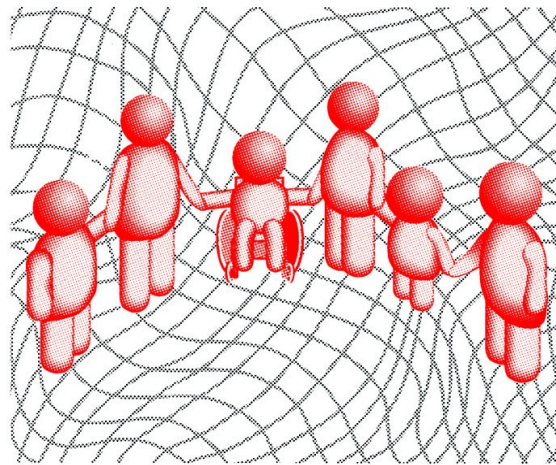


Kindernetzwerk e.V.

für Kinder, Jugendliche und (junge) Erwachsene mit
chronischen Krankheiten und Behinderungen

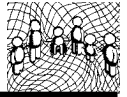
KINDERNETZWERK



WIR HELFEN WEITER

Krankheitsübersicht

Zellweger-Syndrom



AN ALLE BEZIEHER UND NUTZER DIESER KRANKHEITSÜBERSICHT

Mit den in dieser Krankheitsübersicht enthaltenen Informationen bietet das **Kindernetzwerk e.V.** lediglich einen ersten Überblick über die Erkrankung, die Behinderung oder das entsprechende Schlagwort.

Alle Informationen werden nach bestem Wissen – mit tatkräftiger Unterstützung unseres pädiatrischen Beraterkreises und wissenschaftlichen Fachbeirats – aus diversen Quellen (Fachbücher, Fachartikel, Kindernetzwerk-Archiv sowie aus dem Internet) zusammengestellt.

Bei der Krankheitsübersicht wird darauf geachtet, dass die Informationen verständlich und gut leserlich geschrieben sind. Wir möchten Eltern, Betroffenen und Nichtmedizinern dadurch ermöglichen, insbesondere auch seltene Erkrankungen besser zu verstehen.

Wir streben einen möglichst hohen Grad an Aktualität an, können aber wegen des rapiden medizinischen Fortschrittes nicht in jedem Fall garantieren, stets den allerneusten Stand des Wissens komplett abzubilden. Gerade deshalb empfehlen wir, sich immer an einer der zuständigen Selbsthilfegruppen zu wenden (siehe beiliegende Adressen) um dort weiteres aktuelles Material anzufordern und individuelle Beratung einzuholen!

Die Krankheitsübersicht ist nur für Ihren persönlichen Gebrauch bestimmt. Eine Weitergabe an Dritte ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht gestattet. Die Unterlagen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Inhalte der beigefügten Materialien stellen keine Bewertung von Seiten des Kindernetzwerks dar, sondern dienen der übersichtlichen Zusammenfassung vorhandener Informationsmaterialien in kompakter Form.

Bei einem Teil der Krankheitsbildern liegen beim Kindernetzwerk noch umfassendere Informationen (Infopakete) vor. Näheres erfahren sie über die Geschäftsstelle.

Aufgrund der Seltenheit vieler Erkrankungen ist es nicht möglich, bei allen Krankheitsübersichten ein Fallbeispiel darzustellen. Falls Sie uns dabei unterstützen möchten, nehmen sie bitte Kontakt mit dem Kindernetzwerk e.V. auf.

Servicetelefon: 0 60 21/1 20 30 oder 01 80/5 21 37 39

Telefonzeiten : Mo 9-14.00 Uhr

Di/Do 9-13.00 Uhr

Mi 9-16.00 Uhr

Internet : www.kindernetzwerk.de

Zellweger-Syndrom

Cerebro-hepato-renales Syndrom

***Zusammengestellt für das Kindernetzwerk von
Prof. Dr. Gerhard Neuhäuser. Gießen
01/2012***

Kurzbeschreibung

Genetisch bedingtes, autosomal rezessiv vererbtes Fehlen der Peroxisomen (für den Zellstoffwechsel wichtige Organellen) mit degenerativer Erkrankung des Gehirns (Leukodystrophie) und ungünstigem Verlauf.

Beginn im Säuglingsalter mit Entwicklungsstillstand bei ausgeprägter Muskelhypotonie, später Anfälle; kraniofaziale [Dysmorphie](#); Lebervergrößerung und zystische Veränderung der Nieren mit Funktionsstörungen dieser Organe.

Symptome/Formen/Krankheitsverlauf

Nach einer meist ungestörten Schwangerschaft von normaler Dauer kommen betroffene Kinder mit einem durchschnittlichen Gewicht zur Welt; gelegentlich fehlt ein Nabelschnurgefäß, was stets als Hinweis auf eine angeborene Störung zu werten ist.

Es fallen auch Besonderheiten im Aussehen des Kindes auf:

- Hohe, vorgewölbte Stirn bei einem „birnenförmig“ gestalteten Langschädel (Skaphozephalus),
- weit offene Fontanellen und breite Schädelnähte,
- flache Augenhöhlen, leicht vorspringende Augen, gelegentlich Hornhauttrübung, Katarakt oder Glaukom (grauer bzw. grüner Star), Brushfield-Spots (weiße Flecken) der Iris, Pigmentierung der Netzhaut, Opticusatrophie und Nystagmus, meist dicke Augenlider, Epikanthus,
- breite, flache Nasenwurzel, kräftige Wangen, kurzes Philtrum,
- hoher Gaumen mit Segelspalte,
- kleines, zurückweichendes Kinn,
- etwas nach hinten rotierte Ohren mit hypoplastischem Helixbogen und ohne Ohrläppchen,
- überschüssige, schlaffe Nackenhaut.

Bei deutlich reduzierter Mimik schreien die Kinder oft recht schrill, sie haben eine ausgeprägte Muskelhypotonie mit überstreckbaren Gelenken und fehlenden Muskeleigenreflexen („floppy infant“), so dass mitunter zunächst ein [Down-Syndrom](#) vermutet wird.

Auf den Handflächen sind Vierfinger- oder Brückenfurchen zu beobachten, die Daumen sind breit, die Finger oft versteift (Kamptodaktylie); bei hypoplastischen Hautleisten (Dermatoglyphen werden auf den Fingerbeeren überwiegend ulnare Schleifen gefunden. Gelenkkontakturen und Fußdeformitäten sind nicht selten; Thymusdysplasie,

Unterentwicklung (Hypoplasie) der Lungen und Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt), Fehlentwicklung des äußeren Genitalie bei Mädchen treten gelegentlich auf.

Bald entsteht eine zunehmende Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie), es kommt zu Leberfunktionsstörungen mit Verdauungsbeschwerden, Darmblutungen (durch Fehlen von Gerinnungsfaktoren) und Gelbsucht. Eisenspeicherstörung (Siderose) führt auch zur Vergrößerung der Milz. Durch eine zystische Degeneration der Nieren werden die Ausscheidungsfunktionen beeinträchtigt.

Bei allgemeiner Entwicklungsverzögerung und Hypotonie, wegen Trinkschwäche und Erbrechen gedeihen die Kinder schlecht, sie sind bewegungsarm und reagieren wenig auf ihre Umwelt, auch wegen Schwerhörigkeit und Sehbehinderung; cerebrale Anfälle und Atemstörungen kommen hinzu.

Immer wieder auftretende Infektionen erfordern oft antibiotische Behandlung und begrenzen durch ihre Komplikationen die Lebensfähigkeit

Diagnostik

Die Diagnose kann nach dem **klinische Befund** vermutet werden (Muskelhypotonie, kraniofaziale Dysmorphie, Lebervergrößerung).

Die Diagnose ist durch die **Bestimmung der überlangkettigen Fettsäuren**, der Plasmalogene und der Pipecolinsäure im Urin zu bestätigen.

Bei der **Ultraschalluntersuchung** des Bauches fällt die vergrößerte, viele Zysten aufweisende Leber, eine große Milz und eine zystische Degeneration der Nieren auf.

Mit der **Magnetresonanztomographie** sind Veränderungen am Gehirn nachzuweisen (Zysten, verminderte Ausbildung der Hirnwindungen (Mikrogyrie oder Agyrie), Erweiterung der Seitenventrikel).

Bei einer **Röntgenaufnahme** der Extremitäten werden Veränderungen wie bei Chondrodystrophia punctata gefunden (punktuelle Verkalkungen im Bereich der großen Gelenke).

Durch [molekulargenetische Untersuchung](#) kann der verantwortliche Gendefekt (bei Zellweger-Syndrom auf [Chromosom 1p22-23](#)) nachgewiesen werden.

An Fibroblasten oder Hepatozyten (Haut- bzw. Leberbiopsie) sind bei elektronenmikroskopischer, histochemischer bzw. biochemischer Untersuchung Struktur und Funktion der Peroxisomen zu beurteilen.

Früherkennung

Die Diagnose kann aufgrund der Symptome früh gestellt werden. Ein [Screening](#) ist nicht möglich.

Für die pränatale Diagnose ist eine [Chorionzottenbiopsie](#) bzw. [Amniozentese](#) erforderlich (s. u.). Träger des Gens können molekulargenetisch identifiziert werden.

Ursachen **Ätiologie/Pathogenese**

Die Peroxisomen sind für verschiedene Stoffwechselprozesse wichtige [Zellorganellen](#). Sie werden für eine normale Hirnentwicklung benötigt (Myelinbildung), auch für Ausbildung und Funktion von Augen, Leber, Nieren und Knochen.

Beim Zellweger-Syndrom fehlen die Peroxisomen bzw. ist ihre Biogenese gestört. Ein Aktivitätsverlust mehrerer Enzyme wirkt sich auf verschiedene Stoffwechselfunktionen aus, vor allem im Fettstoffwechsel (Beta-Oxidation von überlangkettigen Fettsäuren) und beim Abbau toxischer Substanzen (Schutz der Zelle gegen Sauerstoffradikale).

Ursache sind [Mutationen](#) in [Genen](#), die für die Entstehung der Peroxisomen verantwortlich sind (PEX-Gene),

- so das Gen für ein Peroxisomen-Membranprotein Peroxin 3 (PEX3),
- das Gen für den Serin-Lysin-Leucin-Rezeptor PEX5,
- häufiger noch das Gen für die ATPase PEX1 (Defekt des Proteinimports vom Zytosol in die Peroxisomen).

Liegen Mutationen in diesen sowie in anderen für Bildung und Funktion der Peroxisomen wichtigen Genen vor, wird z. B. die für die Spaltung des Zellgifts Wasserstoffperoxid wichtige Katalase nicht in die Peroxisomen eingeschleust.

Neben der Katalase-Reaktion laufen dort verschiedene andere Prozesse ab, die mit dem Abbau und der Modifikation von Fettsäuren zu tun haben; solche mit einer Kettenlänge von mehr als 22 Kohlenstoffatomen werden ausschließlich durch die Verzweigketten-Acyl-CoA-Oxidase in den Peroxisomen abgebaut; Gallensäuren werden dort fertiggestellt. Manche Einzelheiten der Pathogenese des Zellweger-Syndroms sind noch nicht geklärt. Komplementationsgruppen bzw. -proteine, Peroxine (PEX), Rezeptorproteine spielen eine Rolle, es kommt zu Membran- und Importproteindefekten.

Genetik/Hinweise zur Vererbung

Das Syndrom wird autosomal [rezessiv](#) vererbt. Die Eltern betroffener Kinder sind [heterozygote](#) Träger des Gens, ihre Kinder haben ein (Wiederholungs-)Risiko von 25%.

Für die [pränatale Diagnose](#) werden durch [Chorionzottenbiopsie](#) oder [Amniozentese](#) erhaltene Zellen in der Kultur vermehrt und untersucht, sie weisen erhöhte Werte von langkettigen Fettsäuren, verminderte Plasmalogene und geringe Aktivität von Acyl-CoA:DAPH-Transferase auf; elektronenmikroskopisch sind keine Peroxisomen zu erkennen.

Häufigkeiten

Es wird eine Häufigkeit von 1 : 40 000 bzw. 1 : 100 000 angegeben; mehr als 100 Beobachtungen sind seit der Erstbeschreibung durch Hans Ulrich Zellweger (1909-1990; tätig in Zürich, Beirut, Iowa City) und Mitarbeitern (1964) dokumentiert.

Differenzial-Diagnose

Neben dem **Pseudo-Zellweger-Syndrom** (Folge des Aktivitätsverlustes der Acyl-CoA-Oxidase) kommen als andere Peroxisomopathien in Betracht:

**die neonatale [Adrenoleukodystrophie](#),
der 3-oxoacyl-CoA-Thiolase-Mangel,
die [Hyperpipecolazidämie](#)
die [Chondrodystrophia punctata](#)
das [infantile Refsum-Syndrom](#)**

Nicht immer ist eine klare diagnostische Entscheidung innerhalb dieses Spektrums möglich (beim Zellweger-Syndrom, die schwerste Form, fehlen die Peroxisomen, bei den anderen Erkrankungen nicht).

Das **[Smith-Lemli-Opitz-Syndrom](#)** ist durch die Störung im Cholesterinstoffwechsel abzugrenzen.

Standardtherapie

Eine kausale Behandlung ist nicht möglich.

Symptomatische Maßnahmen umfassen vor allem eine gute Pflege, evtl. Ernährung mit Sonde bzw. nach PEG, Physiotherapie, Maßnahmen der Frühförderung. Falls nötig werden Antibiotika bzw. Antikonvulsiva verabreicht, bei Gerinnungsstörung Vitamin K.

Weitere Therapien, zum Teil noch in der Erforschung

Im klinischen Versuch erfolgt die Verabreichung von Dokosahexaensäure (DHA), einer essentiellen Fettsäure, die bei Zellweger-Syndrom fehlt. Forschungsprojekte in den USA werden vom National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS) unterstützt, sie befassen sich vor allem mit den genetischen und molekularen Grundlagen der Peroxisomopathien.

Prognose

Die Prognose ist ungünstig, die Lebenserwartung beträgt etwa 6 bis 12 Monate, nur selten einige Jahre.

Todesursache sind Atemstörungen, Infektionen, Darmblutungen oder Leberversagen.

Beratung der Familien

Maßnahmen der Frühberatung und -förderung sollten unmittelbar nach Stellen der Diagnose eingeleitet werden.

[Genetische Beratung](#) ist empfehlenswert, vor einer [Pränataldiagnostik](#) stets notwendig.

BUNDESVERBÄNDE

Bei folgenden BUNDESWEITEN ANLAUFSTELLEN können Sie Informationsmaterial anfordern. Fragen Sie dort auch nach Ansprechpartnern des jeweiligen Verbandes in der Umgebung Ihres Wohnortes! Falls vorhanden, sind auch Auslandsadressen mit aufgelistet. Bitte haben Sie dafür Verständnis, daß wir in Bereichen, in denen bereits bundesweite Ansprechpartner existieren, primär diesen Initiativen den Versand von Informationsmaterial und die Vermittlung spezieller Hilfen überlassen. Bei zusätzlichen Fragen können Sie sich natürlich jederzeit wieder an das Kindernetzwerk wenden!

Myelin Projekt

Deutschland e.V.

Gottfried-Keller-Str. 9

04289 Leipzig

Tel.: 08 00/6 93 54 60

Fax: 03 41/86 97 99 90

e-mail: info@myelin.de; Frank.Schreiber@myelin.de

Internet: www.myelin.de

Ansprechpartner/innen: Dr. Frank Schreiber,
Vorsitzender

MITGLIED IM KINDERNETZWERK

Informationen zu folgenden Krankheitsbildern:

- Adrenoleukodystrophie
- Leukodystrophie
- Morbus Alexander
- Morbus Canavan
- Morbus Krabbe
- Morbus Refsum
- Multiple Sklerose
- Neuropathien
- Niemann-Pick-Syndrom
- Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom
- Zellweger-Syndrom

Bundesverein Leukodystrophie e.V.

Geschäftsstelle; c/o Herrn Achim Kaisinger

Am Bleichrasen 7

35279 Neustadt / Hessen

Tel.: 0 66 92/91 81 13

Fax: 0 32 12/1 23 53 39

e-mail: info@bvlev.de

Internet: www.bvlev.de

Ansprechpartner/innen: Achim Kaisinger (stellv.
Schriftführer)

Bürozeiten: Mo 18.30-20.30, Mi 10-13 u. 15-18 Uhr

MITGLIED IM KINDERNETZWERK

ANGEBOTE:

- Patiententreffen
- Information und Beratung
- Öffentlichkeitsarbeit

United Arab Emirates

The Myelin Project Dubai

P.O. Box 14615

Arab- Dubai, United Arab Emirates

Tel.: 0022 2632 4

Fax: 0022 2018 3

e-mail: hersh@emirates.net.ae

Internet: www.myelin.org

Ansprechpartner/innen: Mr.Hersh Chadha

Projet Myéline France

M.Guy Alba

53 cours Léopold

F- BP 285 54005 NANCY CEDEX

Tel.: 00333 8330 9811

Fax: 00333 8330 0068

e-mail: projet-myeline@ela-asso.com

Internet: www-ela-asso.com

Ansprechpartner/innen: M.Guy Alba

The British Trust for The Myelin Projekt

Mrs. Diana McGovern

Douglas Cottage / 2a Eshiels

GB-EH45 8NA Peebles, Scotland

Tel.: 0044 1721 7205 46

Fax: 0044 1721 7234 74

e-mail: honsec@myelinprobritish.demon.co.uk

Internet: www.myelinprobritish.demon.co.uk

Ansprechpartner/innen: Mrs. Diana McGovern

Il Progetto Mielina

Ospedale Pediatrico del Bambino Gesù

Piazza S. Onofrio, 4

I- 00165 Rome

Tel.: 0039 6808 6000

Fax: 0039 6808 0978

e-mail: mielina@mielina.org

Internet: www.mielina.org

Ansprechpartner/innen: Ms. Carolina Pellati

Hunter's Hope Foundation, Inc.

PO Box 643

3859 N. Buffalo St

U.S.A.- Orchard Park, NY 14127

Tel.: 001 7166 6712 00

Tel.: 001 7166 6712 12

Fax: 001 8779 8446 73

e-mail: hunters@huntershope.org

Internet: www.huntershope.org

Anlaufstelle in Amerika für:

- Leukodystrophien

The Myelin Project Headquarters

Suite E

2136 Gallows Road

U.S.A.- Dunn Loring, VA 22027

Tel.: 001 7035 6054 00

Tel.: 001 80008 6935 46 toll free

Fax: 001 7035 6007 06

e-mail: mp@myelin.org

Internet: www.myelin.org

Ansprechpartner/innen: Fam. Wiesler

United Leukodystrophy

Foundation

2304 Highland Drive

U.S.A.- Sycamore, IL 60178

Tel.: 001 8158 9532 11

Tel.: 001 8007 2854 83

Fax: 001 8158 9524 32

e-mail: ulf@tbcnet.com

Internet: www.ulf.org/