

:: Zaburzenia biogenezy peroksysomów, spektrum zespołu Zellwegera

Orpha number: ORPHA79189

STRESZCZENIE

***Definicja choroby:**

Zaburzenia biogenezy peroksysomów, spektrum zespołu Zellwegera (ang. *peroxisome biogenesis disorders, Zellweger syndrome spectrum, PBD-ZSS*) stanowią grupę autosomalnych recesywnych zaburzeń, dotyczących tworzenia się czynnych peroksysomów. Charakteryzują się czuciowo-nerwową utratą słuchu, zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki, zaburzeniami czynności wielu narządów, upośledzeniem psychoruchowym. Obejmują fenotypowe warianty zespołu Zellwegera (ang. *Zellweger syndrome, ZS*), adrenoleukodystrofię noworodkową (ang. *neonatal adrenoleukodystrophy, NALD*) i postać niemowlęcą choroby Refsuma (ang. *infantile Refsum disease, IRD*), (zob. te hasła).

***Epidemiologia:**

Częstość występowania PBD-ZSS szacuje się na 1/50 000 urodzeń w Stanach Zjednoczonych, a 1/500 000 urodzeń w Japonii.

***Opis kliniczny:**

Termin PBD-ZSS odzwierciedla spektrum chorobowe spotykane w ciężkich, łagodnych i pośrednich wariantach, które zostały opisane zanim poznano ich etiologię peroksysomalną. Trzy podtypy prezentują nakładające się na siebie fenotypy kliniczne o różnym stopniu ciężkości, z ZS będącym najcięższą i IRD najłagodniejszą odmianą. Rozróżnienie ich w poszczególnych przypadkach nie zawsze jest proste, ponieważ pacjenci z NALD i IRD wykazują fenotypy, które często nakładają się na siebie, natomiast u pacjentów z ZS obserwuje się bardziej jednolity obraz chorobowy. Objawy pojawiają się zwykle wkrótce po urodzeniu lub w dzieciństwie i obejmują drgawki noworodkowe, wiotkość, charakterystyczną dysmorfie twarzoczaszki (spłaszczona twarz, szeroka nasada nosa, szerokie szwy czaszkowe, duże ciemię przednie) i zaburzenia funkcji wątroby, a u starszych dzieci postępującą czuciowo-nerwową utratę słuchu, dystrofię siatkówki i opóźnienie rozwoju. Dodatkowe powikłania, które mogą rozwinąć się, obejmują niedoczynność nadnerczy, tworzenie się wapniowo-szczawianowych kamieni nerkowych oraz epizody krwotoków i wewnątrzczaszkowego krwawienia, które są wtórne do zaburzeń funkcji wątroby i koagulopatii. Cechy twarzoczaszki są bardziej wyraźne w ZS, jednak obserwuje się je również w NALD i IRD. Ostatnio opisano nietypowe obrazy kliniczne PBD-ZSS.

***Etiologia:**



Mutacje stwierdzone u 90% pacjentów z PBD-ZSS dotyczą genów *PEX1*, *PEX6*, *PEX10*, *PEX12* lub *PEX 26*. Najczęściej PBD-ZSS jest spowodowany uszkodzeniami w genie *PEX1* (stwierdzone w około 70% przypadków), co w konsekwencji prowadzi do zmiany czynności metabolicznej peroksysomów. Rzadziej choroba spowodowana jest przez mutacje w genach *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5* i *PEX11B*. Dwa geny *PEX*, *PEX11G* i *PEX11A*, pozostają zatem niezwiązane z chorobą. Zaburzony metabolizm powoduje gromadzenie się bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *very-long-chain fatty acids*, VLCFAs), które niszczą rozwijające się komórki nerwowe. Gromadzenie się toksycznych pośrednich metabolitów kwasów żółciowych uszkadza wątrobę. Obniżona synteza kwasu dokozaheksaenowego (ang. *docosahexanoic acid*, DHA) i fosfolipidów eterowych (plazmalogenów) prowadzi do uszkodzenia błon komórkowych. W 13 genach *PEX* związanych z PBD-ZSS, nie stwierdzono żadnej korelacji pomiędzy stopniem ciężkości choroby i genem *PEX* powodującym chorobę. Można raczej przewidzieć efekt mutacji genu *PEX* na funkcję białka kodowanego przez *PEX* (peroksyna). Mutacje, które kodują niefunkcjonalne peroksyny są zatem związane z ZS, a mutacje, które kodują peroksyny ze szczątkową funkcją są związane z łagodniejszymi fenotypami.

Recenzent - ekspert:

- Dr Nancy Braverman

Aktualizacja: Grudzień 2012

Tłumaczenie: Grudzień 2013

Streszczenie to zostało przetłumaczone dzięki wsparciu finansowemu UE „Development of the European portal of rare diseases and orphan drugs – Orphanet Europe”



Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.
