

121. Zellweger spectrum aandoeningen/Peroxisomale Biogenese Defecten

Synoniemen:

Zellweger syndroom
Cerebrohepatorenal syndroom
CHR syndroom
Neonatale leukodystrofie
NALD
Infantiele Refsum
Infantile phytanic acid storage disease

Meest gebruikte naam:

Zellweger spectrum aandoeningen

Inleiding

Zellweger spectrum aandoeningen/Peroxisomale Biogenese Defecten zijn zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekten. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen, en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Peroxisomale ziekten

Het Zellweger spectrum is een peroxisomale stofwisselingsziekte. Peroxisomale ziekten zijn aangeboren aandoeningen waarbij er een stoornis is in de peroxisomen. Peroxisomen zijn kleine onderdelen van de *cel* (organellen) die met behulp van enzymen zorgen voor de afbraak van afvalstoffen en opbouw van belangrijke bestanddelen (vetzuren, galzuren, celmembranen). Enzymen zijn eiwitten die chemische reacties begeleiden. Bij peroxisomale ziekten raakt de afbraak van afvalstoffen en opbouw van belangrijke bestanddelen door een erfelijke afwijking verstoord, waardoor afvalstoffen zich ophopen in de cellen en bepaalde bestanddelen niet goed worden aangemaakt. De opeenstapeling van afvalstoffen is giftig en tekorten bemoeilijken het functioneren van de cellen. Dit veroorzaakt ten slotte schade aan organen en weefsels.

Voor peroxisomale ziekten kunnen verschillende oorzaken zijn. Soms zijn er geen of minder peroxisomen aanwezig in de cellen. Het kan ook gebeuren dat er wel voldoende peroxisomen zijn, maar dat één of meer van de enzymen in het organel ontbreken of niet volledig functioneren. Zellweger spectrum aandoeningen/Peroxisomale Biogenese Defecten kunnen veroorzaakt worden door verschillende genafwijkingen. Momenteel zijn er 12 PEX genen bekend.

Het syndroom van Zellweger is de ernstigste vorm in dit spectrum van een drietal ziekten met vergelijkbare symptomen. Bij het syndroom van Zellweger ontbreken peroxisomen geheel in alle lichaamscellen, waaronder de cellen in de lever, nieren en hersenen.

In geval van de relatief mildere varianten, neonatale adrenoleukodystrofie en infantiele Refsum, kunnen er nog wel peroxisomen aanwezig zijn, hoewel sterk verminderd in aantal. De precieze onderliggende oorzaak van de (gedeeltelijke)

afwezigheid van peroxisomen in de verschillende Zellweger spectrum aandoeningen is in de laatste jaren opgehelderd, omdat we nu goed weten hoe peroxisomen gemaakt worden in de cel. Voor de aanmaak van peroxisomen zijn namelijk veel verschillende eiwitten nodig die allemaal functioneel moeten zijn om een goed functionerend peroxisoom te maken. Als één van die meer dan 30 verschillende eiwitten niet goed functioneert door mutaties in de bijbehorende coderende genen, zal de aanmaak van peroxisomen fout gaan en ontstaat er dus een Zellweger spectrum aandoening.

Zeldzaamheid

Zellweger spectrum aandoeningen/Peroxisomale Biogenese Defecten is een groep zeldzame aandoeningen. Het is niet precies bekend hoe vaak de ziekten in België voorkomen. Een voorzichtige schatting is dat de ziekten voorkomen bij 1 op de 25.000 pasgeborenen.

Symptomen

Zellweger syndroom

Een aantal symptomen van het syndroom van Zellweger is al direct bij de geboorte aanwezig. Pasgeborenen vertonen een te lage spierspanning, waardoor ze te slap zijn. Soms kunnen ze zich niet bewegen en hebben ze niet genoeg kracht om te drinken. Dan hebben ze sondevoeding nodig.

Meestal hebben patiëntjes duidelijk zichtbare aangeboren afwijkingen, zoals een hoog voorhoofd en een plat achterhoofd, te laag ingeplante en abnormaal gevormde oorschelpen, afwijkende handlijnen en soms klompvoetjes. Een gezicht van een Zellweger patiënt lijkt soms op het Down syndroom.

Baby's hebben vaak ernstige epilepsie. Ze krijgen retinitis pigmentosa en afwijkingen aan de oogzenuwen of staar, waardoor ze minder goed kunnen zien. Daarnaast zijn ze doof. Verder ontwikkelen ze zich niet (lichamelijk noch verstandelijk). Ze kunnen nierproblemen en hartafwijkingen krijgen. Daarnaast hebben ze een verhoogde kans op luchtweginfecties, niet door een verminderde afweer, maar omdat ze niet goed kunnen ophoesten.

De lever is vergroot en werkt maar matig. Dit kan aanleiding geven tot geelzucht en bloedstollingsafwijkingen (snel blauwe plekken).

De symptomen van het syndroom van Zellweger zijn dusdanig ernstig dat de meeste patiëntjes in het eerste levensjaar overlijden.

Neonatale adrenoleukodystrofie

Leukodystrofie betekent wittestofafwijkingen. Een arts kan deze vorm alleen vaststellen als er op een MRI van de hersenen wittestofafwijkingen zichtbaar zijn. Veel kinderen met neonatale adrenoleukodystrofie hebben duidelijk zichtbare aangeboren afwijkingen, zoals een hoog voorhoofd en een plat achterhoofd, te laag ingeplante en abnormaal gevormde oorschelpen, afwijkende handlijnen en soms klompvoetjes, maar het hoeft niet. De patiëntjes hebben meestal weinig spierspanning; ze zijn erg slap (hypotoon) en hebben vaak stuipen (ernstige epilepsie). Ze krijgen retinitis pigmentosa en afwijkingen aan de oogzenuwen of staar, waardoor ze minder goed kunnen zien. Ook zijn ze doof.

De lever kan vergroot zijn en werkt maar matig. Dit kan aanleiding geven tot bloedstollingsafwijkingen (snel blauwe plekken). Baby's kunnen zich de eerste maanden bijna normaal ontwikkelen. Echter in de loop van het eerste jaar gaan ze geleidelijk achteruit. Meestal worden kinderen 3-4 jaar.

Infantiele Refsum

Infantiele Refsum is de relatief minst ernstige vorm in het Zellweger spectrum. Baby's kunnen langdurig geel zien vanaf de geboorte. Bij de mildere vorm kunnen doofheid en slechtziendheid de enige klachten zijn, waardoor het lang kan duren voor er een diagnose gesteld wordt.

De ontwikkeling van het kind kan normaal lijken tot de leeftijd van 1-3 jaar. Soms hebben de patiëntjes 'mild' afwijkende uiterlijke kenmerken, zoals een hoog voorhoofd en een plat achterhoofd, te laag ingeplante en abnormaal gevormde oorschelpen, afwijkende handlijnen en soms klompvoetjes. Bij veel patiëntjes zijn deze afwijkingen echter gering en soms zijn ze zelfs helemaal afwezig. Wel zijn deze kinderen meestal verstandelijk achter en doof. De ziekte veroorzaakt schade aan het netvlies van de ogen. Daardoor hebben patiëntjes vaak een toenemende slechtziendheid, vooral in schemerlicht. Dit wordt retinitis pigmentosa genoemd. De lever is vaak vergroot en de leverfunctie is verminderd. Sommige patiënten ontwikkelen daarnaast gedrag dat lijkt op autisme.

Patiënten met de hele milde vorm kunnen 'bijna' normaal naar school (bijv. met hulp van een schrijftolk). Patiënten kunnen volwassen worden.

Diagnose

Wanneer een baby veel van de klassieke kenmerken van één van de peroxisomale ziekten vertoont, zal de arts een verdenking hebben op Zellweger spectrum aandoening/Peroxisomale Biogenese Defect. Met behulp van bloed en urine kan de diagnose door laboratoriumonderzoek bevestigd worden. Daarna wordt meestal een stukje weefsel afgenomen (bijvoorbeeld van de huid), waarin men het aantal peroxisomen in de cellen bekijkt en enzymdiagnostiek doet. Als de uiterlijke kenmerken niet zo sterk zijn (bij mildere vormen) dat ze direct herkend worden, zitten ouders vaak lang in onzekerheid. In het laboratorium wordt alleen vastgesteld dat het een Zellweger spectrum aandoening/Peroxisomale Biogenese Defect is. De arts stelt op basis van de symptomen vast om welke vorm het gaat (Zellweger syndroom, neonatale adrenoleukodystrofie of infantiele Refsum).

Behandeling

Voor Zellweger spectrum aandoeningen/Peroxisomale Biogenese Defecten is geen genezing mogelijk. De behandeling is voor zover mogelijk gericht op verlichting van klachten en het voorkomen van klachten. Per kind wordt bekeken of een fytaanzuurbepert dieet, in overleg met een diëtist, kan worden gevolgd (als de fytaanzuurwaarden in het bloed sterk verhoogd zijn). Voorwaarde om zo'n dieet te volgen is wel dat het kind blijft groeien. Fytiaanzuur zit o.a. in vlees van herkauwers, melk, boter, kaas, vis, groene groenten.

Erfelijkheid

Zie "Erfelijkheid van stofwisselingsziekten"