



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Diagnostik und Behandlung der Glykogenose I (GSDI) (Empfehlungen der APS)

Diagnostik und Behandlung der Glykogenose I (GSDI)

Bei der GSD Ia ist wegen fehlender oder sehr stark eingeschränkter Aktivität der Glukose-6-Phosphatase in der Leber und in einigen anderen Organen und Geweben der letzte Schritt bei der Freisetzung freier Glukose aus Glukose-6-Phosphat blockiert. Somit ist die endogene Bildung freier Glukose sowohl auf dem Wege der Glykogenolyse als auch der Glukoneogenese bis auf sehr kleine Mengen unmöglich. Auch die Monosaccharide Fructose und Galaktose können nicht in freie Glukose überführt werden. Somit sind Patienten zur Aufrechterhaltung einer Euglykämie vollständig von der oralen Aufnahme von Glukose oder Glukosepolymeren (Maltodextrin, Stärke), aus denen bei der Verdauung Glukose freigesetzt wird, abhängig. Der Abbau von Glykogen über verschiedene phosphorylierte Intermediate auf dem Wege der Glykolyse zu Pyruvat ist ungestört und wird durch hormonelle Stimulation intensiviert, sobald die Blutglukose sinkt. Bedingt durch die Stimulation der Glykolyse erfolgt die gesteigerte Produktion von Laktat und Fettsäuren mit der Folge der Hyperlaktatämie und Hypertriglyceridämie. Bei Aufrechterhaltung einer Euglykämie kann sich dieser Stoffwechselweg normalisieren und die übermäßige Metabolitproduktion unterbleibt. Eine weitere metabolische Störung ist eine Hyperurikämie welche sowohl durch gesteigerte Produktion als auch durch verminderte renale Elimination verursacht ist.

Diagnostik: Meistens wird die Diagnose erst im zweiten Trimenon des ersten Lebensjahres (oftmals anlässlich eines hypoglykämischen Krampfanfalls) bei deutlich ausgeprägter Symp-tomatik mit Hepatomegalie, Puppengesicht und Wachstumsrückstand gestellt. An Labor-daten liegen dann vor: Hypoglykämie, Hyperlaktatämie, Hypertriglyceridämie, evtl. Hyperuri-kämie und mäßig erhöhte Transaminasen. In Einzelfällen führen rezidivierende Hypogly-kämien bereits in der Neonatalperiode zur Diagnose.

Die Verdachtsdiagnose der GSD Ia basierend auf Hypoglykämie in Kombination mit Hyper-laktatämie läßt sich durch Normalisierung des Blutlaktats bei steigender Blutglukosekonzentration in einem oralen Glukosetoleranztest erhärten. Durch Glukagon (50µg/kg KG) wird der postresorptive Blutglukoseabfall nicht beeinflusst, der Blutlaktatwert steigt an. Gelingt der molekulargenetische Nachweis von Mutationen im Glukose-6-Phosphatase-Gen, so kann auf die enzymatische Analytik eines Leberbiopsats verzichtet werden. Andere Formen von Leberglykogenose lassen sich durch biochemische Testung der entsprechenden glykogenabbauenden Enzyme in Leuko- und/oder Erythrozyten ausschließen. Bei weiterem Kinderwunsch in einer betroffenen Familie beruht die Pränataldiagnostik der GSDI auf der molekulargenetischen Analyse des in der Frühschwangerschaft entnommenen Chorionzotten-Gewebes.

Therapie: Ziel der Therapie ist die Vermeidung von Hypoglykämien sowie die weitestgehende Verhinderung sekundärer metabolischer Störungen und ihrer Folgen. Dabei erscheint die Aufrechterhaltung nächtlicher Euglykämie mit Blutglukosewerten von > 80 mg/dl (>4,4 mmol/l) besonders wichtig, was am sichersten unter der nächtlichen Magentropfinfusion mit einer definierten Menge an Glukosepolymer, und zwar bereits ab



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Diagnosestellung im Säuglingsalter, erreicht wird. Ebenso wichtig ist die Vermeidung von Hypoglykämien durch Verwendung einer im Kohlenhydratgehalt berechneten Diät mit regelmäßigen Mahlzeiten im 2-3 -, später 3-4 Stundenintervall. Im Säuglingsalter basiert die Nahrung auf einer laktose- und saccharosefreien Formelnahrung, welche mit dem Glukosepolymer Maltodextrin oder stärkehaltigen Produkten (z.B. Getreideflocken) auf die erforderliche Kohlenhydratmenge angereichert wird.

Auch später sollte die Ernährung im wesentlichen frei von Laktose sein. Das gelingt in jungen Jahren durch Verwendung kalziumhaltiger Milchersatzprodukte auf Sojabasis. Des weiteren ist Saccharose vollständig zu meiden und Fruktose nur in begrenzter Menge in Gemüse und Früchten zuzulassen, um die Laktatproduktion aus diesen Monosacchariden möglichst gering zu halten. Eine ausgewogene Diät enthält 60-70% der Gesamtkalorien als Kohlenhydrate, 10-15% als Protein und 20-35% als Fett (s. Tabelle 1).

Bei Anwendung der nächtlichen Magentropfinfusion von in der Regel 10 Stunden Dauer ist sehr sorgfältig vorzugehen, um unter allen Umständen jegliche Unterbrechung der Kohlenhydratzufuhr zu vermeiden. Das betrifft die Auswahl der Pumpe, ihre Verbindung mit der Magensonde und deren Fixierung am Körper. Man muß sich darüber im Klaren sein, daß bei plötzlicher Reduktion der vorgesehenen Kohlenhydratzufuhr, z.B. durch Lösung einer Schlauchverbindung oder Ziehen der Sonde, rasch Hypoglykämien auftreten. Deshalb wird dringend zur Installation entsprechender Warnsysteme (z.B. Klingelmatte) geraten. Auch die Zeitabstände von Infusionsbeginn und –ende zur letzten (nicht > 60 min) und ersten (nicht > 15 min) Tagesmahlzeit sind sehr genau zu beachten. Bei der kontinuierlichen nächtlichen Verabreichung von Maltodextrin ist die der endogenen Glukoseproduktionsrate entsprechende Menge zu veranschlagen. Diese physiologische Größe ist altersabhängig und beträgt im Säuglingsalter etwa 6 mg/kg/min und fällt mit zunehmenden Alter auf etwa 4 mg/kg/min im Schulalter und 2,5 mg/kg/min beim Erwachsenen. Bei diskontinuierlicher Nahrungsaufnahme tagsüber und Verwendung natürlicher, nicht prozessierter Nahrungsmittel ist die Kohlenhydratmenge in diesem Zeitraum um etwa 50- 75% höher zu veranschlagen. Der individuelle Kohlenhydrat-bedarf zur Erreichung von Euglykämie, ohne die Notwendigkeit einer wesentlichen gegen-regulatorischen hormonellen Stimulation (durch Insulin oder Glukagon) bei zu hohem oder zu geringem Kohlenhydratangebot, muß durch Erstellen von Blutglukoseprofilen ermittelt werden (s. Tabelle 2).

Der nächtlichen kontinuierlichen Magentropfinfusion ist vor der nächtlichen diskontinuierlichen Anwendung von ungekochter Maisstärke als „langsamen Kohlenhydrat mit Depoteffekt“ unbedingt Vorrang zu geben, da nur bei erstgenannter Behandlung eine ausreichend stabile Euglykämie erzielt wird, um langfristig mit hinreichender Sicherheit sekundäre metabolische Störungen und ihre Folgen (z.B. die Entstehung von Leberadenomen) zu verhindern. So wird empfohlen, erst jenseits der Pubertät auf die ausschließliche nächtliche Behandlung mit ungekochter Maisstärke überzugehen, wenn eine größere Bewegungsfreiheit des Patienten dringend gewünscht ist. Ungekochte Stärke weist aufgrund einer stark verzögerten Spaltung im Darm eine deutliche Depotwirkung mit geringer reaktiver Insulinfreisetzung auf. Selbst bei optimaler Anwendung dieses Kohlenhydrats ist eine zufriedenstellende Euglykämie nur über längstens 5-6 Stunden nach Einnahme einer Menge von 1,75 - 2,5 g/kg Körpergewicht zu erreichen. Optimale Anwendung bedeutet Mischung der Stärke unmittelbar vor Aufnahme im Verhältnis 1:2 mit Wasser, um so den Depoteffekt voll auszunutzen, der das Quellen der Stärke zur Verdauungsfähigkeit erst im Magen beinhaltet.



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Therapieüberwachung: Unter optimaler Therapie ist nach einer 6-12 monatigen Normalisierungsphase mit einem normalen Wachstum entlang der individuellen Perzentile und einer normalen Längen/Gewichtsrelation zu rechnen. Die Behandlungsqualität sollte in halbjährlichen Abständen überprüft werden. Bei optimaler Therapie sollten folgende Werte erreicht werden: Das Blutglukoseprofil - tagsüber vor den Mahlzeiten und nachts unter Magentropfinfusion – sollte durchweg Werte > 80 mg/dl ($>4,4$ mmol/l) aufweisen. Blutlaktat sollte vor einer Mahlzeit normal bis leicht erhöht (2-4 mmol/l) sein, die Laktatkonzentration im Urin (12-Stunden-Sammelurin) sollte altersabhängig im ersten Lebensjahr $< 0,25$, ab dem ersten Lebensjahr $< 0,12$ mol/mol Kreatinin sein. Höhere Laktatkonzentrationen spiegeln eine zu geringe Kohlenhydratzufuhr oder einen zu großen Abstand zwischen den Mahlzeiten wider. Die Transaminasen sind normal. Zur Erzielung eines normalen Harnsäurespiegels kann im allgemeinen auf den Einsatz von Allopurinol nicht verzichtet werden. Bei optimaler Therapie sind die Plasmatriglycerid-Spiegel nur leicht bis mäßig erhöht (< 250 mg/dl). Durch Leberultraschall, einmal pro Jahr, ist die Entstehung von Leberadenomen zu beobachten. Bei Adenomnachweis ist das Laborprogramm um die halbjährliche Messung von α -Fetoprotein und CEA zu erweitern, um die, allerdings äußerst seltene, Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms sicher zu erfassen.

Während der Schwangerschaft bei einer Frau mit GSDI sind Hypoglykämien unbedingt zu vermeiden.

Spätkomplikationen: Auch unter sehr früh begonnener optimaler Therapie besteht ab der Adoleszenz das Risiko zur Nierenfunktionsstörung auf dem Boden einer Glomerulosklerose, beginnend mit glomerulärer Hyperfiltration und Mikroalbuminurie und der möglichen Fortentwicklung zu Proteinurie und Niereninsuffizienz. Des Weiteren besteht das Risiko zur Entwicklung einer Osteoporose sowie jenseits der Pubertät zur Ausbildung hepatozellulärer Adenome. Während die Osteoporose in der Folge von Hyperlaktatämie und chronischer Niereninsuffizienz entsteht, sind die Leberadenome möglicherweise durch Hyperglukagonämie bei jahrelanger unzureichender Kontrolle der Blutglukose mit häufig auftretenden Blutglukosewerten <70 mg/dl verursacht. Ein solcher Zustand tritt im Kindesalter erfahrungsgemäß eher unter der diskontinuierlichen nächtlichen Gabe von ungekochter Maisstärke als unter der kontinuierlichen nächtlichen Magentropfinfusion auf. Bei adolescenten Mädchen wurden polycystische Ovarien beobachtet. Über deren Häufigkeit sowie deren Abhängigkeit von der Qualität der Stoffwechselführung ist nichts bekannt.

Spätestens ab der Adoleszenz sollte nach Spätkomplikationen gefahndet werden. Zur Erfassung einer gestörten Nierenfunktion sollte ab dem 14. Lebensjahr jährlich die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie ein Mikroalbuminurie-Screening (Albuminausscheidung von 20 bis 200 mg/l im morgendlichen Spontanurin) erfolgen. Für die praktische Beurteilung des Verlaufs der Nierenfunktion genügt die Messung des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance (24-Stunden-Sammelurin; Berechnung nach der Schwartz Formel ist auch möglich). Die Diagnostik der Nephropathie erfordert den Nachweis einer konstanten Mikroalbuminurie in mehreren 24-Stunden-Urinproben. Darüber, ob und wann bei der GSDI, in Analogie zur Nephropathie des Diabetes mellitus, mit einer antihypertensiven Therapie, z.B. mit ACE-Hemmern (initial 1,25 bis 2,5 mg abends) zur Verzögerung der Verschlechterung der Nierenfunktion begonnen werden soll, liegen bisher keine sicheren Ergebnisse vor. Ab dem 14. Lebensjahr empfiehlt sich in zweijährigen Abständen die Durchführung einer Osteodensitometrie.

In Fällen von hepatozellulärem Karzinom oder terminaler Niereninsuffizienz besteht die Möglichkeit zur Leber- bzw. kombinierten Leber-Nieren-Transplantation. Nach Leberersatz sind die Patienten stoffwechselfähig



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

geheilt. Sie benötigen aber eine extrem sorgfältig durchgeführte Medikation zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen.

Notfalltherapie: Bei Inappetenz, Erbrechen oder operativen Eingriffen in Narkose können Hypoglykämien durch i.v. Glukose in einer Menge vermieden werden, die leicht oberhalb der altersentsprechenden endogenen Glukoseproduktionsrate (s.oben) liegt. Während Phasen längerfristig unzureichender Therapie muß vor elektiven operativen Eingriffen auf eine verlängerte Blutungszeit aufgrund von Aggregationsstörungen der Thrombozyten untersucht werden.

Glykogenose Ib: Patienten mit GSD Ib (genetischer Defekt der Glukose-6-Phosphat Trans-lokase im hepatischen Glucose-6-Phosphatase System; Gen wurde kürzlich identifiziert, somit könnte in Zukunft die bisherige Diagnosestellung durch Nachweis einer reduzierten Glucose-6-Phosphatase Aktivität in nicht gefrorenem Lebergewebe mit intakten Mikrosomen aufgegeben werden) sind in metabolischer Hinsicht nicht von GSD Ia zu unterscheiden. Es bestehen aber zusätzlich eine Neutropenie (im allgemeinen Neutrophilenzahl $< 1500 /\mu\text{l}$), eine gestörte Leukozytenfunktion (Granulozyten und Monozyten) und immunologische Abnormitäten. Aufgrund dieser zusätzlichen Störungen besteht eine große Neigung zu rezidivierenden oder chronischen Infektionen und Entzündungen, insbesondere auch zu einer M.Crohn-ähnlichen Darmerkrankung.

Therapie mit G-CSF: Die Behandlung mit rekombinantem humanem Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) beeinflusst die M.Crohn-ähnliche Darmerkrankung und den allgemeinen klinischen Verlauf in Hinblick auf Frequenz und Schweregrad der Infektionen günstig. Durch G-CSF wird die Granulozytenzahl angehoben (aber nicht normalisiert) und auch ihre Funktion wird nur zum Teil verbessert. Am Behandlungsbeginn wird G-CSF in einer Dosis von 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ s.c. verabreicht, später benötigte höhere Dosen werden anhand der Neutrophilenzahl im Blut austitriert. Eindeutige Richtlinien für den Einsatz von G-CSF, die sich auf größere Studien beziehen, fehlen. Entsprechend gering sind die Kenntnisse über Toxizität und Nebenwirkungen dieses Wachstumsfaktors bei seiner langfristigen Anwendung. Wegen seiner myeloid-hyperplastischen Wirkung hat vor der Anwendung von G-CSF eine sorgfältige Untersuchung des Knochenmarks auf das Vorliegen einer Myelodysplasie und einer Monosomie 7 zu erfolgen. Mögliche myelodysplastische Entwicklungen sind durch regelmäßige Knochenmarksuntersuchungen in etwa 3-jährigen Abständen zu überwachen. Auch die unter der Therapie zu erwartende Milzvergrößerung ist sorgfältig zu beobachten. Häufig geklagte Knochenschmerzen unter der Therapie sowie der Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma sind im Rahmen einer Osteoklastenaktivierung durch G-CSF zu sehen. Alle zwei Jahre empfiehlt sich die Durchführung einer Osteodensitometrie inklusive Untersuchung der relevanten biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels.

Die Behandlung der Glykogenspeicherkrankheiten sollte in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum geplant und überwacht werden. Auf eine ausgewogene Ernährung ist zu achten. Regelmäßige Beratungen und Kontrollen der Ernährungssituation sind durch eine speziell geschulte Diätassistentin durchzuführen.

Selbsthilfegruppe: In Deutschland betreut die Selbsthilfegruppe Glycogenose Deutschland e.V. (Kontaktstelle: Donald Welling, Charentoner Str. 21, 33142 Büren) derzeit ca. 150 Familien.

Literatur:



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Fernandes J & Chen YT: Glycogen storage diseases. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe G (eds) Inborn metabolic diseases. Springer, Berlin 1995, pp.71-85

Lee PJ & Leonard JV: The hepatic glycogen storage diseases - problems beyond childhood. J Inher Metab Dis 18 (1995) 462-472

Bernini JC, Wooley R, Buchanan GR: Low-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in children with symptomatic chronic idiopathic neutropenia. J Pediatr 129 (1996) 551-558

Quesenberry PJ: Treatment of a marrow stem-cell disorder with granulocyte colony-stimulating factor. N Engl J Med 320 (1989) 1343-1345

Für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselstörungen:

Prof. Dr. med. Peter Bührdel, Leipzig

Prof. Dr. med. Udo Wendel, Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Schweitzer, Hannover

Prof. Dr. med. Kurt Ullrich, Hamburg

Im März 1999

Tab. 1

Ernährungstherapie bei Glykogenose Typ 1

Energie	angepaßt an Gewicht. Größe. Alter	
Protein	10-15% der Energiezufuhr	
Kohlenhydrate	60-70% der Energiezufuhr	Laktose- und fruktosearm
Fett	20-35% der Energiezufuhr	ca 1/3 einfach ungesättigte FS ca 1/3 mehrfach ungesättigte FS
FS		ca 1/3 gesättigte FS
Vitamine/Mineralstoffe	nach Empfehlung (DGE)	erfahrungsgemäß Substitution erforderlich

Tab. 2

Schematische Darstellung der Ernährungstherapie

Alter	Mahlzeiten	Kohlenhydratzufuhr in der Nacht	Kohlenhydrat- liefernde Lebensmittel am Tag	Kohlenhydratzufuhr (mg/kgxmin)



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

0-12 Monate	alle 2-3 Stunden	Sondierung mit Maltodextrinlösung	ggf. Muttermilch, laktose- und laktosefreie Säuglingsnahrung, Getreideflocken, feine Nudeln, Reis	tagsüber: 9-12 nachts: 6-10
1-3 Jahre	alle 3 Stunden	s.o.	Getreide, Brot, Teigwaren, Reis, Kräcker etc., evtl. ungekochte Stärke	tagsüber: 8-10 nachts: 5-7
3-6 Jahre	alle 3 Stunden	s.o.	s.o.	tagsüber: 8-10 nachts: 5-6
6-14 Jahre	alle 3-4 Stunden	s.o.	Getreide, Brot, Teigwaren, Reis, Kräcker etc. evtl. ungekochte Stärke	tagsüber: 6-8 nachts: 3-5
15-18 Jahre	alle 3-4 Stunden	s.o. oder evtl. ungekochte Maisstärke	s.o.	tagsüber: 5-7 nachts: 3-4
>18 Jahre	alle 3-4 Stunden	s.o. oder evtl. ungekochte Maisstärke	s.o.	tagsüber: ca. 5 nachts: 3-4