

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk

Mitgliedsorganisation: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.

Autor: Prof. Dr. Benedikt Schoser, Klinikum der Universität München -
Friedrich-Baur-Institut

Bearbeitungsstand: 09/2013

Morbus Pompe (Glykogenspeichererkrankung Typ II)

Allgemeines

Glykogenosen sind eine Gruppe angeborener Stoffwechselerkrankungen, die zu einem gestörten Abbau und damit zu einer krankhaften Speicherung des Glykogens in verschiedenen Organen führen. Betroffen sind davon vor allem die Muskulatur, das Herz und die Leber. Bei bestimmten Formen zeigen sich auch Symptome an der Haut und am Zentralnervensystem sowie im Blut in Form einer chronischen Hämolyse (Zerfall der roten Blutkörperchen).

Glykogen ist ein Makromolekül, welches aus vielen Glukose (Zucker-) Molekülen besteht. In verschiedenen Zellen, z.B. in der Muskulatur, im Herzen oder auch in der Leber kann durch den Glykogenaufbau wie in einem Wasserspeicherkraftwerk überflüssige Energie gespeichert und bei plötzlichem Energiebedarf durch den Abbau des Glykogens wieder bereit gestellt werden. Reguliert wird der Auf- bzw. Abbau des Glykogens über ein komplexes, fein abgestimmtes Enzymsystem in den Zellen.

Störungen bei der Bildung jedes einzelnen dieser Enzyme führen jeweils zu einem der verschiedenen Glykogenose-Krankheitsbilder. Nur bei einer Erkrankung ist die Glykogenbildung betroffen, in der Regel handelt es sich um Störungen des Glykogenabbaus.

Inhalt dieser Broschüre sollen die zwei häufigsten muskulären Formen sein: der Morbus Pompe (Glykogenspeichererkrankung Typ II, Saurer-Maltase Mangel, englisch Glycogen Storage Disease – (GSD) – type 2, Acid Maltase Deficiency) und die McArdle Erkrankung (Glykogenspeichererkrankung Typ V, Phosphorylase-Mangel, Phosphorylase deficiency).

Morbus Pompe

Namensgebend für diese Erkrankung war der niederländische Pathologe Pompe, der 1932 die krankheitsbedingten Auffälligkeiten erstmals beschrieben hat. 1963 konnte das Enzym, die saure alpha-Glukosidase, beschrieben und dessen Fehlen als Ursache für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden.

Ursache

Der Morbus Pompe (alpha-Glukosidase-Mangel) ist eine angeborene, autosomal rezessiv vererbte, sog. lysosomale Speichererkrankung. Lysosomen sind kleinste Zellbestandteile, in denen bestimmte Stoffe (wie Glykogen = Speicherform von Zucker) gespeichert und abgebaut werden.

Zum Abbau des gespeicherten Glykogens ist unter anderem das Enzym alpha-Glukosidase notwendig. Genetische Veränderungen (Mutationen) im Gen der sauren alpha-Glukosidase führen zu einer verringerten Bildung oder Aktivität des Enzyms und damit zu einem gestörten Abbau des Glykogens in den Lysosomen. Die übermäßige Speicherung des Glykogens führt dann zu Funktionsstörungen in mehreren Organen, insbesondere in der Muskulatur und dem Herzen.

Erkrankungsbeginn

Die Erkrankung wird in eine infantile Form mit Erkrankungsbeginn im Säuglingsalter und einen Typ mit Erkrankungsbeginn in der Jugend oder im Erwachsenenalter eingeteilt. Der Beginn des Auftretens der Symptome, die Symptomatik an sich und der Verlauf der Erkrankung sind äußerst variabel und fließend. Ein Erkrankungsbeginn im Neugeborenenalter, in den ersten Lebenswochen, ist ebenso möglich wie im Erwachsenenalter. Eine schwerste Muskelschwäche, Atem- und Herzfunktionsstörung (Kardiomyopathie) kann sich schon kurz nach der Geburt einstellen, aber es kann auch sein, dass nur eine verminderte Ausdauer bei sportlichen Belastungen oder eine Haltungsschwäche Symptome der Erkrankung sind. Diagnostisch entscheidend ist die Bestimmung der Enzymaktivität der sauren alpha-Glukosidase im Muskel, in Leukozyten oder in Fibroblasten.

Enzymaktivitäten über 50% des Normalen gehen nicht mit Symptomen einher. Neuerdings kann mittels eines sog. Trockenbluttests einfach und sicher der Enzymmangel im Blut getestet werden. Ein zweiter Test zur endgültigen Bestätigung der Diagnose ist aber dann noch notwendig.

Häufigkeit

Bedingt durch die sehr große klinische Bandbreite der Symptome sind genaue Angaben zur Anzahl der Betroffenen nicht zu treffen und nur Schätzungen über die Häufigkeit der Erkrankung in der Bevölkerung möglich.

Darüber hinaus werden auch unterschiedliche Häufigkeiten in den verschiedenen ethnischen Gruppen festgestellt. Weltweit geht man von einer Häufigkeit von ca. 1 auf 40.000 bis 1 auf 300.000 Lebendgeburten aus. In Mitteleuropa schätzt man die Häufigkeit auf ca. 1:100.000. Das bedeutet, dass man in Deutschland von einer Anzahl von ca. 800 Betroffenen ausgeht, die aber nur zu einem kleineren Teil so schwer betroffen sind, dass sie auffällige Symptome haben. Die Anzahl der diagnostizierten Betroffenen in Deutschland beträgt ca. 250.

Symptome

Die klinischen Symptome wie auch der Erkrankungsbeginn und Verlauf des Morbus Pompe können sehr unterschiedlich sein.

Bei der Form mit Beginn im Säuglingsalter fallen vor allem eine ausgeprägte Muskelschwäche und Muskelhypotonie, eine Trinkschwäche oder Schluckstörung sowie eine Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) und der Leber (Hepatomegalie) auf. Im weiteren Verlauf führt die Glykogeneinlagerung im Herzmuskel zu einer oft massiven Vergrößerung des Herzens. In einigen Fällen können auch eine Herzschwäche oder Herzrhythmusstörungen erste Symptome sein. Bei anderen betroffenen Kindern geben Atemstörungen Anlass einen Arzt aufzusuchen. Unspezifische Symptome der Erkrankung können auch vermehrtes Schwitzen, Störungen der Magen-Darm-Funktion und körperliche und geistige Entwicklungsstörungen sein. Zum Teil werden auch Störungen der Innenohrfunktion festgestellt.

Treten die Symptome erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter auf, werden häufig Schwierigkeiten beim Sport oder Treppensteigen, beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen oder auch nur eine leichte Erschöpfbarkeit und häufige Muskelkrämpfe berichtet. Gerade Erwachsene erinnern sich rückblickend auf die Kindheit an fehlende Schnelligkeit und Ausdauer, häufige Stürze oder ein auffälliges Gangbild. Im Verlauf der Erkrankung stehen dann eine Unsicherheit und Schwäche der körperstammnahen (proximalen und axialen) Bein- und Rückenmuskulatur im Vordergrund, sodass Gehhilfen oder später ein Rollstuhl benötigt werden. In der Regel sind insbesondere die so genannten Hüftadduktoren und Gesäßmuskeln betroffen (sog. Trendelenburgsches Gangbild mit Hüftschaukeln), wohingegen die Unterschenkelmuskulatur nur gering beteiligt ist. Die Atemmuskelschwäche führt bei ca. einem Drittel der Betroffenen zur Notwendigkeit einer intermittierenden oder auch permanenten Beatmung. Dies kann sich unabhängig vom Schweregrad der Schwäche der Extremitätenmuskulatur entwickeln.

Vererbung

Der Gendefekt bei der Glykogenose Typ II liegt auf dem langen Arm des Chromosom 17 (17q21) und wird autosomal rezessiv vererbt.

Was bedeutet das? Jeder Mensch besitzt 23 Chromosomenpaare, von denen je ein Chromosom von der Mutter und eines vom Vater stammt. Die Chromosomen werden durch die lange, mehrfach gewundene Kette der Desoxyribonukleinsäure (DNA) gebildet.

Bei einer autosomal rezessiven Vererbung entwickelt sich die Erkrankung in der Regel nur dann, wenn beide Elternteile auf dem entsprechenden Chromosom den Gendefekt zeigen und von beiden Elternteilen dieses geschädigte Gen weitergegeben wird. Wenn beide Eltern den Gendefekt in sich tragen, passiert dies statistisch gesehen nur in 25% der Fälle.

Wenn nur von einem Elternteil das fehlerhafte Gen vererbt wird, besteht zwar eine Überträger Eigenschaft, aber die Erkrankungssymptome entwickeln sich nur äußerst selten. In der Regel ist diese Person nicht betroffen und zeigt keine Krankheitssymptome.

Bei der Frage nach ebenfalls betroffenen Familienangehörigen findet sich in der Regel keine weitere erkrankte Person. Auch ist das Risiko für eine Erkrankung der eigenen Kinder nicht wesentlich erhöht gegenüber ansonsten gesunden Menschen.

Bei der genetischen Untersuchung werden inzwischen über 300 unterschiedliche Mutationen beschrieben, von denen manche recht häufig sind, andere bisher nur vereinzelt auftreten.

Diagnostik

Vor jeder Untersuchung wird der erfahrene Arzt eine ausführliche Befragung zur Krankengeschichte (Anamnese) durchführen. Dabei wird er zunächst nach Art, Lokalisation und zeitlichem Beginn der Symptome sowie der Schnelligkeit ihrer Entwicklung fragen. Bedeutend ist auch die mögliche Abhängigkeit von der Tageszeit, körperlicher Belastung und der Ernährung.

Dann wird zunächst eine klinische Untersuchung durchgeführt. Dazu zählen u.a. die Testung der Muskelreflexe mit dem Reflexhammer und die Muskelkraftmessung.

Daran anschließend sollte eine Bestimmung des Kreatinkinase-(CK) Wertes im Blut vorgenommen werden. Dieses Enzym ist bei Schädigungen der Muskulatur erhöht, so auch bei der Pompe-Erkrankung. Auch die Enzyme Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und Laktatdehydrogenase (LDH) können durch ihr Vorkommen im Muskel erhöht sein. Bei schweren Formen können CK-Werte von bis zu mehreren Hundert gemessen werden. Bei einem Krankheitsbeginn erst im Erwachsenenalter können die Werte auch im Normbereich sein.

So genannte elektrophysiologische Untersuchungen der Muskeln und oder der Nerven werden ebenfalls häufig durchgeführt. Bei einer Elektromyographie (EMG) wird mittels dünner Nadeln die elektrische Aktivität der Muskeln überprüft und aufgezeichnet. Durch die unterschiedlichen Reaktionen der Muskulatur in Ruhe bzw. bei Anspannung kann der untersuchende Arzt recht gut eine Unterscheidung zwischen einer Schädigung der Muskeln oder der Nerven treffen.

Leider ist diese Untersuchung etwas schmerzhaft, daher versucht man bei Kindern weitgehend darauf zu verzichten. Dies ist jedoch nicht immer möglich. Die Befunde sind bei Patienten mit M. Pompe in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle pathologisch (krankhaft). Sie sind aber unspezifisch, da diese Auffälligkeiten auch bei anderen Muskelerkrankungen auftreten.

Eine aussagekräftige und häufig entscheidende Untersuchung bei dem Verdacht auf einen Morbus Pompe bleibt die Muskelbiopsie. Die Entnahme eines kleinen Muskelgewebestückes (Muskelbiopsie) stellt eine eingreifende (invasive) Maßnahme dar und wird daher erst nach Ausschöpfung der anderen, weniger eingreifenden Untersuchungsmethoden eingesetzt.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen kann der Eingriff in örtlicher Betäubung durchgeführt werden. Bei Kindern ist in der Regel eine Vollnarkose nötig. Es wird ein Gewebestück von ca. 0,5 x 2,5 cm Größe entnommen und nach speziellen Färbungen im Mikroskop angesehen. Die Biopsie sollte nur in einem erfahrenen Zentrum entnommen werden, damit das Gewebestück aus der richtigen Entnahmestelle gewonnen, das Material richtig fixiert und transportiert wird sowie durch einen erfahrenen Arzt (Neurologe oder Neuropathologe mit besonderen Kenntnissen bei dieser Untersuchung) beurteilt wird. Die Proben von Betroffenen mit einem Morbus Pompe zeigen eine Glykogenspeicherung in den Lysosomen der Muskelzellen mit dem Bild der so genannten Vakuolen. Die Ausprägung dieser Vakuolen steht in der Regel im Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung. Bei der Neugeborenenform finden sich in fast allen Muskelzellen glykogenhaltige Vakuolen. Bei nur schwach betroffenen Erwachsenen zeigen sich nur geringfügige Veränderungen bis hin zu nahezu unauffälligen Befunden bei Proben aus klinisch nicht betroffenen Muskeln. Daher kann bei erwachsenen Patienten durch eine unauffällige Muskelbiopsie die Diagnose nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist zu beachten, dass ein erhöhter Glykogengehalt der Zellen auch bei anderen Erkrankungen auftreten kann und somit kein eindeutiges Kriterium darstellt.

Die aussagekräftigste Untersuchung, insbesondere für die Prognose der Erkrankung, stellt - bis auf wenige Ausnahmen - die Bestimmung der Enzymrestaktivität der sauren alpha-Glukosidase dar. Bei der klassisch schwersten, der infantilen Form, misst man im Allgemeinen Werte kleiner als 1% der normalen Aktivität, bei der kindlichen Form Werte zwischen 1 und 10% und bei der Erwachsenenform Werte zwischen 10 und 40%.

Diese Bestimmung erfolgt am sinnvollsten aus den Lymphozyten, Fibroblasten oder der Skelettmuskulatur. Fibroblasten kann man durch die Entnahme einer Hautbiopsie gewinnen, die weniger belastend für die Betroffenen, jedoch etwas zeitaufwändiger in der Aufarbeitung ist. Als Screening-Methode kann eine sog. Trockenblutanalyse der Enzymaktivität erfolgen, deren Resultat aber durch eine 2. Methode überprüft werden muss.

Letztendlich muss die genetische Untersuchung zur Diagnosebestätigung erfolgen. Dabei werden die Veränderungen (Mutationen) im Gen der sauren alpha-Glukosidase nachgewiesen. Derzeit sind über 300 verschiedene Mutationen bekannt. Inzwischen weiß man, dass bestimmte genetische Veränderungen (z.B. IVS1-13T>G) zu milden Verläufen führen, andere verursachen schwere Verlaufsformen der Erkrankung. Ebenfalls bekannt ist, dass sich in den meisten Fällen auf den beiden Chromosomen eines Betroffenen unterschiedliche Mutationen zeigen.

In der Betreuung von Patienten mit Morbus Pompe sind - neben den Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose - weitere Untersuchungen von großer Bedeutung, die den Schweregrad der Beteiligung der Herzmuskulatur und der Einschränkungen der Atemfunktion im Verlauf der Erkrankung erfassen.

Die kardiologischen Untersuchungsmethoden sind die Elektrokardiographie (EKG) und vor allem die Ultraschalluntersuchung des Herzens, um Störungen des Herzrhythmus und Verdickungen der Herzwand sowie eine Schwäche der Herzkontraktion zu erkennen.

Zur Untersuchung der Atemfunktion ist es auf Grund der ausgeprägten Schwäche des Zwerchfells nötig, die Messung der Lungenfunktion (Spirometrie) im Sitzen und im Liegen durchzuführen. Darüber hinaus kann es zur Klärung der Notwendigkeit einer nichtinvasiven Beatmung hilfreich sein, noch weiterführende Untersuchungen, wie z.B. eine Polysomnographie (Schlaflaboruntersuchung) durchzuführen.

Vorgeburtliche (pränatale) Diagnostik

Bei eigener Betroffenheit bzw. dem Vorkommen des Morbus Pompe in der Familie und schon bestehender Schwangerschaft stellt sich für viele werdende Eltern die Frage, ob das sich entwickelnde Kind ebenfalls an der Erkrankung leiden wird. Eine vorgeburtliche (pränatale) Diagnostik kann Klarheit bringen. Dabei wird eine Chorionzottenbiopsie in der 10.-12. Schwangerschaftswoche trotz des etwas erhöhten Risikos einer Fehlgeburt der Amniozentese vorgezogen, da das Ergebnis schneller verfügbar ist. In solchen Fällen ist eine humangenetische Beratung im Vorfeld unbedingt notwendig.

Eine Adressliste kompetenter Stellen können Sie über die Bundesgeschäftsstelle der DGM oder auch im Internet unter www.dgm.org erhalten.

Therapie

Bis Anfang des Jahres 2006 stand, abgesehen von symptomatischen Maßnahmen wie Physiotherapie, Beatmung und der medikamentösen Behandlung der Herzschwäche wie bei Herzerkrankungen anderer Ursache, keine Therapie zur Verfügung. Ziel unterschiedlicher Forschungsgruppen war es aber schon lange, durch die Zufuhr des fehlenden Enzyms die Krankheitssymptome zu bessern. Nach umfangreichen Forschungsbemühungen konnte in den letzten Jahren bei schwer betroffenen Kindern die Effektivität einer Enzyersatztherapie auf der Basis gentechnologisch hergestellter alpha-Glukosidase gezeigt werden. Durch die Behandlung kann insbesondere die Herzfunktion sowie auch die körperliche Entwicklung der Kinder deutlich gebessert werden

Im März 2006 wurde von der europäischen Zulassungsbehörde für das Präparat Myozyme[®] die Genehmigung für die langfristige Anwendung bei einem gesicherten Morbus Pompe erteilt. Der Erfolg der Langzeitbehandlung von Erwachsenen ist noch nicht ganz abschließend zu beurteilen. Größere internationale Studien zeigen inzwischen eine anhaltende Stabilisierung und Besserung der Gesamtmuskelkraft und Lungenfunktion bei ca. 2/3 der erwachsenen Patienten. Je früher die Therapie beginnt, desto besser scheinen die Erfolgsaussichten zu sein.

Insgesamt ist die Behandlung zeitlich und organisatorisch aufwändig und nach bisherigem Stand lebenslang notwendig. Das fehlende Enzym wird durch eine regelmäßig alle 2 Wochen stattfindende mehrstündige Infusion zugeführt. Da im Verlauf der Therapie insbesondere allergische Reaktionen auftreten können, sollte dies in einer fachlich und personell darauf eingestellten Praxis bzw. Klinik erfolgen. Mit dem Stand der Drucklegung dieser Broschüre werden ca. 150 Betroffene in ganz Deutschland in verschiedenen Zentren behandelt.

Auf die bekannten symptomatischen Maßnahmen (Krankengymnastik, Atemtherapie, Hilfsmittelversorgung etc.) kann trotz der nun möglichen ursächlichen Therapie nicht verzichtet werden.

Soziale Betreuung

Neben den zunächst meist im Vordergrund stehenden medizinischen Fragen ergeben sich nach der Diagnosestellung und im Verlauf der Erkrankung natürlich auch verschiedenste Fragen zu psychosozialen und sozialrechtlichen Themen. Dabei können andere Betroffene wie auch Fachpersonen eine gute Hilfe sein.

Selbsthilfeorganisation

Die DGM ist der älteste und größte Selbsthilfeverband der Muskelkranken in Deutschland.

Unsere Ziele sind:

Beratung der Betroffenen und ihrer Angehörigen:

Das Angebot reicht von medizinischer über psychosoziale Beratung bis hin zur Hilfsmittelberatung. Ansprechpartner sind die mehr als 300 ehrenamtlichen Kontaktpersonen in ganz Deutschland, die meist selbst von einer Muskelerkrankung betroffen sind, und das hauptamtliche Beraterteam in der DGM-Bundesgeschäftsstelle. Für einige Erkrankungen bestehen innerhalb der DGM spezielle Diagnosegruppen, in denen sich Betroffene mit dieser Diagnose engagieren. Weitere Informationen und Kontaktdaten erhalten Sie bei der Bundesgeschäftsstelle.

Forschungsförderung:

Nach wie vor ist die Forschungsförderung eine wesentliche Aufgabe der DGM. Durch die Vergabe von Forschungspreisen und die Förderung von Forschungsprojekten weckt die DGM bei Wissenschaftlern Interesse für die Beschäftigung mit neuromuskulären Erkrankungen. Dabei geht es neben der Suche nach einer Heilungsmöglichkeit darum, Wege für symptomatische Therapien zu entwickeln, die das Leben der Betroffenen erleichtern.

Öffentlichkeitsarbeit:

Die DGM hält für Betroffene, Angehörige, Ärzte und Therapeuten Informationen über die verschiedenen Krankheitsbilder und deren Behandlungsmöglichkeiten bereit. Sie können als Informationsbroschüren oder im Internet (www.dgm.org) abgerufen werden. Aktuelle Informationen über Forschungsergebnisse, Änderungen im (Sozial-)Recht sowie Erfahrungen Betroffener enthält die Mitgliederzeitschrift „Muskelreport“.

Politische Vertretung der Anliegen Muskelkranker:

Die DGM vertritt die Interessen von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in den übergeordneten gesundheitspolitischen Gremien. Sie ist dabei mit vielen anderen Organisationen vernetzt und ist ein sehr wichtiges Mitglied in der ACHSE e.V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen).

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. – DGM
(Gemeinnütziger Verein)
Im Moos 4, 79112 Freiburg

Tel (+49) 7665 94 47 - 0

Fax (+49) 7665 94 47 - 20

www.dgm.org

Informationen im Internet

www.dgm.org, www.glykogenose.de, www.morbus-pompe.de, www.pompe-portal.de,
www.worldpompe.org, www.morbus-pompe.eu