: [27469511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27469511/).