

## The Peroxisome Biogenesis Disorders

신영림

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

### 서론

Peroxisome은 모든 진핵 세포내에 존재하는 지름이 0.1에서 1.5  $\mu\text{m}$  정도인 단일막을 가진 소기관이다. 대부분 사람의 세포내에는 한 세포 당 수 백에서 수천 개의 peroxisomes이 존재한다. 이 소기관의 과립 바탕질 내에는 약 50개 이상의 바탕질 효소가 포함되어 있는데 이들은 일부 지방산의  $\beta$  산화와 ether phospholipids, 담즙산, isoprene 화합물의 생합성 등을 포함한 다양한 대사 과정에 중요한 효소들이다.

1964년 Hans Zellweger가 Zellweger 증후군을 보고한 이후 Parsage와 McAdams가 뇌간신장 증후군이란 명칭으로 보고하였고 Opitz 등이 이들 모두 Zellweger 증후군 (Zellweger syndrome, ZS)으로 명명하였다. Goldfischer 등은 ZS 환자들에서 peroxisome 생성에 문제가 있는 것을 처음으로 보고하였고 그 후 신생아 부신백질이영양증 (neonatal adrenoleukodystrophy, NALD)과 영아형 Refsum 병 (infantile Refsum disease, IRD)도 같은 스펙트럼의 질환으로 알려졌다. 이들 Zellweger 스펙트럼 질환은 상염색체 열성으로 유전되고 약 50,000명당 1명의 빈도를 보인다. Rhizomelic 점상연골형성장애

(Rhizomelic chondrodysplasia punctata, RCDP)도 peroxisome 생성 장애에 의한 질환으로 알려지게 되었다.

Peroxisome에 관련된 질환은 단일 효소 결함에 의한 것과 peroxisome의 생성 장애에 의한 것으로 나누어진다. Peroxisome 생성 장애에 의한 질환 (peroxisome biogenesis disease, PBD)으로는 첫째로 심한 증상을 보이는 Zellweger 증후군부터 신생아 부신백질이영양증과 영아 Refsum 병 같은 경한 증상을 보이는 Zellweger 스펙트럼으로 PBD를 가진 환자의 약 80%가 여기에 속하며 둘째로는 전형적인 rhizomelic 연골형성 장애 질환을 포함하는 스펙트럼으로 전체 PBD 환자 중 15-20% 정도이다. 이들은 PEX 유전자의 결함과 그 단백질인 peroxins의 변형에 의해서 생성되는데 peroxins은 peroxisome 생성과 peroxisome 안으로 표적된 단백질의 유입에 중요하다.

Zellweger 증후군은 심한 증상을 나타내는 peroxisome 생성 장애 질환으로 특징적인 얼굴 모양과 뇌, 간, 신장, 눈, 귀 등의 전신 증상을 나타낸다. 여기서는 peroxisome 생성 질환과 그 중 Zellweger 증후군에 대해 중점적으로 살펴보고자 하였다.

**Peroxisome 생성 (Peroxisome biogenesis)의 분자 생물학적 기초**

Peroxisome은 소기관 내로 수용체 매개를 통한 유입에 의해서 유리 세포질 리보솜에서 바탕질 단백질의 합성에 의해 생성된다. 대개 바탕질 단백질은 세포질 수용체인 PEX5에 의해서 인식되어진 -S-K-L-COOH을 가진 C-terminal peroxisome targeting sequence (PTS1)에 의해서 설정되어지고 일부 바탕질 단백질은 -R-L-X<sub>s</sub>-H-L-를 가진 N-terminal PTS2에 의해서 생성된다. PEX 유전자는 peroxisome 생성에 필요한 단백질인 peroxins에 부호화되어 있다. 여기에는 PTS1과 PTS2 수용체 및 peroxisome 바탕질과 막 단백질의 유입에 속한 세포질과 통합 막 단백질도 포함된다. 현재까지 23개의 PEX 유전자가 발견되었고 사람에서는 15개의

PEX 유전자가 알려졌다.

처음 peroxisome 질환은 상보성 집단 (complementation group, CG) 연구에 의해서 이해되기 시작하여 현재 12개의 군으로 분리되었으며 이들 중 11개의 군에서 결함 유전자를 발견하였고 CG8은 아직 밝혀지지 않았다. Zellweger 스펙트럼의 질환에서는 11개의 상보성 집단에 다양하게 존재하며 여기의 모든 환자들은 PTS1과 PTS2 양쪽의 장애와 관련이 있다. 그러나 반대로 rhizomelic 점상연골형성장애는 PEX7 결함을 가진 PTS2 장애에 의해 생긴다. 상보성 집단에서 1군이 가장 많은 비율을 차지하는데 이는 PEX1 돌연변이에 의하며 대략 65%의 peroxisome 생성 장애 환자들이 여기에 속한다. CG1의 임상적 표현형은 심한 ZS에서 경한 NALD와 IRD까지 상대적으로 넓은 범주를 포함한다. 돌연변이를 분석하면 PEX1 유전자에

**Table 1.** Summary of PBD Complementation Groups, Numbers of Patients in Each Group and their phenotypes, their proportion of the PBD patients, the Associated Gene defects and affected gene products.

CG	Phenotypes	%	Gene	Gene product
CG1	75 ZS, 49 NALD, 26 IRD	57%	PEX1	143 kDa AAA ATPase
CG2	1 ZS, 2 NALD, 1 IRD	1%	PEX5	67 kDa, cytosolic/peroxisomal TPR protein; PTS1 receptor
CG3	6 ZS, 2 NALD, 2 IRD	4%	PEX12	41 kDa PMP with C-terminal zinc-binding RING domain
CG4	11 ZS, 11 NALD 9%		PEX6	104 kDa AAA ATPase
CG7	4 ZS, 1 NALD	2%	PEX10	37 kDa PMP with C-terminal zinc-binding RING domain
CG8	4 ZS, 5 NALD, 2 IRD	4%		
CG9	1 ZS	<1%	PEX16	39 kDa PMP required for PMP import
CG10	5 ZS, 2 IRD	3%	PEX2	35 kDa PMP with C-terminal zinc-binding RING domain
CG11	44 RCDP	17%	PEX7	36 kDa WD-40 protein; PTS2 receptor
CG12	2 ZS	1%	PEX3	42 kDa PMP required for PMP import
CG13	1 ZS, 1 NALD	1%	PEX13	44 kDa PMP with C-terminal SH3 domain
CG14	1 ZS	<1%	PEX19	33 kDa cytosolic/peroxisomal protein required for PMP import; putative PMP receptor

서 두개의 흔한 대립유전자를 관찰할 수 있는데 하나는 경한 증상을 보이는 missense mutation (G843D)이며 또 하나는 좀 더 심한 양상을 보이는 한 개의 염기쌍이 삽입되어 740 아미노기산에서 조기 정지 코돈을 나타내는 돌연변이 (c.2097insT)이다 (Table 1).

Perosixomal 바탕질 단백질 유입

PBD 환자에서는 정상적인 통합 peroxisome 막단백질 (peroxisomal membrane proteins)을 가지고 있지만 PTS1과 PTS2에 표적화된 peroxisome 바탕질 단백질의 유입에 결함을 가지고 있다. 각각의 과정에는 관련 유전자의 결함을 관찰할 수 있다. PTS-1을 담고 있는 단백질 (리간드)이 PEX5에 의해서 인식되며 PTS-2는 PEX7에 의해서 인식되어 PTS 수용체에 결합되면 perosixoms 표면으로 이동하여 대개 PEX13과 PEX14 두개의 통합 peroxisome 바탕질 단백질이 속하는 결합 수용체와 상호 작용을 한다. 바탕질 단백질 유입은 수용체로부터 리간드를 분리하고 peroxisome 바탕질 안으로 리간드를 이동시킨다. PEX10과 PEX12는 자리 이동시 다음 단계로의 진행 과정에 중요한 역할을 한다. PTS 수용체는 세포질로 돌아가서 재순환을 하게 되고 이것은 또 다른 바탕질 단백질 유입을 시작하게 한다. PEX1과 PEX6는 바탕질 단백질 유입에 작용하는데 PEX5의 적당한 안정성이 필요하다. 이들 단백질의 역할은 아직 잘 알려지지 않았지만 *pex1* 과 *pex6* 세포의 표현형은 PTS 수용체 재순환에 관련된 역할을 한다 (Figure 1).

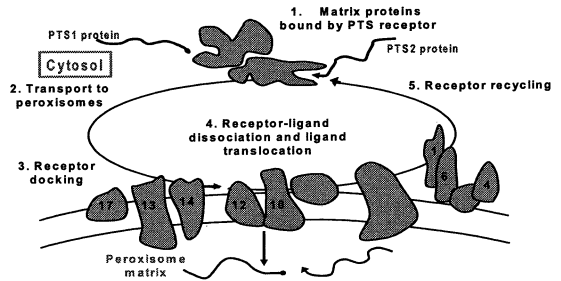


Fig. 1. Overview of the steps involved in peroxisome biogenesis.

Zellweger 증후군 스펙트럼의 임상 양상

(1) Zellweger 증후군

ZS 환자들은 the cerebrohepato renal syndrome으로도 알려져 있는데 다양한 선천성 기형과 진행성 대사 이상 장애를 보인다. Heymans에 의해 114명의 ZS 환자들의 일반적인 양상을 정리해 놓은 문헌에 의하면 이들은 큰 대천문, 튀어나온 이마, 저형성된 눈확위용기, 넓은 콧등과 작은 들창코 같은 특징적인 두개 안면 소견을 가지고 있다. 눈의 이상도 자주 나타나는데 백내장, 녹내장, 각막 혼탁, Brushfield spots, 색소 망막증과 시신경 형성 장애 등이 있다. 게다가 심한 긴장 저하, 허약 증세와 신생아 경련이 동반된다. 긴장 저하증과 평편한 얼굴 모습으로 영아 시기에는 때때로 다운 증후군으로 오인받기도 한다. 방사선 검사에서는 무릎뼈와 장골단에서 비정상적인 점상 석회화가 보인다. 신장 낭종도 자주 관찰되지만 대개는 초음파상으로 발견하기에는 너무 작다.

대부분 환아들은 심한 긴장저하, 경련, 섭식 곤

란, 간손상과 무호흡 등으로 수개월 이상 생존하는 경우가 드물다. Wilson 등에 의하면 90명의 환자들에서 79명은 평균 12.5주의 나이에 사망하였다고 하였다.

### (2) 신생아 부신백질이영양증 (NALD)

NALD는 처음에 1978년 Ulrich 등에 의해서 처음 보고되었다. Ulrich 등이 보고한 남아환자는 출생 시 심한 저긴장 상태였으며 생후 4일째는 경련이 있었고 2개월째 점두 경련의 뇌파(hypsarrhythmia) 소견을 보였다. 경련은 심하게 지속되었고 정신 운동 발달은 전혀 이루어지지 않았으며 생후 20개월에 사망하였다. 부검 결과 뇌에는 전반적으로 말이집 탈락 소견을 보였으며 뇌피질과 관자덧개의 insula 부위에 다소뇌회증(polymicrogyria) 소견을 보였다. 부신은 작고 성염색체 유전의 ALD와 같은 층상 세포질 포함체를 가지고 있는 풍선 세포가 존재하며 피질의 위축이 관찰되었다. 그리고 뇌의 콜레스테롤 에스테르의 비율을 보면 hexacosanoic acid가 총 지방산의 25% 정도로 매우 과다한 것을 보여준다. 이런 소견들로 인해서 Ulrich 등은 이 질환을 connatal adrenoleukodystrophy라고 현재 NALD로 알려진 이름으로 명명하였다.

이름은 비슷하지만 NALD와 성염색체 유전의 ALD는 서로 분명히 다른데 둘 다 혈장과 조직에 very long chain fatty acid (VLCFA)가 축적되어 있는 것은 같으나 그 과정에서 차이가 난다. NALD는 다수의 peroxisomal  $\beta$ -산화 효소의 결핍에 의한 것이지만 성염색체 유전의 ALD는 VLCFA  $\beta$ -산화의 첫단계부터 중단된 결함에 의해서 나타난다. 거기다가 NALD 환자는 혈장의 pipercolic acid와 담즙 중간물이 증가되며 그들의 섬유모세포는 plasmalogens을 합성하고

phytanic acid를 산화하는 능력에 장애가 있다. 이런 결과들은 성염색체 유전의 ALD에서는 볼 수 없다. 또한 NALD는 성염색체 열성으로 유전되며 최근 분자적 연구에서는 분명하게 두질환의 원인 유전자가 다름이 밝혀졌다.

NALD는 ZS보다는 덜 이상한 외모를 가지거나 정상으로 보인다. NALD의 임상 경과는 다양한데 영아 때부터 전혀 정신 운동 발달이 없는 경우부터 증상이 경하여 십대 중반까지 생존하는 경우도 있다. 이들은 ACTH에 대해 cortisol 반응이 약화되어 있으나 뚜렷한 부신 기능 소실은 보이지 않는다. 대개 걷거나 몇 마디 말을 하게 되지만 정신 연령은 10-12개월 이상 진행되지는 않으며 3-5세 정도에는 퇴행이 시작되는데 이것은 백질이영양상태가 발현되고 진행되기 때문으로 추정된다.

### (3) 영아형 Refsum 병(IRD)

Scotto 등은 1982년에 처음으로 IRD를 보고하였다. 그들은 5세 남아에서 간비대, 정신 지체, 감각 신경성 청력 소실, 망막의 색소성 변성, 후각 상실과 특징적인 비정상적인 모습을 보고하였다. 여기서 간 조직의 현미경학적 구조를 관찰하여 bound phytol을 담고 있는 plant chloroplasts에서 정상적으로 발견되는 것과 유사한 층상 구조를 관찰하였고 이에 혈장 phytanic acid 수치를 측정하여 50 - 100  $\mu\text{g/ml}$ 로 증가되어 있는 것을 발견하였다(정상 <3  $\mu\text{g/ml}$ ). 이런 중요하고 예상하지 못한 발견으로 peroxisome 바탕질에서 phytanoyl CoA hydroxylase의 결핍에 의해서 생기는 성염색체 열성 유전인 성인 Refsum 병과 비교하게 되었다. 증가된 phytanic acid와 망막 색소성 변성, 감각 신경성 청력 소실과 무후각증은 성인과 소아형 모두에서 관찰

되나 변형된 모습과 정신 지체는 성인에서는 관찰되지 않았다. 그러므로 이것은 infantile phytanic acid storage disease로 명명되었고 1974년 Kahike 등도 비슷한 증례를 발표하였다. IRD 환자들은 눈구석 주름, 편평한 코, 낮게 위치한 귀모양 등의 비정상적인 안면 소견을 나타낸다. 초기에 긴장 저하와 기능이 감소된 간비대도 나타나며 모든 IRD 환자들은 감각 신경성 청력 소실과 망막 색소성 변성이 동반된다. 또한 걸음걸이가 이상하지만 걸을 수는 있으며 인식 능력이 심하게 저하되어 있다.

#### (4) Zellweger 스펙트럼에서 표현형에 따른 구분

ZS, NALD와 IRD 사이에서 임상적인 양상의 경계는 불명확하다. 혈장 VLCFA는 평균적으로 ZS 환자에서 가장 높고 IRD에서 가장 낮다. 평균 사망 연령은 Kennedy Krieger 등에 의하면 ZS은 5.7±6.8 개월이며 반면에 NALD는 15±31 개월이고 IRD는 3-11 세까지 모두 생존하였다. 다른 임상적인 구분은 덜 분명하다. 점상 석회화와 신장 낭종은 단지 ZS에서만 보고되었다. 일부 저자들은 NALD는 말이집 탈락 과정과 관련 있지만 IRD는 관련이 없다고 하였다.

#### 신경생리학적 및 신경방사선적 연구

Govaerts 등은 11명의 ZS 환자 중 10명에서 주로 마루점에 예파와 극파가 나타나는 비정상 뇌파를 보인다고 보고하였다. Takahashi 등은 ZS 환자 7명중 5명이 생후 2일에서 1개월 사이에 경련을 보였으며 경련은 입과 팔, 다리에서 시작되는 부분적 운동성 경련의 양상이었다고 하였다. 이들 뇌파 검사에서는 드물게 전두엽 운

동 피질과 주변에 우세하게 양측성 독립적인 다 초점 극파가 보였다. 두명의 NALD 환자에서는 영아시기부터 경련이 시작되었고 1명은 강직한 양상이었고 다른 환아는 영아 연축으로 표현되었다.

뇌줄기 청각 유발 반응은 일반적으로 나타나지 않거나 지연되고 체성 감각 유발 반응은 ZS에서 심한 확대가 나타나는데 이것은 말이집 형성 경로에 결함에 의한다.

ZS 환자의 MRI에서는 말이집 탈락과 전두엽 부위와 실비안 주위 피질에 일차적으로 작은 뇌 이랑증 등의 전반적 비정상적인 피질 이랑 형태를 보인다. 산전 초음파에서도 측뇌실의 뚜렷한 확장을 관찰할 수 있다. 꼬리시상고랑에서 germinolytic 낭종, 뇌실 확장과 뇌량뒤의 생성 저하도 관찰된다.

#### Zellweger 스펙트럼의 병리학적 소견

면역 전자 현미경적 소견과 면역 형광 검사에서 ZS 스펙트럼 환자들 중 약 50% 정도에서 실제로 peroxisome 안으로 바탕질 단백질이 약간 유입되는 것을 관찰할 수 있다. 그리고 대개 ZS 스펙트럼 환자들은 많은 수의 peroxisome과 유입 막 단백질을 가지고 있는데 peroxisome의 수와 형태는 정상적이지는 않다.

신경계에서는 신경세포 이주 장애, 백질의 장애, 선택적 신경 세포 침범 등이 중요한 소견이다. 이들은 대개 태내에서부터 발생하게 된다. 신경 세포이주의 장애로 대뇌 반구와 소뇌, 아래 올리브 복합체를 포함하는 세포 구축의 이상을 가지고 온다. 이주 장애로 인해 작은뇌이랑증과 큰뇌이랑증이 생기며 경련을 일으킨다. 주로 실비안 주위와 이마마루 볼록면에 침범되며 다른

앞이마와 뒤통수 부위에는 정상 소견을 보인다. 소뇌에서는 거대 조롱박세포의 이주 결합과 아래 올리브 복합체의 주요핵에서 불연속적인 층상구조를 보여준다. 또한 후각망울의 저형성과 Clarke의 등쪽핵과 측부 뼈기핵의 신경축삭퇴행 위축이 나타나기도 한다. 백질에도 이상 소견이 보이는데 VLCFA의 대사과정의 결합에 의한 것으로 생각되어진다.

눈의 이상으로 선천성 백내장, 선천성 녹내장 등이 관찰되며 광수용체 변성, 신경절 세포 소실, 신경 섬유층과 시신경의 신경아교증, 시신경 위축, 망막 색소 변성 등의 망막 이상 소견이 보인다. 그리고 감각 신경성 난청도 나타난다.

간의 침범 정도는 정상부터 심한 간경화에 이르기까지 다양한데 Heymans 등에 의하면 ZS 환자 114명에서 간비대는 78%, 간섬유화는 76%에서 보이며 미세 결절 경화증이 37%, 담즙 정체는 59%에서 관찰된다고 보고하였다. 또한 나이가 들수록 더 심한 양상을 보이게 되는데 첫 2개월 내에는 광학 현미경적 이상이 없거나 아주 경하지만 20주 이상에서는 모든 환자에서 심한 섬유화와 미세 결절 경화가 진행된다. 환자 중 80%에서는 아미노 전이 효소가 증가되고 60%에서 고빌리루빈혈증이 있으며 비타민 K에 반응하는 저프로트롬빈혈증도 보고되었다.

신장의 낭종이 80명중 78명에서 관찰되었는데 사구체 미세 낭종에서부터 사구체와 세뇨관의 거대 피질 낭종까지 다양하게 나타나며 태내에서부터 존재한다. ZS 스펙트럼에서 부신의 병리학적 소견은 성염색체 유전의 ALD와 비슷한데 이는 VLCFA이 축적되어서 이것의 독성에 의해서 일어난다. 그러나 뚜렷한 부신 기능 부전의 소견은 나타나지 않는다.

골격계 침범으로는 ZS의 환자 중 50%에서

무릎뼈의 점성 석회화와 절구의 연골 결합이 관찰된다. 그 외에 선천성 심기형이 자주 나타나는데 Heymans의 보고에서는 VSD가 32%, 대동맥 이상이 22% 정도 있다고 하였다.

### Peroxisome 생성 장애 질환의 검사

Theil 등은 75% 이상의 환자에서 보이는 다음 임상적 특징 중에서 최소한 3개 이상 (정신 운동 지연, 긴장 저하, 청력 소실, 낮고 넓은 콧잔등, 비정상적인 ERG, 간비대)과 50-75% 정도의 환자에서 존재하는 다음 특징 중 1개 이상 (넓은 대천문, 낮은 안와능성, 눈구석주름, 들창코, 망막 색소 변성)이면 검사를 시행하도록 추천하였다. Gaumgartner 등은 나이에 따른 임상 양상을 소개하였는데 생후 첫 6개월 내에는 안면두개의 이상, 비정상적 신경학적 소견, 간비대, 성장 부진; 6개월에서 4세까지는 정신 운동 지연, 청력 소실, 눈의 이상; 4세 이상에서는 행동 변화, 치매와 말초 신경병증이 보이면 검사하도록 하였다. ZS 환자들은 신생아시기에 Down 증후군과 감별하여야 하며 영아기에 Leber congenital amaurosis 그리고 Usher 증후군, Cockayne 증후군, Werdnig-Hoffman disease와 감별하여야 한다.

진단을 위한 검사에서 대개 널리 사용되는 것은 혈장이나 적혈구 세포막에서 VLCFA를 측정하는 것이다. VLCFA는 모든 ZS 스펙트럼 질환에서 증가되어 있고 peroxisomal  $\beta$ -산화의 단일 효소 결함에서도 증가되어 있으나 RCDP에서는 정상이다. 혈액 검사로 그밖에 phytanic acid, pristanic acid, pipercolic acid, 담즙산 중간 물질과 필수 지방산 등이 있다. 이들 중 phytanic acid와 plasmalogens은 나이에 따라 수치가 다

르므로 주의해야 한다.

배양된 피부 섬유모세포에서 검사를 시행하여 확진할 수 있다. VLCFA와 그들의  $\beta$ -산화, acylCoA: dihydroxyacetone phosphate acyltransferase 활성화 또는 peroxisome 의 plasmalogen 합성 단계, phytanic acid 산화, 그리고 catalase의 세포하 존재 등을 관찰할 수 있다. peroxisome 생성 장애 질환은 한 가지 효소 결함에 의한 질환과는 달리 catalase가 세포질 내 존재하여 phytanic acid 산화와 plasmalogen 합성 기능에 장애를 보이므로 이 소견에 의해서 구별된다.

유전적 결함을 발견함으로써 유전자 진단과 보인자 색출을 할 수 있다. 그리고 산전 진단으로는 배양된 양모막 세포와 융모막 세포, 또는 융모막을 직접 분석함으로써 산화 과정의 이상이나 plasmalogen 합성의 결핍 등의 여부를 살펴본다. 세포화학적 기술에 의해서 peroxisome의 결핍을 관찰하고 세포질 내에 잘못 위치한 catalase 소견으로 진단할 수도 있다. 돌연변이가 알려졌다면 DNA 진단도 가능하다.

## 치 료

치료 방법은 제한적이며 증상적인 치료가 제일 중요하다. Wilson 등과 Holesms 등은 경한 ZS 환자에서 ether lipids를 경구 섭취 하였을 때 적혈구 plasmalogen 치가 부분적으로 정상으로 되었다고 보고하였다. 성염색체 유전성 ALD에서 사용되는 식이 요법에 의해서 혈장 VLCFA도 일부에서 정상화 될 수 있다. 이들 요법은 phytanic acid 섭취도 감소시키므로 phytanic acid 수치도 정상화 시킨다. 그러나 이런 식이 조절은 대개 경한 증상을 보이는 일부에서만 사

용되었으므로 정확하게 그 효과를 평가하기가 어렵다.

Setchell 등은 경구용 cholic과 deoxycholic acid를 하루에 각각 100 mg 섭취하도록 하여서 간 기능을 향상 시키고 신경 상태를 호전시켰다고 보고하였다. 그리고 Martinez 등도 경구 docosahexaenoic acid를 하루에 250 mg 씩 2명의 환자에게 섭취 시켰을 때 한명의 NALD에서 의식의 향상과 운동기능과 언어와 시력 반응이 향상되었고 MRI 소견도 좋아졌다고 보고하였다. 그러나 이들을 입증하려면 더 많은 연구와 대조 실험이 필요하다.

## References

- 1) Gould S, Raymond G, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York, 2000;3181-217.
- 2) Bowen P, Lee CSN, Zellweger H, Lindenberg R. A familial syndrome of multiple congenital anomalies. Bull Johns Hopkins Hosp 1964;114:402-14.
- 3) Passarge E, McAdams AJ. Cerebro-hepato-renal syndrome: A newly recognized hereditary disorder of multiple congenital defects, including sudanophilic leukodystrophy, cirrhosis of the liver and polycystic kidneys. J Pediatr 1967;71:691-701.
- 4) Opitz JM, ZuRhein GM, Bitale L, Shahidi NT, Howe JJ, Chon SM, et al. The Zellweger syndrome (cerebrohepato-renal syndrome).

- Birth Defects 1969;5:144-60.
- 5) Danks DM, Tippett P, Adams C, Campbell P. Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger: A report of eight cases with comments upon the incidence, the liver lesion and a fault in pipecolic acid metabolism. *J Pediatr* 1975;86:382-7.
  - 6) Heymans HSA. Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome. Clinical and biochemical consequences of peroxisomal dysfunction. University of Amsterdam, 1984.
  - 7) Kelly RI. The cerebrohepatorenal syndrome of Zellweger, morphologic and metabolic aspects. *Am J Med Genet* 1983;16:503-17.
  - 8) Wilson GN, Holmes RG, Custer J, Lipkowitz JL, Stover J, Datta N, et al. Zellweger syndrome: Diagnostic assays, syndrome delineation and potential therapy. *Am J Med Genet* 1986;24:69-82.
  - 9) Ulrich J, Hershkowitz N, Heits P, Sigrist T, Baelocker P. Adrenoleukodystrophy: Preliminary report of a connatal case, light- and electron microscopical, immunohistochemical and biochemical findings. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978;43:77-83.
  - 10) Scotto JM, Hadchouel M, Odievre M, Laudat MH, Saudubray JM, Dulac O, et al. Infantile phytanic acid storage disease, a possible variant of Refsum disease: Three cases including ultrastructural studies of the liver. *J Inherit Metab Dis* 1982;5:83-90.
  - 11) Govaerts L, Colon E, Rotteveel J, Monnens L. A neurophysiological study of children with the cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger. *Neuropediatrics* 1985;16: 185-90.
  - 12) Takahashi Y, Suzuki Y, Kumazaki K, Tanabe Y, Akaboshil S, Miura K, et al. Epilepsy in peroxisomal diseases. *Epilepsia* 1997;38:182-8.
  - 13) Volpe JJ, Adams RD. Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger: An inherited disorder of neuronal migration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1972;20:175-98.
  - 14) Evrard P, Caviness VSJ, Prats-Vinas J, Lyon G. The mechanism of arrest of neuronal migration in the Zellweger malformation: A hypothesis bases upon cytoarchitectonic analysis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978;41:109-17.
  - 15) Baumgartner MR, Poll-The BT, Verhoeven NM, Jakobs C, Espeel M, Roels F et al. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders: a series of 27 patients. *Ann Neurol* 1998;44:720-30.
  - 16) Theil AC, Schutgens RB, Wanders RJ, Heymanns HS. Clinical recognition of patients affected by a peroxisomal disorder: A retrospective study in 40 patients. *Eur J Pediatr* 1992;151: 117-20.
  - 17) Setchell KD, Bragetti P, Zimmer-Nechemias L, Daugherty C, Pelli MA, Vaccaro R, et al. Oral bile acid treatment and the patient with Zellweger syndrome. *Hepatology* 1992;15:198-207.
  - 18) Martinez M, Pineda M, Vidal R, Conill J, Martin B. Docosahexaenoic acid - A new therapeutic approach to peroxisomal-disorder patients: Experience with two cases. *Neurology* 1993;43:1389-97.