

## Glykogenspeicherkrankheiten

R. Santer\* und K. Ullrich

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

**Definition** Mit der Nahrung zugeführte Kohlenhydrate werden als Monosaccharide resorbiert. Ein großer Teil der ins Blut aufgenommenen Glukose wird nicht sofort metabolisiert, sondern vor allem in der Leber, aber auch in Muskel und Niere in Glykogen eingebaut. In Nüchternphasen wird Glukose, zunächst noch an Phosphat gebunden, durch Glykogenolyse aus dem gespeicherten Glykogen wieder mobilisiert. Glukose-6-Phosphat kann in der Leber auch aus anderen Monosacchariden, aus Eiweißabbauprodukten oder Laktat entstehen (Glukoneogenese). Nur in Leber und Niere kann freie Glukose nach Spaltung durch das Glukose-6-Phosphatase-System an das Blut abgegeben und für andere Organe zur Verfügung gestellt werden. Synthese und Abbau von Glykogen in der Leber sind über Substrate sowie Hormone sehr fein reguliert und von wesentlicher Bedeutung für die Blutzuckerhomöostase.

Die verschiedenen Glykogenspeicherkrankheiten (GSD, „glycogen storage disease“) sind Folge verminderter Aktivitäten unterschiedlicher Enzyme und Transportproteine des Glykogen- und Glukosesstoffwechsels (Abb. 1). Es kommt zur vermehrten zytoplasmatischen oder lysosomalen Anreicherung normal oder abnormal strukturierter Glykogenmoleküle.

Glykogenspeicherkrankheiten können in Leber- und Muskelglykogenosen eingeteilt werden. Die erste Gruppe ist durch eine Hepatopathie mit Störung der Blutzuckerhomöostase und sekundären Veränderungen des Lipid- und Harnsäurestoffwechsels charakterisiert (GSD I, III, VI, bestimmte Typ-IX-Varianten, Fanconi-Bickel-Syndrom [FBS]), die zweite durch Symptome von Seiten der Skelett- und/oder Herzmuskulatur (GSD II, III, V, VII und IX-Varianten). Eine systematische Klassifikation, die chromosomale Lokalisation betroffener Gene, relative Häufigkeiten und Leitsymptome einzelner Glykogenosetypen zeigt Tab. 1; die Lokalisation zugehöriger Stoffwechselschritte findet sich in Abb. 1 und 2. Es muss angemerkt werden, dass die Bezeichnung für Leberglykogenosen und Muskelglykogenosen bisher nicht einer einheitlichen Nomenklatur folgt.

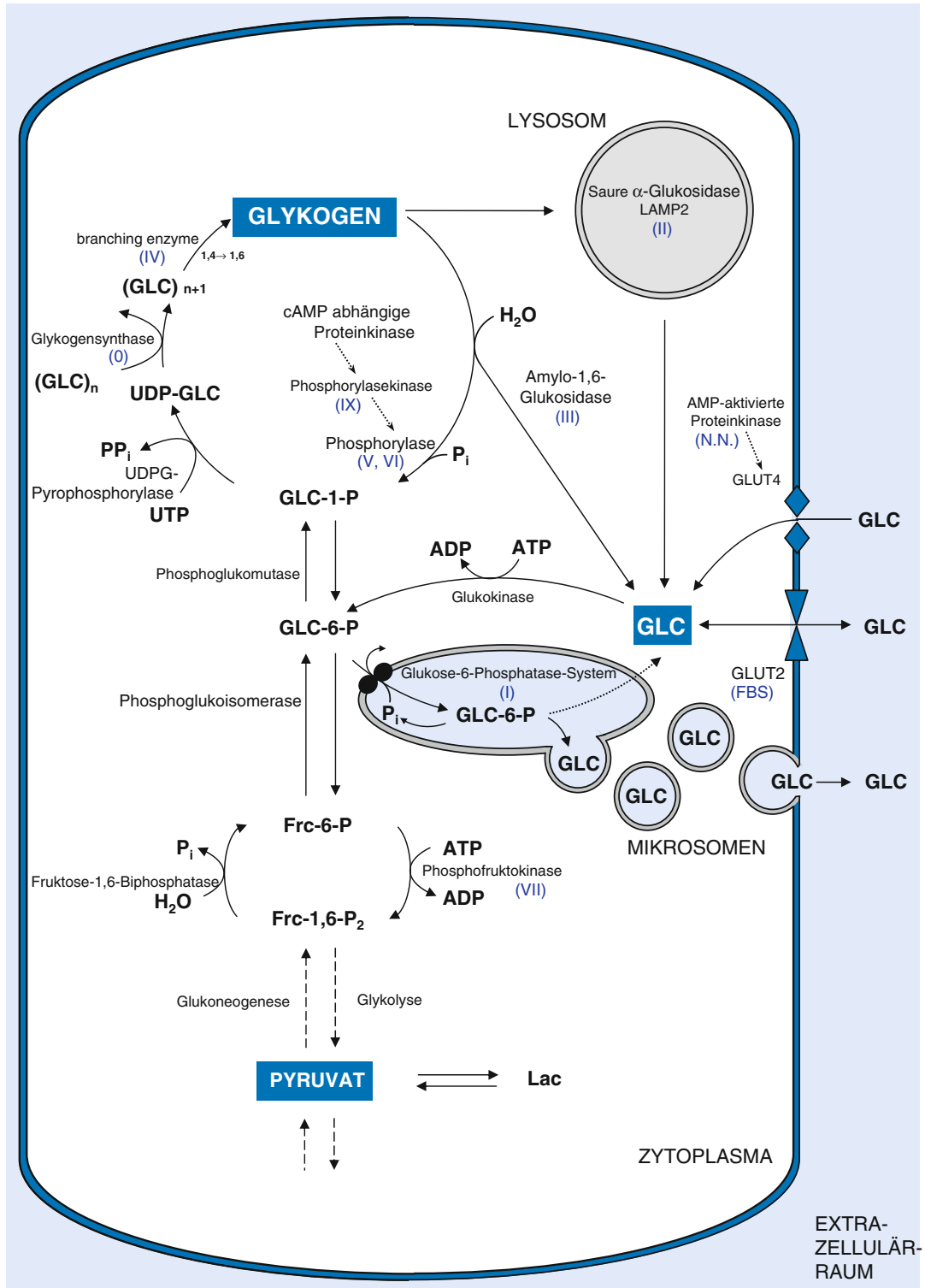
### Leitsymptome und Pathogenese

**Hepatomegalie** Eine erhöhte Glykogenkonzentration in der Leber findet sich vor allem bei den Typen I, III, VI, IX und FBS. Erhöhungen bis auf das 2- bis 3-Fache der oberen Norm (6 g/100 g Feuchtgewicht) sind möglich. Eine zusätzliche intrazelluläre Lipidakkumulation trägt (vor allem beim Typ I) zur Hepatomegalie bei. Der hepatische Glykogensynthesemangel wird oft bei den Glykogenosen erwähnt (GSD 0a); hier handelt es sich aber nicht im eigentlichen Sinn um eine Glykogenspeicherkrankheit, die Leber ist bei diesem Enzymdefekt nicht vergrößert, und der Glykogengehalt ist vermindert oder liegt im unteren Normbereich.

**Hypoglykämie** Hypoglykämien treten bei Patienten mit GSD 0a, I, III, VI, IX und FBS auf. Die Nüchterntoleranz ist bei der GSD I am geringsten; Hypoglykämien können schon 2 h postprandial auftreten, da die defiziente Glukose-6-Phosphatase das Schlüsselenzym der endogenen Glukoseproduktion (Glykogenabbau und Glukoneogenese!) ist. Bei GSD I führen Galaktose- und Fruktosezufuhr nicht

---

\*E-Mail: r.santer@uke.uni-hamburg.de



**Abb. 1** Schematische Darstellung des Glykogenabbaus und der Glykolyse. Es ist zu beachten, dass nicht alle angegebenen Stoffwechselschritte in allen Geweben eine Rolle spielen. Die römischen Zahlen repräsentieren die verschiedenen Glykogenspeicherkrankheiten (Tab. 1). *ADP* Adenosindiphosphat, *ATP* Adenosintriphosphat, *FBS* Fanconi-Bickel-Syndrom, *Frc* Fruktose, *GLC* Glukose, *GLUT* Glukosetransporter, *Lac* Laktose, *P* Phosphat, *PP* Pyrophosphat, *UDP* Uridindiphosphat, *UTP* Uridintriphosphat

**Tab. 1** Systematische Klassifikation, chromosomale Lokalisation, relative Häufigkeiten und Leitsymptome einzelner Glykogenosetypen

Typ	Defekt (–), Aktivierung (+)	Ursache	Gewebeexpression	Gen <sup>a</sup>	Relative Häufigkeit <sup>b</sup> (%)	Leitsymptome
0a	–	Glykogensynthese	Leber	<i>GYS2</i> (12p)	Selten	Ketotische Hypoglykämie
0b	–	Glykogensynthese	Muskel	<i>GYS1</i> (19q)	Selten	Myopathie, hypertrophe Kardiomyopathie
I		Glukose-6-Phosphatase-System	Leber, Niere		25	
a	–	Glukose-6-Phosphatase		<i>G6PC</i> (17q)	ca. 85	Hepatonephromegalie, Hypoglykämie, Laktatacidose, Hyperlipidämie
non-a	–	Glukose-6-Phosphat-Translokase		<i>G6PT1</i> (11q)	ca. 15	Wie Ia, plus Neutropenie, rezidivierende Infektionen, Morbus-Crohn-ähnliches Bild
II		Lyosomale Glykogenspeicherkrankheit	Generalisiert		15	
a	–	$\alpha$ -Glukosidase		<i>G4A</i> (17q)		Muskelhypotonie, Kardiomyopathie
b	–	Lyosomenassoziertes Membranprotein 2		<i>LAMP2</i> (Xq)	Selten	Muskelhypotonie, Kardiomyopathie, psychomotorische Retardierung
III		Glykogen-debranching-Enzym			25	
a	–	–	Leber/Muskel	<i>AGL</i> (1p)	ca. 85	Wie Ia, milder, keine Laktatacidose und Nephropathie, aber Myopathie, Kardiomyopathie
b	–	–	Nur Leber	<i>AGL</i> (1p)	ca. 15	Wie IIIa, keine Myopathie
c	–	Nur 1,6-Glukosidase-Aktivität betroffen	Leber/Muskel	<i>AGL</i> (1p)	selten	Wie IIIa
d	–	Nur Oligo-1,4-1,4-Glykan-Transferase-Aktivität betroffen	Leber/Muskel	<i>AGL</i> (1p)	selten	Wie IIIa
IV		Glykogen-branching-Enzym		<i>GBE1</i> (3p)	3	Hepatopathie, Zirrhose, Kardiomyopathie
V	–	Phosphorylase	Muskel	<i>PYGM</i> (11q)	2	Myopathie, Muskelkrämpfe
VI	–	Phosphorylase	Leber	<i>PYGL</i> (14q)	Selten	Wie Ia, milder, keine Laktatacidose und Nephropathie
VII	–	Phosphofruktokinase	Muskel	<i>PFKM</i> (12q)	Selten	Wie V, hämolytische Anämie

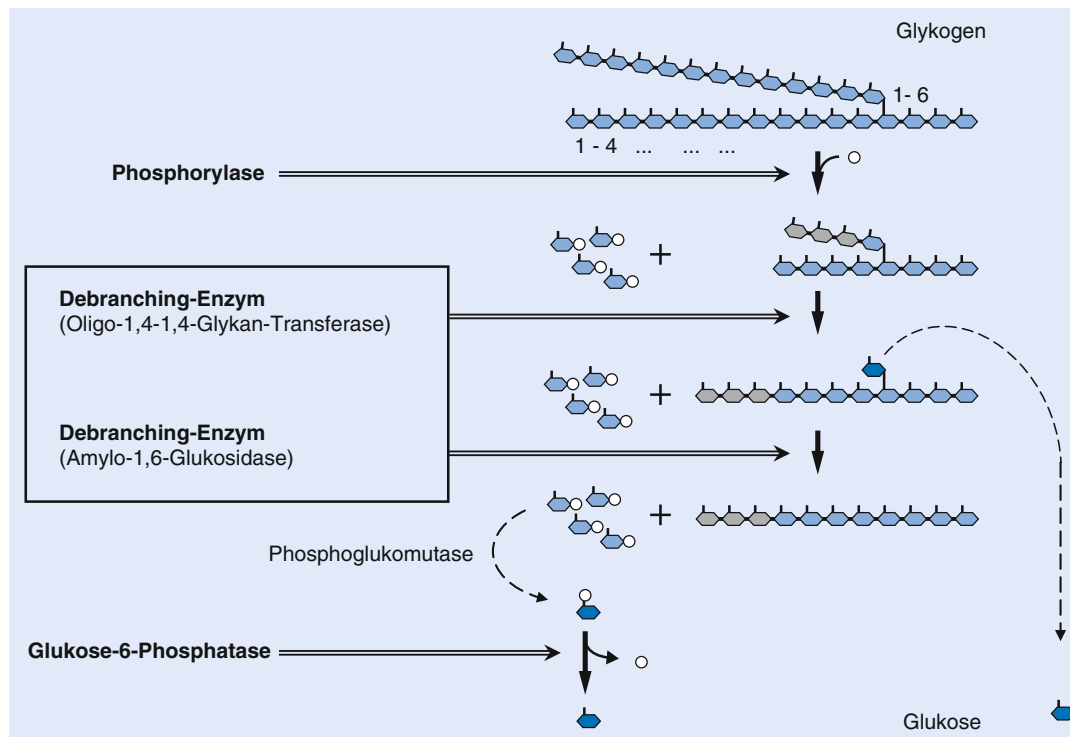
(Fortsetzung)

**Tab. 1** (Fortsetzung)

Typ	Defekt (-), Aktivierung (+)	Ursache	Gewebeexpression	Gen <sup>a</sup>	Relative Häufigkeit <sup>b</sup> (%)	Leitsymptome
VIII	-	Ursprünglich Bezeichnung für Untergruppen von Typ IX	-	-	-	-
IX		Phosphorylase-Kinase			25	
a-1	-	Untereinheit $\alpha_2$	Leber, Blutzellen	<i>PHKA2</i> (Xp)	ca. 75	Wie Ia, milder, keine Laktatacidose und Nephropathie
a-2	-	Untereinheit $\alpha_2$	Leber	<i>PHKA2</i> (Xp)	ca. 20	Wie IXa-1
b	-	Untereinheit $\beta$	Leber, Blutzellen, Muskel	<i>PHKB</i> (16q)	Selten	Wie IXa-1, plus geringe Myopathie
c	-	Untereinheit $\gamma_2$	Testis, Leber	<i>PHKG2</i> (16p)	Selten	Wie IXa-1, plus Zirrhose
d	-	Untereinheit $\alpha_1$	Muskel	<i>PHKA1</i> (Xq)	Selten	Wie V
„kardial“	-	Siehe Text	-	-	Selten	Kardiomyopathie
X	-	Uneinheitlich benutzte Bezeichnung	-	-	-	-
(XI) FBS	-	Glukosetransporter 2	Leber, Niere, $\beta$ -Zellen	<i>GLUT2</i> (3q)	Selten	Hepatomegalie, Tubulopathie, massive Glukosurie, Glukose-/Galaktoseintoleranz, Hypoglykämie
N.N.	-	Phosphoglukomutase	Leber, Blutzellen, Muskel	<i>PGM1</i> (1p)	Selten	Hepatomegalie, Glukoseintoleranz, Hypoglykämie Fehlbildungen (Uvula bifida), gestörte Glykolyse
N.N.	+	AMP-aktivierte Proteinkinaseuntereinheit $\gamma_2$		<i>PRKAG2</i> (7q)	Selten	Kardiomyopathie, Arrhythmie

<sup>a</sup>In Klammern ist die chromosomale Lokalisation angegeben. Alle Defekte autosomal kodierter Gene führen zu einer Krankheit mit rezessivem Erbgang

<sup>b</sup>Die vorangestellten Werte zeigen die Häufigkeit eines Typs im Vergleich zur Gesamtheit aller Glykogenspeicherkrankheiten an; hierbei handelt es sich um Schätzungen auf der Basis der Daten von Hers und Fernandes, Groningen, NL, EU, und Chen, Durham, NC, USA; die *eingerückten* Werte zeigen die ungefähre Häufigkeit innerhalb der genannten Typen an



**Abb. 2** Darstellung der Glykogenstruktur mit dem Vorherrschenden 1,4-glykosidischer Bindungen. Verzweigungen mit 1,6-glykosidischer Bindung finden sich etwa bei jedem 8.–12. Glukosemolekül. Die 3 wesentlichen Schritte des Glykogenabbaus, einschließlich der Doppelfunktion des Debranching-Enzyms, sind dargestellt. *Kleine Kreise* stehen für Phosphatreste

zum Anstieg der Blutglukosekonzentration, bei GSD III, VI und IX kommt es dagegen zu einem normalen Anstieg des Blutzuckers. Auch bei GSD-I-Patienten ist eine endogene Glukosebildung nachweisbar, die allerdings stark vermindert ist. Dies ist auf eine evtl. vorhandene funktionelle Restaktivität der Glukose-6-Phosphatase in Gegenwart hoher Substratkonzentrationen, auf die Aktivität der Amylo-1,6-Glukosidase sowie unspezifischer Phosphatasen und auf eine lysosomale Glukosefreisetzung durch  $\alpha$ -Glukosidase zurückzuführen.

Im Vergleich zur GSD I ist die Fastentoleranz bei Patienten mit GSD III, VI und IX länger, da die Glukoseproduktion hier durch Glukoneogenese und/oder durch Aktivierung des Phosphorylasesystems und der Amylo-1,6-Glukosidase möglich ist.

Bei Patienten mit lysosomalen Glykogenspeicherkrankheiten (GSD II) kommt es nicht zum Auftreten von Hypoglykämien.

**Laktatacidose** Bei der GSD I kommt es in der Hypoglykämie durch Akkumulation von Intermediärprodukten der Glykolyse zur Bildung von Laktat. Von der Leber gebildetes Laktat wird an die Blutbahn abgegeben; dies wird zur Aufrechterhaltung des zerebralen Energiestoffwechsels genutzt. Der Laktat-Pyruvat-Quotient ist normal.

Patienten mit GSD III, VI und IX weisen in der Hypoglykämie in der Regel keine Serumlaktaterhöhung auf. Glukosezufuhr kann bei diesen Krankheiten einen pathologischen Laktatanstieg bewirken.

Patienten mit GSD III, VI und IX weisen, im Gegensatz zu denen mit GSD I, in der Hypoglykämie eine Ketonurie auf, da die Aktivität des Zitronensäurezyklus bei fehlender Laktat-/Pyruvaterhöhung nicht durch vermehrte Bildung von Oxalacetat gesteigert werden kann.

**Hyperurikämie** Ursache der Hyperurikämie ist ein vermehrter Abbau von Adenosinmonophosphat (AMP) bei intrazellulärem Adenosintriphosphat(ATP)-Mangel. Dieser entsteht durch Akkumulation energiereicher Phosphate in Phosphateestern der Glykolyse (Abb. 1). Da Laktat und Harnsäure über das gleiche Carrier-System tubulär sezerniert werden, verstärkt die Laktacidämie die Hyperurikämie. Der saure Urin-pH begünstigt zudem die Bildung von Harnsäuresteinen.

**Hyperlipidämie** Die bei hepatischen Glykogenspeicherkrankheiten nachweisbare Hyperlipidämie ist sowohl Folge einer erhöhten Synthese von Triglyceriden, Cholesterin und Lipoproteinen durch Substratakkumulation (Acetylkoenzym A, Pyruvat u. a.) als auch einer verminderten Clearance von Lipoproteinen durch erniedrigte Aktivität der Plasmalipoproteinlipasen bei Hypoinsulinismus. Erhöhte Aktivität der Fettgewebslipoproteinlipase mit vermehrter Freisetzung von Fettsäuren und die Reduktion der mitochondrialen Fettsäureoxidation sind, ebenso wie die verminderte Expression von Low-density-Lipoprotein-Rezeptoren (LDL-Rezeptoren), zusätzliche Faktoren, die zu erhöhten Konzentrationen von Very-low-density-Lipoproteinen (VLDL), Intermediate-density-Lipoproteinen (IDL), LDL und erniedrigter Konzentration von High-density-Lipoproteinen (HDL) führen.

Bei dieser Konstellation der Plasmalipoproteine würde man die Entwicklung einer prämaternen Arteriosklerose erwarten. Diese wurde aber bei Patienten mit Glykogenspeicherkrankheiten erstaunlicherweise nicht gefunden. Eventuell führt die erhöhte Produktion von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) durch Aktivierung des Pentosephosphatzyklus zu einer erhöhten Aktivität der NADPH-abhängigen Glutathionperoxidase und damit zur Bindung vermehrt anfallender freier Radikale. Funktionelle Defizite der Thrombozyten mit reduzierter Kollagenadhäsivität und erniedrigte Konzentrationen plasmatischer Gerinnungsfaktoren könnten eine zusätzliche Rolle spielen. Nur in seltenen Fällen ist die Hyperlipidämie Ursache der Entwicklung eruptiver Xanthome oder, aufgrund der gesteigerten Blutviskosität und damit eingeschränkter Organperfusion, einer Pankreatitis.

**Leberadenome** Patienten mit Leberglykogenosen, besonders solche mit Typ I, können Leberadenome entwickeln. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter und ist von der Qualität der Stoffwechseleinstellung abhängig. Die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms wurde in Einzelfällen beobachtet; der Verdacht darauf ist dann häufig die Indikation zu einer Lebertransplantation. Andere Komplikationen von Adenomen sind die akute oder die chronische Einblutung sowie die Entwicklung einer eisenrefraktären Anämie aufgrund inadäquat hoher Produktion von Hepcidin, einer Sustanz, die die intestinale Eisenresorption hemmt.

**Nierenfunktionsstörungen** Fast alle Patienten mit GSD I entwickeln eine renale Hyperfiltration. Bei einigen kommt es im Erwachsenenalter zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz, der Albuminurie, große Proteinurie und Hypertonus vorausgehen. Morphologisch ist eine fokal-segmentale Glomerulosklerose nachweisbar.

Der genaue, zur Nephropathie führende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Da sich die Veränderungen nach Nierentransplantation auch in der Transplantatniere entwickeln können, ist anzunehmen, dass sie nicht allein Folge des genetischen Defektes im Nierengewebe, sondern vor allem Folge der Stoffwechselimbalance sind.

Für das FBS ist eine generalisierte Tubulopathie (mit überproportional schwerer Glukosurie) charakteristisch. Bei anderen Glykogenspeicherkrankheiten ist eine Dysfunktion des proximalen Tubulussystems, ein renales Fanconi-Syndrom, ungewöhnlich.

**Minderwuchs und Osteopenie** Minderwuchs und Osteopenie sind ebenfalls typische Symptome hepatischer Glykogenosen. Die Wachstumsstörung ist Folge des chronischen Energiemangels bei Hypogly-

kämie und relativem Eiweißmangel bei Steigerung der Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren. Die Ausschüttung gegenregulatorischer Hormonen bei Hypoglykämien hemmt zudem das Wachstum. Trotz hoher Wachstumshormonkonzentrationen findet sich dabei oft eine geringe Produktion von „insulin-like growth factor 1“ (IGF-1) der Leber. Metabolische Acidose bei Laktacidose und evtl. vorhandene chronische Niereninsuffizienz führen zusätzlich zur Entwicklung einer in der Regel milde ausgeprägten Osteopenie und verzögerten Skelettreifung.

**Polyzystische Ovarien** Bei über 60 % der adolescenten Mädchen mit GSD I wurden sonografisch polyzystische Ovarien nachgewiesen.

**Rezidivierende bakterielle Infektionen** Die meisten Patienten mit GSD I non-a haben eine Neutropenie mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen. Der Grund liegt darin, dass Leukozyten eine eigene Glukose-6-Phosphatase besitzen (Glukose-6-Phosphatase- $\beta$ , *G6PC3*), aber die gleiche Glukose-6-Phosphat-Translokase wie Hepatozyten exprimieren. Es konnte gezeigt werden, dass Defekte des leukozytären Glukose-6-Phosphatase-Systems mit einer vermehrten Apoptoserate einhergehen. Neutrophile Granulozyten, aber auch Monozyten von GSD-I-non-a-Patienten weisen zudem eine verminderte Migrationsfähigkeit und eine geringere Fähigkeit zur Produktion von Wasserstoffsuperoxid ( $H_2O_2$ ) und Superoxidanionen auf.

**Myopathie** Schnelle Ermüdbarkeit, nach Belastung auftretende Muskelschmerzen und Zeichen der Rhabdomyolyse bei Patienten mit GSD V und VII sind Folge der mangelnden Energieproduktion. Muskelschmerzen können bei anhaltender Belastung durch sekundäre Energiegewinnung aus der Fettsäureoxidation verschwinden („Second-wind-Phänomen“). Dies wird durch die mit der Zeit stattfindende Adaptation des Muskels an die vermehrte Oxidation freier Fettsäuren erklärt.

Die oben bereits erwähnte Steigerung der Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren führt auch bei Patienten mit hepatischen Glykogenspeicherkrankheiten zu muskulärer Hypotonie und zu einer gering entwickelten Skelettmuskulatur. Dies trägt wiederum zur Entwicklung einer Osteopenie bei.

**Diagnose** Im Vordergrund steht eine exakte klinische Einordnung, um unnötige biochemische Untersuchungen, vor allem aber invasive biopsische Verfahren (z. B. Leber- oder Muskelbiopsie) und funktionelle Belastungsteste (z. B. Glukagonbelastung) zu vermeiden. Bei vielen Glykogenspeicherkrankheiten ist heute die molekulargenetische Untersuchung der wichtigste diagnostische Schritt, insbesondere wenn das verdächtige Gen klein ist, einzelne Genmutationen relativ häufig zu erwarten sind und/oder eine enzymatische Diagnostik aufwendig ist oder nicht zu Verfügung steht (z. B. GSD Ia, GSD I non-a, GSD IIa, GSD IXa-2, FBS). Wenn Enzyme in Blutzellen exprimiert sind, ist eine enzymatische Diagnose aus Blut anzustreben (z. B. GSD III, GSD IXa-1). Nur für andere Fälle oder bei unsicherer klinischer Einordnung empfiehlt sich eine Gewebeentnahme zur quantitativen Glykogenbestimmung und zur Bestimmung der Aktivität des vermeintlich defekten Enzyms. Der Nachweis PAS-positiven Materials kann hinweisend auf eine Glykogenose sein, ersetzt aber die quantitative Glykogenbestimmung nicht. Ähnlich verhält es sich mit enzymhistochemischen Untersuchungen, u. a. weil der immunologische Nachweis eines Enzymproteins keine Aussage über die Funktion erlaubt. Eine erhöhte Biotinidaseaktivität im Serum kann ein indirekter Hinweis auf eine hepatische Glykogenose sein. Dieser Laborbefund ist allerdings umso zuverlässiger, je eher Hypoglykämien beobachtet werden, also immer dann, wenn die klinische Situation ohnehin einfacher einzuordnen ist.

Bei hepatozellulärer Glykogenspeicherung mit Hepatomegalie erleichtern die oben genannten klinischen Konstellationen (Organbefall, Dauer der Nüchtern toleranz etc.) und typische Veränderungen der Laborwerte die Einordnung (Tab. 2 und 3).



**Tab. 2** Differenzierung hepatischer Glykogenosen

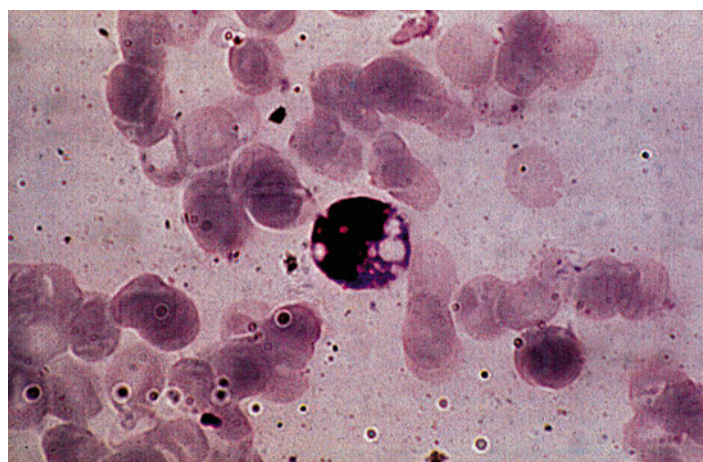
	Typ I	Typ III	Typ VI, IX	FBS
Hypoglykämieeigung	+++ bis ++	++ bis (+)	(+)	+
Laktatanstieg bei Hypoglykämie	++	Ø	Ø	(+)
Nüchternketose	-	++	+	++
Hyperlipidämie	++	++	+	++
Transaminasenerhöhung	Ø bis +	++	+	+
CK-Erhöhung	Ø	Ø bis +	Ø bis (+)	Ø
Hyperurikämie	+	Ø	Ø	(+)
Tubulopathie	(+)	Ø	Ø	+++
Nierenvergrößerung	++	Ø	Ø	+

CK Kreatinkinase, FBS Fanconi-Bickel-Syndrom

**Tab. 3** Typische Symptome und Laborveränderungen bei verschiedenen hepatischen Glykogenosen. (Nach Smit et al. 1990)

Symptome (% der Patienten)	GSD		
	I	III	VI und IX
Körpergröße <3. Perzentile	46	36	9
Hepatomegalie	98	68	42
Leberadenome	28	10	0
Hypoglykämie <40 mg/dl <sup>a</sup>	15	8	0
Cholesterin			
>5 mmol/l	82	39	54
>10 mmol/l	18	0	0
Triglyceride			
>2 mmol/l	85	37	20
>4 mmol/l	53	13	0
Harnsäure >0,36 mmol/l	54	-	-
Normale geistige Entwicklung	85	93	100

<sup>a</sup> Umrechnung: mg/dl × 0,05551 = mmol/l



**Abb. 3** Vakuolisierter Lymphozyt bei Glykogenose Typ II (Pappenheim-Färbung, Original-Vergr. 100:1)



Myopathische Verläufe kommen bei den Typen II, III, IV, V und VII vor. Bei GSD IIa und b ist oft eine massive Vermehrung vakuolierter Lymphozyten (>5 %) nachweisbar (Abb. 3). Beim Verdacht auf myopathische Glykogenosen kann etwa ab dem Schulalter der Unterarm-Ischämie-Test durchgeführt werden. Die endgültige Diagnose erfolgt auch hier biochemisch und/oder molekularbiologisch.

Eine pränatale Diagnostik ist heute für alle GSD-Typen möglich. Falls gewünscht, sollte sie auf molekularbiologischem Weg mit Nachweis der bei einem Indexfall detektierten Mutation erfolgen.

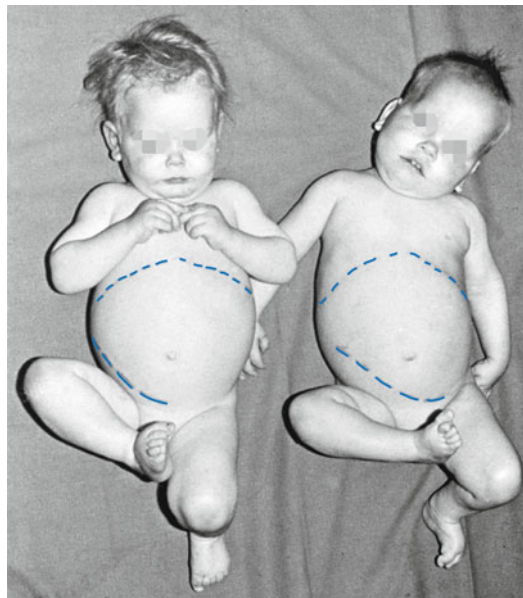
## 1 Glykogenose Ia (von-Gierke-Krankheit) und Glykogenose I non-a

Hierbei liegen Defekte verschiedener Proteine des Glukose-6-Phosphatase-Komplexes vor, der vor allem in Leberzellen, aber auch in renalen Tubuluszellen exprimiert ist. Zu diesem Komplex gehören die im endoplasmatischen Retikulum (ER) gelegene Glukose-6-Phosphatase und ein Transportprotein, das Glukose-6-Phosphat über die ER-Membran in dieses Zellkompartiment hinein- und Phosphat heraus-transportiert. Der Mechanismus des Transports von Glukose aus dem ER heraus ist noch nicht völlig klar; es wird angenommen, dass die Freisetzung von Glukose aus der Leber durch Verschmelzung von abgeschnürten ER-Vesikeln (Mikrosomen) mit der Zellmembran erfolgt (Abb. 1).

Patienten mit GSD Ia weisen Mutationen im Gen der Glukose-6-Phosphatase (*G6PC*) auf, diejenigen mit GSD I non-a im Gen des Glukose-6-Phosphat-Transporters (Glukose-6-Phosphat-Translokase, *G6PT1*, *SLC37A4*).

Klinisch imponieren Patienten mit GSD Ia und I non-a durch Minderwuchs, ein puppenartiges Gesicht mit vollen Wangen, deutliche Abdominalvorwölbung bei Hepatomegalie ohne Cholestase und gering entwickelte Skelettmuskulatur (Abb. 4). Abgesehen von der Neutropenie und ihren klinischen Folgen sind Patienten mit GSD I non-a klinisch nicht von GSD-Ia-Patienten zu unterscheiden.

Weitere klinische und laborchemische Veränderungen sind der Tab. 3 zu entnehmen. Häufig besteht eine geringe Erhöhung der Serumtransaminasen.



**Abb. 4** Zwillinge mit ausgeprägter Hepatomegalie bei Glykogenose Typ Ia, typische Fazies mit vollen Wangen („Puppen-gesicht“). (Bildrechte liegen bei den Erziehungsberechtigten der Patienten)

Ein Leitsymptom sind Unterzuckerungen. Klinisch relevante Hypoglykämien treten häufig erst im späteren Säuglingsalter auf, wenn die Fütterungsfrequenz reduziert wird. Da GSD-I-Patienten daran adaptiert sind, im Gehirn Laktat als alternativen Energieträger zu verstoffwechseln, kann es sein, dass auch schwere Hypoglykämien nicht zum Bewusstseinsverlust führen. Trotzdem erleiden ca. 30 % der Patienten in ihrem Leben ein hypoglykämisches Koma; ein zerebrales Anfallsleiden kann sich sekundär entwickeln. Etwa 10–15 % der Patienten weisen eine subnormale Intelligenz auf. Die Hypoglykämieeigung nimmt, wie bei allen hepatischen Glykogenspeicherkrankheiten, mit steigendem Alter ab, da die zur Aufrechterhaltung normaler Blutzuckerkonzentrationen notwendige endogene Glukoseproduktion der Leber altersabhängig abnimmt.

Patienten mit GSD Ia und I non-a entwickeln mit zunehmendem Alter und in Abhängigkeit von der Güte der Stoffwechseleinstellung Leberadenome. Jenseits des 24. Lebensjahres ist bei über der Hälfte der Patienten mit Adenomen zu rechnen. Plötzliche Zunahme von Größe und Anzahl der Leberherde, unscharfe Abgrenzung bei sonografischen Untersuchungen, Entwicklung einer Cholestase sowie Anstieg der Serumkonzentrationen von alkalischer Phosphatase und/oder  $\alpha$ -Fetoprotein können Hinweise auf eine maligne Entartung sein. Die  $\alpha$ -Fetoprotein-Konzentration im Plasma kann aber trotz Malignomentwicklung im Normbereich liegen. Eine Verbesserung der metabolischen Einstellung kann zur Regression der Adenome führen. Trotz Ähnlichkeiten mit der fokal-nodulären Hyperplasie führt eine Schwangerschaft nicht zur Vergrößerung oder zur vermehrten Bildung von Adenomen.

Eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate oder ein erhöhter effektiver renaler Plasmafluss sind bei den meisten Patienten mit GSD I mit zunehmendem Alter nachweisbar. In einer retrospektiven Studie wiesen 50 % der Patienten mit einem Durchschnittsalter von 11,5 Jahren eine Mikroalbuminurie, 18 % eine Proteinurie und 3 % eine chronische Niereninsuffizienz auf, ein Drittel der Patienten hatte zusätzlich verkalkte Nierensteine. Die Entwicklung einer Nephropathie durch Hyperurikämie ist heute bei adäquater diätetischer und medikamentöser Behandlung nicht mehr zu erwarten.

Trotz Verbesserung des Längenwachstums unter diätetischen Maßnahmen erreichen viele GSD-I-Patienten nicht ihre Zielgröße. Bei ca. 50 % der Patienten liegt eine Pubertas tarda mit verzögerter Knochenreifung vor. Die Osteopenie führt selten zu pathologischen Frakturen.

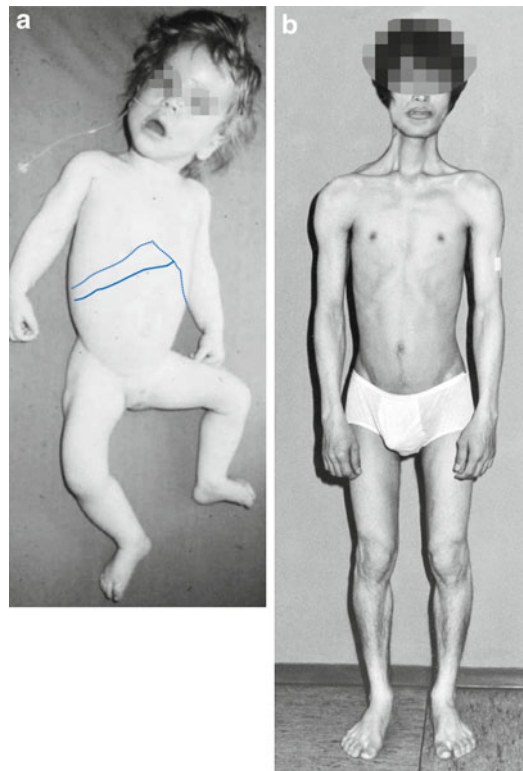
Die meisten Patienten mit GSD I non-a weisen bei Neutropenie rezidivierende bakterielle Infektionen auf, die oft schon im 1. Lebensjahr beginnen. Besonders häufig sind Otitiden und Pneumonien. Rezidivierende orale Aphten und/oder eine chronisch entzündliche Darmkrankheit können sich entwickeln. Die Infektionsneigung ist von der Güte der metabolischen Einstellung unabhängig.

## 2 Glykogenose IIa (Morbus Pompe) und Glykogenose IIb (Danon disease)

Beiden Krankheiten liegen lysosomale Defekte zugrunde; dies führt dazu, dass es zu generalisierter vakuolärer Ablagerung von Glykogen kommt. Der Typ IIa beruht auf einer verminderten Aktivität der  $\alpha$ -Glukosidase, der Typ IIb ist Folge eines genetischen Defektes eines lysosomenassoziierten Membranproteins (LAMP2).

Die verschiedenen klinischen Verlaufsformen der GSD IIa sind biochemisch durch unterschiedliche Restaktivität der lysosomalen  $\alpha$ -Glukosidase gekennzeichnet. Die zugrunde liegenden Mutationen beeinflussen die Synthese des Enzyms im ER, die Stabilität und Phosphorylierung des Enzymproteins (Transportdefekte) und/oder die katalytische Aktivität.

Das klinische Bild der generalisierten, frühinfantilen Form des Typs IIa (klassischer Morbus Pompe; Abb. 5a) ist einheitlich. Erste Symptome im 2.–4. Lebensmonat sind Trinkschwäche, geringe Mimik, muskuläre Hypotonie sowie Dyspnoe bei respiratorischer und kardialer Insuffizienz. Zum Zeitpunkt der



**Abb. 5 a,b** Unterschiedliche klinische Verlaufsformen bei Glykogenose Typ II (s. Text). **a** Typ IIa, klassischer Morbus Pompe, **b** Typ IIa mit myopathischem Verlauf. (Bildrechte liegen bei den Patienten/Erziehungsberechtigten der Patienten)

Diagnose besteht bei fast allen Patienten eine Kardiomegalie, bei 50 % eine allerdings meist nur mäßig schwere Hepatomegalie sowie bei 30 % eine Makroglossie. Zusätzlich bestehen Zeichen einer Beteiligung des peripheren und zentralen Nervensystems (Abschwächung der Eigenreflexe, Dysphagie). Der Tod trat zu Zeiten, als eine Therapie noch nicht zu Verfügung stand, nahezu ausnahmslos vor Vollendung des ersten Lebensjahres ein. Das charakteristische klinische Bild eines „floppy infant“ mit schwerer Kardiomegalie ist oft wegweisend.

Echokardiografisch bestehen Zeichen der links- oder biventrikulären Hypertrophie; sekundär kann eine Dilatation des Herzens auftreten. Zwanzig Prozent der Patienten weisen eine linksbetonte Endokardfibroelastose auf. Im EKG sind in ca. 80 % der Fälle Verkürzungen des PQ-Intervalls und verbreiterte QRS-Komplexe nachweisbar. Die Kreatinkinase(CK)-Aktivität im Serum ist deutlich erhöht. Ein Nachweis von vakuolisierten Lymphozyten ist wegweisend.

Patienten mit späterer Manifestation des Typs IIa („muskuläre Form“) zeigen ab dem Schulkind- oder Erwachsenenalter eine Skelettmypathie meist ohne Kardiomyopathie und Hepatomegalie. Klinisch imponieren entweder eine statomotorische Retardierung, das Bild einer degenerativen Myopathie, ähnlich dem einer Gliedergürteldystrophie, sowie bei milderem Verlauf eine Muskelatrophie mit Betonung der Bein-/Becken- und Schultermuskulatur (Abb. 5b). Fünfzig Prozent der Patienten haben abgeschwächte Eigenreflexe. Der Verlauf ist äußerst variabel und meist vom Grad der Mitbeteiligung der Atemmuskulatur abhängig.

Bei Patienten mit lysosomaler Glykogenspeicherkrankheit ohne  $\alpha$ -Glukosidase-Mangel wurden z. T. Mutationen im Gen des lysosomalen Membranproteins LAMP2 nachgewiesen (GSD I Ib, Danon disease). Diese Patienten weisen in der Regel ab dem Adoleszentenalter Zeichen einer Myopathie, einer hypertrophen Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen und eine geistige Behinderung auf. Die Erkrank-

kung wird X-chromosomal vererbt, entsprechend beginnt die Krankheit bei Frauen später und verläuft milder.

### 3 Glykogenose III (Morbus Cori)

Diese Krankheit ist Folge der verminderten Aktivität des Debranching-Enzyms. Das Lösen der Verzweigungen innerhalb des Glykogenmoleküls geschieht in 2 enzymatischen Schritten, die durch ein Enzymprotein katalysiert werden, das sowohl Oligo-1,4-1,4-Glykan-Transferase- als auch Amylo-1,6-Glukosidase-Aktivität aufweist (Abb. 2). Isoenzyme in Leber und Muskel werden durch das gleiche Gen (*AGL*) kodiert; allerdings kann es, wahrscheinlich aufgrund der Existenz unterschiedlicher Spleißvarianten, dazu kommen, dass entweder Leber *und* Muskel klinisch betroffen sind (Typ IIIa) oder *nur* die Leber (Typ IIIb). Sehr selten ist, beim Vorliegen bestimmter Punktmutationen, der isolierte Ausfall einer einzelnen enzymatischen Funktion dieses Proteins (Typ IIIc bzw. Typ IIId). Letzteres führt zu einem klinischen Bild, das vom Typ IIIa nicht zu unterscheiden ist.

Bei allen Formen der GSD III steht im Kindes- und Jugendalter die Lebererkrankung im Vordergrund. Es finden sich Hypoglykämie, Leberadenombildung, Minderwuchs und Hyperlipidämie. Die Veränderungen sind in der Regel geringer ausgeprägt als bei GSD I. Minderwuchs und Hepatomegalie weisen mit Beginn der Pubertät eine spontane Besserung auf. In ca. 30 % der Fälle kommt es zur Entwicklung einer Leberfibrose; in einigen Fällen wurde eine Leberzirrhose beobachtet. Statomotorische Retardierung und muskuläre Hypotonie finden sich auch beim Typ IIIb, also auch ohne eine Verminderung der Enzymaktivität im Muskelgewebe.

Bei Typ-III-Patienten mit muskulärer Beteiligung kommt es typischerweise erst im Erwachsenenalter zu Muskelschwäche und Muskelatrophie (distal > proximal), vor allem im Bereich der Waden- und Handskelettmuskulatur. Bei 40 % der Patienten sind die Eigenreflexe abgeschwächt, so dass primär an eine Erkrankung des Motoneurons oder eine periphere Neuropathie gedacht wird, zumal im EMG in ca. 50 % der Fälle ein gemischt neurogen/myopathisches Muster nachweisbar ist und sich, ebenfalls bei etwa 50 % der Patienten, eine erniedrigte motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) findet. Die Serum-CK ist in der Regel erhöht.

Die Subtypen mit muskulärer Beteiligung zeigen nicht selten auch eine Mitbeteiligung der Herzmuskulatur, die sich meist mit linksventrikulärer, aber auch mit rechtsventrikulärer Hypertrophie oder Septumhypertrophie mit Ausflussbahnobstruktion manifestiert. Eine Herzinsuffizienz tritt selten auf.

### 4 Glykogenose IV (Morbus Andersen)

Die verminderte Aktivität des Enzyms Amylo-1,4-1,6-Transglukosidase (Branching-Enzym) führt zur zytoplasmatischen Ablagerung vermindert verzweigter Glykogenmoleküle, deren Struktur der von Amylopektin ähnelt („Amylopektinose“). Diese Struktur ist elektronenmikroskopisch oder aufgrund eines veränderten Jodspektrums erkennbar. Die Speicherphänomene sind in verschiedenen Geweben, wie Leber, Skelett-/Herzmuskel und Nervengewebe, nachweisbar. Die Erkrankung manifestiert sich klassischerweise als progressive Hepatopathie mit Entwicklung einer Leberzirrhose, einer portalen Hypertension und Tod im Leberversagen in der Regel im Alter von 2–5 Jahren. Häufig besteht zusätzlich eine muskuläre Hypotonie. Die Serum-CK-Aktivität ist nicht konstant erhöht.

Einzelne Patienten mit Branching-Enzym-Mangel insbesondere aus jüdischen Aschkenasim-Familien wurden beschrieben, bei denen neuromuskuläre Symptome im Vordergrund standen („adult polyglucosan body disease“). Sie wiesen nur geringe Lebersymptome auf, aber eine Gangstörung, Urininkontinenz,

Ataxie und z. T. kognitive Störungen. Polyglukosankörperchen finden sich auch bei anderen Entitäten mit Glykogenablagerungen in Nervenzellen (Lafora-Körper), so bei verschiedenen Formen der progressiven Myoklonusepilepsie.

## 5 Glykogenose V (McArdle-Krankheit)

Muskuläre Hypotonie und Muskelschwäche sind frühe Symptome des Muskelphosphorylasemangels. Bei den meisten Patienten treten ab dem frühen Erwachsenenalter Muskelkrämpfe und -steifheit nach Belastung auf. Ungefähr 20 % der Patienten zeigen eine persistierende Muskelschwäche, die bei geringer Ausprägung als psychogen missinterpretiert werden kann. Die Muskelschmerzen können bei anhaltender Belastung verschwinden (Second-wind-Phänomen). Eine Herzmuskelbeteiligung kommt nicht vor.

Muskelschmerzen und Steifheit finden sich bei GSD V und GSD VII auch im Unterarm-Ischämie-Test, bei dem es charakteristischerweise nicht zu dem erwarteten Laktatanstieg im Blut kommt. Die Aktivität der CK ist bei fast allen Patienten in Ruhe erhöht (ca. 90 %). Bei vielen Patienten findet sich nach Belastung eine Myoglobinurie (ca. 50 %). Aufgrund des Abbaus von Muskelpurinen ist die Serumharnsäurekonzentration häufig erhöht. Bei ca. 40 % der Patienten ist ein myopathisches Muster im Ruhe-EMG nachweisbar.

## 6 Glykogenose VI (Hers-Krankheit)

Der seltene Leberphosphorylasemangel ist klinisch nicht vom Phosphorylasekinasemangel (Typ IX, Abschn. 8) zu unterscheiden.

## 7 Glykogenose VII (Tarui-Krankheit)

Die Phosphofruktokinase ist ein tetrameres Enzym, dessen Untereinheiten durch 3 verschiedene Gene kodiert werden. Im Skelettmuskel ist nur die Untereinheit M exprimiert; die anderen beiden Untereinheiten, L und P, kommen aus Leber bzw. Thrombozyten. Das Erythrozytenenzym enthält die Untereinheiten L und M; daraus erklärt sich, dass ca. 40 % der Patienten mit Muskelphosphofruktokinase-mangel eine Hämolyse und einen rezidivierenden Ikterus zeigen.

Die übrigen klinischen Symptome mit leichter Ermüdbarkeit und Muskelkrämpfen/-steifheit nach Belastung entsprechen denen bei GSD V; sie treten allerdings in der Regel früher auf. Etwa 40 % der Patienten weisen eine permanente Muskelschwäche auf. Die CK-Aktivität und die Harnsäurekonzentration im Serum sind erhöht; Ischämietest und EMG-Veränderungen gleichen denen bei GSD V.

## 8 Glykogenose IX

Die Nomenklatur für den hepatischen Phosphorylasemangel und die verschiedenen Defekte von Phosphorylasekinasen ist uneinheitlich. Inzwischen wird die international übliche Klassifikation benutzt, die für den Phosphorylasemangel das Synonym GSD VI verwendet und die verschiedenen Defekte der Phosphorylasekinasen als Untergruppen des Typs IX klassifiziert. Eine GSD VIII existiert bei dieser Einteilung (genauso wie die Bezeichnung Typ X, die für verschiedene andere seltenen GSD-Formen gebraucht wurde) nicht mehr (Tab. 1).



Defekte der Phosphorylasekinasen, die die unterschiedlichen Glykogenphosphorylasen in verschiedenen Geweben durch Phosphorylierung von einer inaktiven Form in eine aktive überführen, können klinisch sehr unterschiedlich verlaufen, je nachdem, welche der z. T. gewebespezifischen Untereinheiten ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , Calmodulin) betroffen ist.

Eine der häufigsten Glykogenosen überhaupt ist der Defekt der leberspezifischen  $\alpha$ -Untereinheit ( $\alpha_2$ ), der X-chromosomal kodiert wird (GSD IXa). Dieser Defekt ist klinisch nicht vom seltenen Leberphosphorylase-mangel (GSD VI) zu unterscheiden. Allerdings betrifft die GSD IXa nur das männliche Geschlecht. Der Verlauf ist durch eine Neigung zu Hypoglykämien, eine Hepatomegalie sowie eine Wachstums- und Reifungsverzögerung geprägt, also ein Bild vergleichbar einer sehr milden GSD I. Allerdings bestehen keine Nierenbeteiligung und keine Laktatacidose. Nach der Pubertät kommt es meist zu einer spontanen Rückbildung von Lebervergrößerung und Wachstumsretardierung, so dass die Endgröße dieser Patienten meist normal ist. Die Diagnose kann bei vielen Patienten durch Bestimmung der Enzymaktivität in Blutzellen erfolgen (GSD IXa-1). Bei einer Untergruppe, die pathogenetisch noch nicht exakt abgegrenzt ist, ist die Phosphorylasekinaseaktivität in Blutzellen aber normal, und die verminderte Aktivität findet sich nur bei Messung in Lebergewebe (GSD IXa-2).

Defekte der ubiquitär, in Leber und Muskel vorkommenden, autosomal kodierten  $\beta$ -Untereinheit (GSD IXb) lassen ein ähnliches Bild wie bei GSD IXa erwarten. Die genetisch bestätigten Fälle zeigten nur eine geringe Myopathie und keine konstante CK-Erhöhung.

Bei Defekten der autosomal kodierten, in der Leber exprimierten  $\gamma$ -Untereinheit ( $\gamma_2$ ) findet sich ebenfalls eine isolierte hepatische Glykogenose (GSD IXc). Bei diesen Fällen, die beim männlichen und weiblichen Geschlecht beobachtet wurden, zeigte sich allerdings aus bisher nicht erklärten Gründen eine frühe Neigung zur Entwicklung einer Leberzirrhose.

Die wenigen publizierten Fälle eines Phosphorylasekinasemangels mit isoliertem Muskelbefall (GSD IXd) als Folge eines Defektes der muskelspezifischen  $\alpha$ -Untereinheit ( $\alpha_1$ ) imponierten klinisch durch Muskelschwäche, -hypotonie, Muskelsteifheit bei Belastung, z. T. mit Myoglobulinurie. Die ersten Symptome traten zwischen Kindheit und Erwachsenenalter auf.

Ein isoliertes Fehlen der Phosphorylasekinase in Herzmuskelgewebe wurde bei wenigen Patienten mit einer schweren hypertrophen Kardiomyopathie mit Endokardfibroelastose im Neugeborenenalter beschrieben (GSD IX „kardial“); bei einigen solcher Fälle wurden vor Kurzem aktivierende Mutationen im Gen der nichtkatalytischen  $\gamma_2$ -Untereinheit der AMP-aktivierten Proteinkinase (*AMPK*; Abschn. 11) gefunden.

## 9 Fanconi-Bickel-Syndrom

Siehe auch Kap. ► [Genetische Defekte des Monosaccharidstoffwechsels](#), Abschn. Fanconi-Bickel-Syndrom (Glut2-Mangel).

Von dieser seltenen autosomal-rezessiv vererbten Glykogenose (manchmal auch als GSD XI bezeichnet) wurden ca. 150 Fälle beschrieben. Es ist die erste Krankheit, bei der ein genetischer Defekt in einem Glukosetransportprotein gefunden worden ist, das nach dem Prinzip der erleichterten Diffusion arbeitet. Von diesen Glukosetransportern kennt man heute 14 Isoformen. Die in der Leber exprimierte Isoform, der Glukosetransporter 2 (GLUT2), findet sich auch an der basolateralen Membran von renalen Tubuluszellen, im Dünndarm und in den  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse.

Klinisch fallen die klassischen Patienten entweder durch eine Hepatomegalie mit Glykogenspeicherung im Alter weniger Monate und/oder durch die Zeichen einer sich entwickelnden generalisierten Tubulopathie auf. Neben einer Phosphaturie, die zur renalen Rachitis führen kann, einer (tubulären) Proteinurie und einer Aminoacidurie besteht eine massive Glukosurie. Es besteht eine Glukose-, aber

auch eine Galaktoseintoleranz mit erhöhten postprandialen Blutspiegeln dieser Zucker. Einzelne Patienten fallen daher im Neonatalscreening auf Galaktosämie auf. In Nüchternphasen besteht eine Neigung zu Hypoglykämien. In der Regel besteht ein schwerer Minderwuchs, es sind aber auch Patienten mit oligosymptomatischen Formen beschrieben worden.

## 10 Phosphoglukomutase-mangel

Dieser Enzymdefekt war bisher nur von einem Patienten mit mopathischem Phänotyp bekannt. Erst kürzlich wurde er bei mehreren Patienten mit komplexer Symptomatik gefunden, die alle ein Bild zeigten, das Symptome einer hepatischen Glykogenose (Tab. 2), einer Glykogensynthesestörung und eines CDG-Syndroms mit gemischtem Typ-I/II-Muster bei isoelektrischer Fokussierung des Transferrins (TIEF) in sich vereint. In Hungersituationen kommt es zu verminderter Glukosefreisetzung der Leber, postprandial kann ein erhöhter Blutzucker mit Laktatacidose beobachtet werden, und da Glukose-1-Phosphat akkumuliert, wird UDP-Galaktose vermindert gebildet, was zur Störung der Glykosylierung von Proteinen führt. Klinische Zeichen können ein gespaltenes Zäpfchen (Uvula bifida) oder eine Gaumenspalte, Hepatomegalie, Rhabdomyolyse und dilatative Kardiomyopathie sein. Die Diagnose kann enzymatisch aus Trockenblut und molekulargenetisch gestellt werden. Eine Therapie mit Galaktose und Uridin korrigiert die biochemischen Auffälligkeiten schnell, Langzeiterfahrungen insbesondere mit präsymptomatischer Therapie fehlen.

## 11 Konstitutive Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase

Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine erst seit kurzer Zeit bekannte Ursache einer vermehrten zellulären Glykogeneinlagerung. Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) spielt eine wichtige Rolle, Zellen vor einer ATP-Verarmung zu schützen; sie moduliert die GLUT4-Expression verschiedener Zelltypen und reguliert Hexokinase sowie verschiedene Glykolyseenzyme. Mutationen im Gen der nicht-katalytischen  $\gamma_2$ -Untereinheit sind in Familien mit ventrikulären Präexzitationssyndromen und dominanten Formen hypertropher Kardiomyopathien und auch bei Neugeborenen mit extremer Kardiomegalie, kardialem Phosphorylase-mangel und Tod im Alter von 3 Wochen bis zu 5 Monaten gefunden worden.

**Therapie der Glykogenspeicherkrankheiten** Die Therapie von Glykogenspeicherkrankheiten orientiert sich an der zugrunde liegenden biochemischen Störung.

**Hepatische Glykogenosen** Bei hepatischen Glykogenosen steht die Kompensation der verminderten Glukoseproduktion der Leber im Vordergrund. So werden Hypoglykämien bei der GSD I durch häufige kohlenhydratreiche Mahlzeiten (60–70 % der Kalorien) und durch die kontinuierliche nächtliche Zufuhr von Kohlenhydraten in Form von Oligosacchariden über eine Magensonde, ein perkutanes Gastrostoma oder – alternativ – durch die Gabe ungekochter Maisstärke verhindert (Tab. 4). Zielsetzung ist die Normalisierung der Serumlaktatwerte; eine Normalisierung der Urinausscheidung von Laktat sowie Blutzuckerwerte über 80 mg/dl<sup>1</sup> sollen angestrebt werden. Die nächtliche Glukosezufuhr muss, um alle diese Ziele zu erreichen, höher als die altersabhängige, endogene Glukoseproduktion sein. Durch Gabe von Maisstärke während des Tages kann die Häufigkeit der Mahlzeiten reduziert werden. Ungekochte Maisstärke kann ab dem Alter von einem Jahr gegeben werden, wenn ausreichend Pankreasamylase

---

<sup>1</sup>Umrechnung: mg/dl  $\times$  0,05551 = mmol/l.



**Tab. 4** Ernährungstherapie bei Glykogenose I

Alter	Mahlzeiten	Kohlenhydratliefernde Lebensmittel am Tag	Kohlenhydratzufuhr nachts	Kohlenhydratzufuhr (mg/kg KG × min)	
				tagsüber	nachts
0–12 Monate	Alle 2–3 h	Ggf. Muttermilch, laktose- und saccharosefreie Säuglingsnahrung, Getreideflocken, feine Nudeln, Reis	Sondierung mit Oligosaccharidlösung	9–12	6–10
1–3 Jahre	Alle 3 h	Getreide, Brot, Teigwaren, Reis, Kracker etc., evtl. ungekochte Stärke	Wie oben	8–10	5–7
3–6 Jahre	Alle 3 h	Wie oben	Wie oben	8–10	5–6
6–14 Jahre	Alle 3–4 h	Getreide, Brot, Teigwaren, Reis, Kracker etc., evtl. ungekochte Stärke	Wie oben	6–8	3–5
>15 Jahre	Alle 3–4 h	Wie oben	Wie oben oder ungekochte Maisstärke (2 g/kg KG)	5(–7)	3–5

synthetisiert wird. Hierdurch ist eine Normoglykämie bis zu 6 h zu erreichen. Langzeituntersuchungen an GSD-I-Patienten zeigten die besondere Wichtigkeit strenger diätetischer Maßnahmen während der Phase des Wachstums. Nur wenn eine weitgehende Suppression der Laktatproduktion erreicht wird, zeigt sich kein Unterschied bei der Behandlung mit nächtlicher Oligosaccharidgabe über eine Magensonde gegenüber der nächtlichen Gabe von Maisstärke.

Die Zufuhr von Fruktose und Galaktose führt bei der GSD I, im Gegensatz zu anderen hepatischen Glykogenspeicherkrankheiten, zur vermehrten Laktatbildung, da diese Zucker nicht in freie Glukose überführt werden können. Der Ausschluss dieser Zucker aus der Nahrung führt zu diätetischen Einschränkungen, die eine breite Vitaminsubstitution und bei jungen Patienten die Supplementierung der Säuglingsnahrung (in der Regel einer Sojamilch) mit Kalzium erforderlich machen.

Die diätetische Behandlung führt bei GSD-I-Patienten in über 90 % der Fälle zu einer Verbesserung des Längenwachstums, zu einer Rückbildung der Hepatomegalie und einer evtl. bestehenden hämorrhagischen Diathese sowie zur Verbesserung anderer laborchemischer Veränderungen. Diese diätetischen Maßnahmen sind der wesentliche Grund, warum auch Typ-I-Patienten heute in der Regel das Erwachsenenalter erreichen und von kinderärztlicher in internistische Betreuung übergehen. Eine Normalisierung der Hyperlipidämie gelingt aber auch bei konsequenter Einstellung selten. Viele Patienten weisen auch unter diätetischer Behandlung eine Hyperurikämie auf, so dass zusätzlich eine Allopurinolbehandlung durchgeführt werden muss. Eine frühe und optimale diätetische Einstellung wirkt sich positiv auf die Entwicklung von Adenomen und die Nierenfunktion aus.

Bei Entwicklung einer persistierenden Albuminurie, großen Proteinurie und/oder Hypertonie wird bei GSD-I-Patienten, in Analogie zum Diabetes mellitus, eine Behandlung mit Angiotensin-converting-Enzym (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-II(ATII)-Rezeptor-Antagonisten empfohlen. Erste Fallbeobachtungen zeigen einen positiven Effekt hinsichtlich der weiteren Progredienz zur chronischen Niereninsuffizienz.

Auch Patienten mit GSD III, VI, den hepatischen Formen von Typ IX und FBS bedürfen einer diätetischen Behandlung. Indikationen sind Hypoglykämien, deutliche Wachstumsretardierung und Hepatomegalie mit deutlicher Transaminasenerhöhung, vor allem im Kleinkindalter. Die Behandlung erfolgt prinzipiell nach dem gleichen Schema, wenngleich etwas weniger streng als bei GSD I. Eine Einschränkung der Galaktose- und Fruktosezufuhr ist bei diesen Typen nicht erforderlich, außer beim FBS, bei dem eine Kataraktentwicklung auf Grund hoher Serumgalaktosekonzentration beschrieben wurde. Speziell für Patienten mit FBS gilt auch, dass renale Verluste im Rahmen der Tubulopathie ersetzt

werden müssen (Rehydrierung, Substitution von Elektrolyten, Pufferung) und dass eine Therapie der renalen Rachitis mit Vitamin-D-Analoga und Phosphat erforderlich ist.

Bei Neutropenie mit schweren bakteriellen Infektionen und/oder chronischer Darmerkrankung erhalten Patienten mit GSD I non-a Granulozyten-koloniestimulierenden Faktor (G-CSF; Beginn mit 2–3 µg/kg KG/Tag). Bei lang anhaltender Anwendung ist auf Nebenwirkungen durch Makrophagenaktivierung zu achten (Splenomegalie, Knochenschmerzen, erhöhte Kalziumausscheidung im Urin).

Die Lebertransplantation ist eine therapeutische Option bei Patienten mit progredienter Leberzirrhose (GSD III, IV, IXc); hierbei führt die Transplantation nicht zur Korrektur des Defektes in der (Herz-) Muskulatur. Eine Lebertransplantation ist nach aktuellem Wissensstand bei Patienten mit GSD I nur beim Verdacht auf die Entwicklung maligner Tumoren oder bei Blutungen in Adenome indiziert. Allein zur Korrektur der metabolischen Störung, zur Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung von Langzeitkomplikationen wird sie nur selten eingesetzt, da die individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko sehr schwierig ist. So ist u. a. bisher auch nicht geklärt, ob eine Lebertransplantation die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung günstig beeinflusst.

Die Anwendung äthylierter Östrogene ist bei GSD I kontraindiziert, da durch sie die Entwicklung von Leberadenomen gefördert wird. Gegen die Anwendung rein gestagenhaltiger Kontrazeptiva, der sog. Minipille, bestehen dagegen keine Bedenken.

**Myopathische Glykogenosen** Auch bei den myopathischen Glykogenosen gibt es erfolgreiche Therapieansätze. Eine Enzymersatztherapie mit humaner rekombinanter  $\alpha$ -Glukosidase ist bei Patienten mit klassischem Morbus Pompe inzwischen zugelassen; sie wird hervorragend vertragen und führt zu einem Anstieg der Enzymaktivität im Muskelgewebe. Es kommt zu einer deutlichen Abnahme der Kardiomegalie und zum Erhalt einer normalen kardialen Funktion auch über das kritische Alter von einem Jahr hinaus. Zwar zeigt sich eine deutliche Besserung der Muskelschwäche, doch ist der Effekt auf die Skelettmuskulatur nicht so stark wie auf das Myokard, und ein großer Teil der Patienten verstirbt oder wird ateminsuffizient, wenngleich später als ohne Behandlung. Auch werden neurologische Symptome (z. B. Hörstörungen) beobachtet, die man vom Morbus Pompe früher nicht kannte. Auch Patienten mit der späten, muskulären Form einer GSD II profitieren von dieser Therapieform. Für Patienten mit Danon disease steht die Herztransplantation als einzige Therapiemaßnahme zu Verfügung.

Bei GSD V und VII besteht die Behandlung zum einen in der Vermeidung zu starker körperlicher Anstrengungen, zum anderen lässt sich die Ausdauer durch Muskeltraining verbessern. Über Therapieversuche mit einer eiweißreichen Ernährung, einer Supplementierung mit Vitamin B<sub>6</sub>, Injektionen von Glukagon vor körperlicher Belastung und Gabe von Kreatin ist bei GSD V berichtet worden. Die Gabe von Glukose vor körperlicher Tätigkeit führt bei GSD V nachweislich zu einer verbesserten Ausdauer; sie führt aber oft zur Gewichtszunahme. Beim Typ VII führt die Gabe von Kohlenhydraten vor körperlicher Belastung eher zu einer Exazerbation der Symptome.

## Literatur

- Arvio M, Sauna-aho O, Peippo M (2001) Bone marrow transplanation for aspartylglucosaminuria: follow-up study of transplanted and non-transplanted patients. *J Pediatr* 138:288–290
- Beck M (2010) Therapy for lysosomal storage disorders. *Life* 62:33–40
- Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H et al (2008) Phenotypic spectrum of fucosidosis in Tunisia. *J Inherit Metab Dis Suppl* 2:313–316
- Berger KI, Fagondes SC, Guigliani R et al (2013) Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* 36:201–221

- Bonten EJ, Arts WF, Beck M et al (2000) Novel mutations in lysosomal neuraminidase identify functional domains and determine clinical severity in sialidosis. *Hum Mol Genet* 9:2715–2725
- Brunetti-Pierrin SF (2008) GM1 gangliosidosis; review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab* 94:391–396
- Busche A, Hennermann JB, Bürger F (2009) Neonatal manifestation of multiple sulfatase deficiency. *Eur J Pediatr* 168:969–973
- Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colón Y (2011) GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. *Biochim Biophys Acta* 182:782–790
- Cathey SS, Leroy JG, Wood T et al (2011) Phenotype and genotype in mucopolysaccharidosis II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *J Med Genet* 47:38–48
- Chen YT (2001) Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D (Hrsg) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, S 1521–1551
- Chou JY, Raben N (Hrsg) (2002) Glycogen storage diseases (GSDs). *Curr Mol Med* 2:101–227
- Chou JY, Jun HS, Mansfield BC (2010) Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol* 17:36–42
- Cleary MA, Wraith JE (1993) Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child* 69:403–406
- Coutinho MF, Lacerda L, Alves S (2012) Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int* 2012:471325. doi:[10.1155/2012/471325](https://doi.org/10.1155/2012/471325)
- Darin N, Kyllerman M, Hard AL (2009) Juvenile galactosialidosis with attacks of neuropathic pain and absence of sialyloligosacchariduria. *Eur J Paediatr Neurol* 13:553–555
- Däublin G, Schwahn B, Wendel U (2002) Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 161(Suppl 1):S40–S45
- Davis MK, Weinstein DA (2008) Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant* 12:137–145
- De Ru MH, Boelens JJ, Das AM et al (2011) Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 6:55
- Dierks T, Schmidt B, Borissenko LV (2003) Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C-alpha-formyl-glycine generating enzyme. *Cell* 113:435–444
- DiMauro S, Spiegel R (2011) Progress and problems in muscle glycogenoses. *Acta Myol* 30:96–102
- Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J et al (2013) Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler Syndrome. *J Pediatr* 162:375–380
- Frawley G, Fuenzalida D, Donath S et al (2012) A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. *Pediatr Anesth* 22:737–744
- Grewal SS, Shapiro EG, Krivit WE et al (2004) Effective treatment of alpha mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr* 144:569–573
- Guffon N, Bertrand Y, Forest I et al (2009) Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr* 154:733–737
- Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV et al (2008) Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 94:469–475
- Kampmann C, Beck M, Morin I, Loehr JP (2011) Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. *J Pediatr* 159:327–331
- Kishnani P, Chen YT (2011) Disorders of glycogen metabolism. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE et al (Hrsg) *Rudolph's pediatrics*. 22. Aufl. McGraw Hill, New York, S 599–607
- Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND et al (2009) Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 66:329–335

- Laforêt P, Weinstein D, Smit GPA (2011) The glycogen storage diseases and related disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (Hrsg) Inborn metabolic diseases. 5. Aufl. Springer, Berlin, S 115–139
- Leroy JG, (2012) Sialuria. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (Hrsg) Gene reviews. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1164/>. Zugegriffen am 07.02.2013
- Maheshwari A, Rankin R, Segev DL, Thuluvath PJ (2012) Outcomes of liver transplantation for glycogen storage disease: a matched-control study and a review of literature. *Clin Transplant* 26:432–436
- Malm D, Nilsson O (2012) Alpha-mannosidosis. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (Hrsg) Gene reviews. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396/>. Zugegriffen am 07.02.2013
- Martens DH, Rake JP, Navis G, Fidler V, van Dael CM, Smit GPA (2009) Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1741–1746
- Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA (2009) Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *J Pediatr* 123:19–29
- Muenzer J, Beck M, Eng CM (2011) Long-term, open-labeled extension study of idursulfatase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 13:95–101
- Mynarek M, Tolar J, Albert MH et al (2012) Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant* 47:352–359
- Rake JP, Visser G, Labrune P et al (2002) Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 161(Suppl 1):S112–S119
- Rust S, Tegtmeyer LC, Fingerhut R, Freeze HH, Marquart T (2012) Phosphoglucomuase-1-defects of the gatekeeper between glycogen and glucose strongly impair protein glycosylation with diversity of phenotypes – mechanism, screening, treatment. *J Inher Metab Dis* 35(Suppl 1):S16
- Santer R, Ullrich K (2004) Cardiac involvement of glycogen storage diseases. In: Böhles H, Sewell AC (Hrsg) Metabolic cardiomyopathy. Medpharm, Stuttgart, S 47–65
- Scarpa M, Almásy Z, Beck M (2011) Mucopolysaccharidosis type II. European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 6:72
- Sedel F, Friderici K, Nummy K (2006) Atypical Gilles de la Tourette Syndrome with beta-mannosidase deficiency. *Arch Neurol* 63:129–131
- Smit GPA, Ververs MT, Belderok B, van Rijn M, Berger R, Fernandes J (1990) Long-term outcome of patients with glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis* 13:411–418
- Sohn YB, Park SW, Kim SH (2012) Enzyme replacement therapy improves joint motion and outcome of the 12-min walk test in a mucopolysaccharidosis type VI patient previously treated with bone marrow transplantation. *Am J Med Genet* 158A:1158–1163
- Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H et al (2011) Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease) clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 12:931–945
- Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD (2011) Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 102:111–115
- Valavannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S (2010) Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 15:5
- Valstar MJ, Marchal JP, Grootenhuis M et al (2011) Cognitive development in patients with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 6:43
- Willems PJ, Seo HC, Coucke P et al (1999) Spectrum of mutations in fucosidosis. *Eur J Hum Genet* 7:60–67

- Wraith JE, Scarpa M, Beck M (2008) Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 167:267–277
- Wraith RF, Mercer J, Page J et al (2009) Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I. *J Pediatr* 154:135–139
- Zhou XY, van der Spoel A, Rottier R et al (1996) Molecular and biochemical analysis of protective protein/cathepsin A mutations: correlation with clinical severity in galactosialidosis. *Hum Mol Genet* 5:1977–1987