

Glykogenose Typ IX

Stand: Juni 2018

Mehr über Glykogenose Typ IX	2
Symptome.....	3
Diagnose.....	3
Therapie.....	4
Austausch mit anderen Betroffenen.....	5
Medizinische Fachinformationen	5
Weitere Informationen.....	6
Wichtiger Hinweis.....	6

Die Glykogenose Typ IX (auch Glykogenose Typ 9, Glykogen-Speicherkrankheit Typ IX, engl. *Glycogen Storage Disease IX, GSD IX*) macht rund 25% der Glykogenose-Fälle aus. Der Typ IX wird weiter unterteilt in verschiedene Subtypen IXa / IXb / IXc / IXd, die sich unterschiedlich bemerkbar machen: Je nach Subtyp sind in erster Linie die Leber oder die Muskulatur oder beide betroffen.

Früher wurde die Glykogenose Typ IX oft als milde Stoffwechselstörung bezeichnet, die sich im Jugendalter "verwächst". Diese Ansicht ist überholt: Bei Typ IX ist eine große Bandbreite bekannt, von vergleichsweise mild bis schwer betroffen, und auch Erwachsene können sehr wohl Symptome zeigen.

Die gute Nachricht ist: Mit einer Ernährung, die auf die besonderen Bedürfnisse von Glykogenose Typ IX ausgerichtet ist, kann das Auftreten der meisten Probleme verhindert und eine optimale Lebensqualität der Betroffenen erreicht werden. Spätfolgen lassen sich vermeiden, die sich sonst auch bei vermeintlich milden Fällen entwickeln können, zum Beispiel krankhafte Veränderungen des Lebergewebes.

Leider haben Betroffene und Eltern von Betroffenen innerhalb der Selbsthilfegruppe Glykogenose e.V. feststellen müssen, dass die neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse und Therapieempfehlungen bezüglich Glykogenose Typ IX noch lange nicht von allen Kliniken in Deutschland berücksichtigt werden. Vermutlich weil diese Stoffwechselstörung einerseits selten und andererseits im Vergleich zu anderen Glykogenose-Typen oft milder ist, findet sie zu wenig Beachtung. Aus Sicht vieler Familien ist das schade, weil von einer Ernährungstherapie selbst mildere Fälle sehr profitieren können: mehr Energie und Kraft, normales Wachstum, Normalisierung der Blutwerte und ein allgemein besseres Wohlbefinden.

Optimal eingestellt können die meisten Betroffenen ein normales Leben mit normaler Lebenserwartung führen, in dem aber die richtige Ernährung und Stoffwechseleinstellung eine wichtige Rolle spielt.

Mehr über Glykogenose Typ IX

Bei der Glykogenose Typ IX ist das Enzym „Phosphorylase Kinase“ in Leber und/oder Muskeln nicht voll funktionsfähig. Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle beim Abbau von als „Glykogen“ gespeicherten Energiereserven. Ursache ist eine genetische Veränderung, dabei stehen die verschiedenen Subtypen mit unterschiedlichen Genen in Zusammenhang.

Subtyp	Gen	Betroffenes Gewebe
IXa (9a)	PHKA2	Leber
IXb (9b)	PHKB	Leber und Muskulatur
IXc (9c)	PHKG2	Leber
IXd (9d)	PHKA1	Muskulatur

Der Enzymdefekt in der Leber führt dazu, dass der Blutzuckerspiegel nicht lange aufrechterhalten werden kann. Normalerweise wird bei Gesunden nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit ein Teil der Energie in Form von Glykogen in der Leber zwischengespeichert. Wenn einige Zeit nach dem Essen der Blutzuckerspiegel sinkt, fängt die Leber an, das gespeicherte Glykogen langsam wieder abzubauen, um den Blutzuckerspiegel zu stabilisieren. Erst nach längerer Zeit ohne Nahrungsaufnahme werden bei Gesunden andere Reserven mobilisiert, um nicht zu verhungern. Wenn jedoch das Enzym Phosphorylase Kinase in der Leber nicht funktioniert wie es soll, ist der Abbau der Glykogenvorräte gestört. Bei den Betroffenen kommt es schon nach wenigen Stunden ohne Nahrung zu einem Hungerzustand, da die vorhandenen Vorräte nicht abgerufen werden können. Die Folge ist eine mehr oder weniger ausgeprägte Unterzuckerung, in Kombination mit vermehrter Bildung von Ketonkörpern als Zeichen des Hungerstoffwechsels. Im Hungerstoffwechsel werden nicht nur Fettreserven, sondern auch die Muskeln abgebaut und das Muskeleiweiß in Blutzucker umgewandelt (Gluconeogenese). Im Laufe der Zeit wird in der Leber übermäßig viel Glykogen, und aufgrund des Hungerstoffwechsels auch Fett, gespeichert.

Bei den Subtypen mit Muskelbeteiligung treten ähnliche Probleme auch in den Glykogenspeichern in der Muskulatur auf. Die Speicherung von Glykogen funktioniert, jedoch ist der Abbau gestört. Brennstoff für die Muskelarbeit steht daher nur eingeschränkt zur Verfügung. Die Muskelkraft ist herabgesetzt.

Am häufigsten kommt der Subtyp IXa vor. Dieser betrifft, wie auch der seltene Subtyp IXd, wegen der X-chromosomalen Vererbung in erster Linie Jungen bzw. Männer. Die anderen Subtypen sind bei beiden Geschlechtern gleich häufig.

Inzwischen werden auch mehr und mehr Mischtypen aufgedeckt: Bei den Betroffenen liegen Veränderungen auf mehreren unterschiedlichen Genen, die am Glykogenstoffwechsel beteiligt sind, vor. Dies führt zu komplexen, oft untypischen und dadurch manchmal schwer zu diagnostizierenden

Krankheitsbildern. Selbst bei einfachen (Über-)Trägern eines Gendefekts - laut medizinischem Lehrbuch sollte dieser Zustand eigentlich irrelevant sein - kann es zu leichteren Symptomen kommen.

Die Glykogenose Typ IX gehört wie auch die Typen VI, III und 0 zu den ketotischen Glykogenose-Typen. Der Name erklärt sich aus der Tatsache, dass bei diesem Glykogenose-Typen in der Hungersituation durch den frühzeitigen Abbau von Fetten schnell Ketonkörper gebildet werden, die normalerweise erst nach längerem Fasten eine wesentliche Rolle spielen würden. Während bei manchen anderen Krankheitsbildern die Ketose erwünscht sein kann, ist dies bei den ketotischen Glykogenose-Typen ein Zeichen für einen Mangelzustand, der vermieden werden sollte. Parallel zum Fettabbau springt nämlich der Umbau von (Muskel-)Eiweiß in Zucker an (Gluconeogenese).

Symptome

Viele der betroffenen Kinder werden zwischen dem 4. und 18. Lebensmonat erstmalig auffällig. Bis zur richtigen Diagnose ist es aber manchmal ein sehr langer Weg, der bis ins Erwachsenenalter dauern kann.

Je nach Subtyp und individuellem Fall bemerken Betroffene bzw. deren Eltern Symptome wie beispielsweise einen durch die vergrößerte Leber vorgewölbten Bauch, Heißhunger, oder aber Essverweigerung, Verdauungsprobleme, unruhigen Schlaf mit schweißiger Haut und morgendliche Übelkeit. Viele Kinder sind eher klein für ihr Alter. Die motorische Entwicklung kann verzögert sein. Typisch ist auch ein rundes „Puppengesicht“.

Bei Blutuntersuchungen zeigen sich häufig erhöhte Leberwerte, erhöhte Blutfettwerte und/oder erhöhte Muskelwerte. Bei einer Ultraschalluntersuchung fällt oft eine vergrößerte Leber auf. Bei muskulärer Beteiligung wird eventuell Muskeleiweiß (Myoglobin) im Urin gefunden.

Viele unbehandelte Betroffene sind muskulär eher schwach und haben allgemein wenig Energie und Ausdauer. Dies gilt, bei ungünstiger Stoffwechseleinstellung, sogar für die reinen Leber-Subtypen.

Typische Symptome einer akuten Unterzuckerung sind beispielsweise Schwitzen, Herzjagen, Blässe um Mund und Nase, Heißhunger und Zittern. Außerdem können Konzentrations- und Verhaltensstörungen auftreten, die manchmal als Aggressivität oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) fehlgedeutet werden. Bei sehr ausgeprägter Unterzuckerung können selten sogar Krampfanfälle und Bewusstlosigkeit auftreten. Eine erhöhte Ketonbildung als Folge des Hungerstoffwechsels kann sich anfühlen, als habe man sozusagen „am Vorabend zu viel Wein getrunken“.

Bei Typ IX ist eine große Bandbreite bekannt, von relativ milden bis relativ schweren Fällen. Bei vielen Betroffenen lassen die Symptome nach der Pubertät aufgrund des abgeschlossenen Wachstums nach. Die Stoffwechselstörung besteht dennoch lebenslang: Auch Erwachsene können - unbehandelt - durchaus ausgeprägte Symptome zeigen und Spätfolgen entwickeln.

Diagnose

Die Bestätigung eines Verdachts auf Glykogenose Typ IX erfolgt inzwischen am besten über einen Gentest, für den lediglich etwas Blut oder Speichel benötigt wird. Eine Leber- oder Muskelbiopsie kann somit vermieden werden.

Da die verschiedenen Subtypen durch Veränderungen in unterschiedlichen Genen verursacht werden, und andere Glykogenose-Typen zum Teil ähnliche Symptome aufweisen, bietet sich ein sogenanntes

Genpanel an: Bei Einsatz des „Next Generation Sequencing“ Verfahrens können innerhalb weniger Wochen mehrere Gene gleichzeitig untersucht werden. So können auch Mischtypen am besten erkannt werden.

Therapie

Durch die Ernährungstherapie wird angestrebt, den Blutzuckerspiegel möglichst stabil zu halten. Gleichzeitig soll durch eine eiweißreiche Ernährung der erhöhte Proteinbedarf gedeckt werden, der durch die Verwendung von Eiweiß als alternativer Energiequelle entsteht.

Um zu niedrige Blutzuckerspiegel zu vermeiden, ist es wichtig, nicht zu große Pausen zwischen den Mahlzeiten zu halten. Langsam verdauliche Speisen, zum Beispiel Vollkornprodukte, sind zu bevorzugen. Die Aufnahme von Kohlenhydraten aus dem Darm kann zusätzlich durch gleichzeitigen Verzehr von Eiweißen und Fetten verzögert werden. Gute Eiweißquellen sind zum Beispiel ungesüßter Magerquark, Skyr, Fisch, Fleisch oder Soja.

Nicht nur zu niedrige Blutzuckerspiegel sind zu vermeiden, sondern auch zu hohe, da der überschüssige Zucker sonst eingespeichert wird. Dadurch werden Leber und/oder Muskeln belastet. Nach neuerem Stand der Ernährungstherapie wird meist empfohlen, die Menge vor allem an Einfachzuckern je Mahlzeit und Snack stark einzuschränken. Auch sonstige Kohlenhydrate wie Brot, Kartoffeln und Nudeln sollten begrenzt werden.

Ungekochte Maisstärke spielt eine wichtige Rolle in der Ernährungstherapie. Für viele zunächst überraschend: Es geht hier tatsächlich um handelsübliches „Mondamin“ aus dem Supermarkt! Wenn die Maisstärke zum Beispiel in kaltem Wasser, kalter Milch oder Naturjoghurt aufgelöst und dann frisch eingenommen wird, wird diese sehr langsam verdaut und gibt ihre Energie nur allmählich frei. Dadurch kann der Blutzucker erstaunlich gut stabilisiert werden, was vor allem nachts notwendig wird.

Bei einigen Patienten ab ca. 5 Jahren kann eine modifizierte Maisstärke („Glycosade“) statt handelsüblicher Maisstärke die nächtliche Nüchternzeit weiter verlängern.

Um den hohen Eiweißbedarf abzudecken, muss häufig zusätzlich ein Proteinpräparat eingesetzt werden. Viele Betroffene nehmen abends vor dem Schlafengehen und eventuell auch nachts und tagsüber ihre „Powershakes“ aus Maisstärke und Proteinen zu sich.

Die richtige Stoffwechseleinstellung sollte regelmäßig mit Messgeräten kontrolliert werden, wie sie auch Diabetiker verwenden. Nicht alle Geräte sind für die bei Glykogenosen eher niedrigen Blutzuckerspiegel gleichermaßen geeignet.

Es ist wichtig, nicht nur den Blutzucker zu messen, sondern auch die Ketonkörper im Blut, am wichtigsten dabei morgens vor dem Frühstück. Ein normaler Blutzuckerwert alleine kann bei den ketotischen Glykogenose-Typen zu Trugschlüssen führen: Erhöhte Ketonwerte können eine vorherige oder drohende Unterzuckerung aufdecken.

Stoffwechselspezialisten und Ernährungsberater bitten häufig um detaillierte Ernährungsprotokolle über 2-3 Tage einschließlich Blutzucker- und Keton-Messwerten. Diese Daten dienen, neben den ärztlichen Untersuchungen und den weiteren Blutwerten, als Grundlage für eine Optimierung der Diät und führen zu konkreten Ernährungsempfehlungen sowie Verordnungen der Maisstärke- und Proteinmengen. Bei Kindern und Jugendlichen sind aufgrund des Wachstums regelmäßige Anpassungen erforderlich.

Bei richtiger Diät können Komplikationen vermieden werden, die Blutwerte normalisieren sich, das allgemeine Wohlbefinden verbessert sich. Bei Kindern kann ein eventueller Wachstumsrückstand schnell aufgeholt werden. Auch nach der Pubertät sollte eine angepasste Diät beibehalten werden, um eine optimale Lebensqualität zu garantieren und um Spätschäden zu vermeiden.

Austausch mit anderen Betroffenen

Betroffene oder Eltern von Betroffenen stehen nach der Diagnose zunächst einmal vor der Herausforderung, eine optimale medizinische Betreuung zu finden. Längst nicht alle Kliniken in Deutschland berücksichtigen bisher die neueren Erkenntnisse und Therapieempfehlungen zu den ketotischen Glykogenose-Typen. Die Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V. kann hierzu Hinweise geben.

Auch wenn eine gute Betreuung gefunden wurde: Jeder Fall ist unterschiedlich. Was dem einen Betroffenen gut hilft, muss bei einem anderen Betroffenen in der Praxis nicht auch unbedingt funktionieren. Bei vielen Details muss individuell im Alltag ausprobiert werden, wie man die Therapieempfehlungen am besten in die Praxis umsetzen kann.

Sehr hilfreich empfinden viele Familien dabei den Austausch mit anderen Betroffenen. Die Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V. bietet einen solchen Austausch an, unter anderem durch eine jährliche Tagung für Betroffene und deren Familien, bei der auch medizinische Vorträge und Workshops zu Typ IX und den anderen ketotischen Glykogenose-Typen stattfinden. Weiterhin existiert ein geschlossenes Online-Forum zu den Glykogenose Typen 0/III/VI/IX, über das ein schneller und informeller Austausch möglich ist.

Während die Selbsthilfegruppe sich ursprünglich eher an die schwereren Glykogenose-Typen (insbesondere Typen I und II) gewendet hat, finden immer mehr von den ketotischen Typen Betroffene und deren Angehörige den Weg in den Verein.

Medizinische Fachinformationen

Die untenstehenden Links führen, wenn nicht anders erwähnt, zu frei erhältlichen Volltexten der Artikel. Wenn diese Beschreibung in ausgedruckter Form vorliegt, empfiehlt sich zum Zugriff die Suche nach „PMC nnnn“ oder „PMID nnnn“ oder „DOI nnnn“ mit der angegebenen PMC bzw. PMID bzw. DOI Nummer.

<p>Englischsprachiger zusammenfassender Fachartikel, 2018, zu Glykogenosen und anderen Ursachen von Unterzuckerungen, siehe Seite 258ff. zur Glykogenose Typ IX.</p>	<p>David A. Weinstein, Ulrike Steuerwald, Carolina F.M. De Souza, Terry Derks: Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis.</p> <p>In: Pediatric Clinics of North America, Band 65, Ausgabe 2, April 2018, S. 247-265, DOI 10.1016/j.pcl.2017.11.005, PMID 29502912</p> <p>Abstract: http://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.005 (Volltext auf Anfrage bei den Typ 0/III/VI/IX Koordinatoren erhältlich.)</p>
<p>Englischsprachiger zusammenfassender Fachartikel, 2016, zu sämtlichen Glykogenosen, siehe Kapitel 5.3 zur Glykogenose Typ IX.</p>	<p>Margaret A. Chen, David A. Weinstein: Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome.</p> <p>In: Translational Science of Rare Diseases. Band 1, Nr. 1, 26. August 2016, S. 45-72, DOI 10.3233/trd-160006</p> <p>http://doi.org/10.3233/trd-160006</p>



**Selbsthilfegruppe
Glykogenose Deutschland e.V.**

Englischsprachiger zusammenfassender Fachartikel, 2011, zur Glykogenose Typ IX, mit vollständigem genetischen Überblick.	Jennifer Goldstein, Stephanie Austin, Priya Kishnani, Deeksha Bali: Phosphorylase Kinase Deficiency. In: GeneReviews. University of Washington, Seattle, Seattle (WA) 31. Mai 2011, PMID 21634085 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/
Englischsprachiger Fachartikel, 2015, zur Rolle der Ketone und Ketonmessung.	Irene J. Hoogeveen, Rixt M. van der Ende, Francjan J. van Spronsen, Foekje de Boer, M. Rebecca Heiner-Fokkema: Normoglycemic Ketonemia as Biochemical Presentation in Ketotic Glycogen Storage Disease. In: JIMD reports. Band 28, 1. Januar 2016, S. 41–47, DOI 10.1007/8904_2015_511, PMID 26526422, PMC 5059202 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059202/
Englischsprachiger Fachartikel, 2013, zur Bedeutung einer strukturierten Ernährungstherapie bei Glykogenose Typ IX.	Laurie A. Tsilianidis, Laurie M. Fiske, Sara Siegel, Chris Lumpkin, Kate Hoyt: Aggressive Therapy Improves Cirrhosis in Glycogen Storage Disease Type IX. In: Molecular genetics and metabolism. Band 109, Nr. 2, 1. Juni 2013, S. 179–182, DOI 10.1016/j.ymgme.2013.03.009, PMID 23578772, PMC 3672367. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3672367/

Weitere Informationen und Ansprechpartner

Siehe glykogenose.de für weitere Informationen, Aktualisierungen und Ansprechpartner innerhalb der Selbsthilfegruppe.

Es steht auch ein faltbarer Flyer (A4 doppelseitig) mit einer Kurz-Zusammenfassung zu den ketotischen Glykogenose Typen 0/III/VI/IX zur Verfügung.

Wichtiger Hinweis

Diese Beschreibung wurde von Mitgliedern der SHG Glykogenose Deutschland e.V. nach bestem Wissen zusammengestellt. Sie dient der allgemeinen Information.

Alle individuellen Fragen zu Diagnose, Therapie und Verlauf müssen immer mit den betreuenden Ärzten und Ernährungsberatern abgestimmt werden.