

:: Zespół Zellwegera

Orpha number: ORPHA912

STRESZCZENIE

***Definicja choroby:**

Zespół Zellwegera (ang. *Zellweger syndrome*, ZS) jest najcięższą odmianą zaburzeń biogenezy peroksysomów, spektrum zespołu Zellwegera (ang. *peroxisome biogenesis disorders*, *Zellweger syndrome spectrum*, PBD-ZSS, zob. to hasło). Charakteryzuje się zaburzeniami migracji neuronalnej w mózgu, cechami dysmorfii twarzoczaszki, znaczną hipotonią, drgawkami noworodkowymi i zaburzeniami funkcji wątroby.

***Epidemiologia:**

Częstość występowania PBD-ZSS szacuje się na 1/50 000 urodzeń w Ameryce Północnej, a 1/500 000 urodzeń w Japonii. Największą częstość występowania odnotowano w regionie Saguenay-Lac-St-Jean, w prowincji Quebec (około 1/12 000 urodzeń).

Opis kliniczny:

Początek ZS przypada na okres noworodkowy, z ujawnieniem malformacji narządów, które powstały *in utero*. Choroba ma charakter postępujący, co spowodowane jest toczącą się dysfunkcją peroksysomów. Niemowlęta prezentują charakterystyczne cechy dysmorfii twarzoczaszki (spłaszczona twarz, duże ciemię przednie, szerokie szwy czaszkowe, wydatne, wysokie czoło, spłaszczona potylica, szpary powiekowe ustawione skośnie w górę, zmarszczki nakątne i szeroka nasada nosa), znaczną hipotonię i drgawki. Można zaobserwować wielkogłowie lub małogłowie, wysoko wysklepione podniebienie, małożuchwie i naddatek skórnych fałdów szyjnych. Często występują nieprawidłowości szkieletowe (*chondrodysplasia punctata*, najczęściej w rzepce i w obrębie bioder) oraz podkorowe torbiele nerek. Często również obserwuje się słaby przyrost masy ciała, powiększenie wątroby, żółtaczkę i zaburzenia krzepnięcia. Objawy oczne obejmują zaćmę, jaskrę, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, oczopląs, zmętnienie rogówki i zanik nerwu wzrokowego. Zaburzenia widzenia i utrata wzroku mogą mieć charakter postępujący. Może dojść do czuciowo-nerwowej utraty słuchu. Obecne może być również wnetrostwo i spodziectwo u chłopców oraz klitoromegalia u dziewcząt. Czynność OUN jest ciężko upośledzona i rozwój psychoruchowy niemowląt jest znacznie opóźniony.

***Etiologia:**

PBD-ZSS spowodowane jest mutacjami w jednym z 13 genów *PEX*, które kodują peroksyny. Mutacje w tych genach prowadzą do nieprawidłowej biogenezy peroksysomów.



Metody diagnostyczne:

Podejrzanie ZS często stawiane jest na podstawie badania fizykalnego, natomiast potwierdzone jest przez ocenę biochemiczną. Osoczowe poziomy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *very-long-chain fatty acid*, VLCFA) wskazują na zaburzony metabolizm kwasów tłuszczowych w peroksosomach, z podwyższonymi stężeniami C26:0 i C26:1 w osoczu i podwyższonym stosunkiem C24/C22 i C26/C22. Stężenia plazmalogenów C16 i C18 w błonie erytrocytarnej są obniżone. Osoczowe poziomy kwasu piperkolowego są podwyższone. Można wykonać sekwencjonowanie 13 genów *PEX*. Badanie MR może być pomocne w uwidocznieniu polimikrogyrii w okolicy bruzdy Sylwiusza i innych rozwojowych malformacji mózgu.

Rozpoznanie różnicowe:

Jednostki chorobowe, które przede wszystkim należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej to zespół Ushera typ I i II, inne zaburzenia PBD-ZSS (zob. te hasła), defekty pojedynczych enzymów biorących udział w peroksosomalnym procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zaburzenia charakteryzujące się znaczną hipotonią, drgawkami w okresie noworodkowym, zaburzeniami funkcji wątroby lub leukodystrofią.

Diagnostyka prenatalna:

W ciążyach wysokiego ryzyka można przeprowadzić badania prenatalne z hodowli amniocytów i z biopsji kosmówki w kierunku VLCFA i syntezy plazmalogenów. Jeśli u rodziców-nosicieli zidentyfikowano allele powodujące chorobę, można przeprowadzić prenatalną analizę DNA, jak również genetyczną diagnostykę preimplantacyjną.

Poradnictwo genetyczne:

ZS dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny, możliwe jest zatem poradnictwo genetyczne.

Postępowanie i leczenie:

Nie ma możliwości wyleczenia ZS. W drgawkach stosowane są standardowe leki przeciwpadaczkowe. Zaburzenia krzepnięcia pochodzenia wątrobowego mogą być leczone przez suplementację witaminy K, natomiast w przypadku cholestazy może być wskazana podaż wszystkich witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Może zaistnieć potrzeba założenia sondy gastrostomijnej w celu zapewnienia odpowiedniej ilości kalorii. Powinno ograniczyć się pokarmy bogate w kwas fitanowy (takie jak krowie mleko). U niemowląt z ciężką hepatopatią, w celu poprawy funkcji wątroby można suplementować kwasy żółciowe, kwas cholowy i chenodeoksycholowy. Można podawać również DHA, ponieważ pacjenci z ZS nie syntezują tego kwasu.

Rokowanie:



Bez względu zastosowane leczenie, rokowanie jest złe. Większość niemowląt umiera w pierwszym roku życia z powodu zaburzeń oddychania w przebiegu infekcji lub z powodu ciężkiej padaczki.

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.
