

M. Lammens<sup>1</sup> · B. Schoser<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departments of Pathology and Neurology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

<sup>2</sup> Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

# Metabolische Myopathien – ein Überblick

**Genetische Störungen der Energieproduktion des Skelettmuskels charakterisieren die Gruppe der metabolischen Myopathien. Diese entstehen als Konsequenz angeborener Defekte der mitochondrialen Atmungskette, im Lipid-, Purin- oder Glykogenstoffwechsel. Diese Übersicht bietet eine aktuelle Bestandsaufnahme zur Klinik, Pathophysiologie und Genetik sowie zur Myopathologie dieser Gruppe von Energiestoffwechselerkrankungen.**

## Mitochondriale Erkrankungen

Obwohl Mitochondrien an einer Reihe von Stoffwechselwegen beteiligt sind, werden mit dem Begriff mitochondriale Erkrankungen im Allgemeinen nur die Defekte der mitochondrialen Atmungskette, auch oxidative Phosphorylierung (OXPHOS) genannt, klassifiziert [5]. Die mitochondriale Atmungskette besteht aus 5 in die Innenmembran der Mitochondrien eingelagerten Enzymkomplexen (Komplex I bis V) sowie Coenzym Q10 und Cytochrom C.

Insgesamt sind über 80 Proteine vorhanden, von den 13 vom mitochondrialen Genom kodiert werden, während alle anderen nukleär kodiert sind. Diese duale genetische Kontrolle ist Grundlage der unterschiedlichen Vererbungsmodi mitochondrialer Erkrankungen. Ein Teil folgt der klassischen Mendelschen Genetik (nukleäre DNA), während ein anderer Teil der Erkrankungen populationsgenetischen Gesetzen mit maternaler Vererbung (mtDNA) folgt.

## Genetik und Klinik

Das mitochondriale Genom besteht aus 16.569 Basenpaaren (<http://www.mitomap.org>). Jede Zelle enthält zahlreiche Mitochondrien und jedes Mitochondrium enthält bis 10 Kopien mtDNA. Eine Mutation der mtDNA betrifft im Allgemeinen nicht alle, sondern nur einen bestimmten Prozentsatz der mitochondrialen Allele, so dass die betroffene Zelle eine normale und eine mutierte Population mtDNA enthält (Heteroplasmie). Im Allgemeinen treten klinische Symptome erst nach Unterschreitung einer vom Gewebetyp abhängigen Schwelle von Wildtyp-DNA auf. Dies erklärt u. a. die Variabilität der klinischen Symptomatologie und Phänotypen mitochondrialer Erkrankungen.

Bei mtDNA-Mutationen kann man Unterschiede zwischen Mutationen in Genen, die mit dem Proteinsynthese verbunden sind (tRNA- und rRNA-Gene), und Genen, die bestimmte Polypeptide der Atmungskette kodieren, finden (<http://www.mitomap.org>; [21]). Außerdem können größere Deletionen der mtDNA, die mehrere Gene umfassen, auftreten [1].

Auch nukleäre DNA-Mutationen führen zu Veränderungen von Polypeptiden der oxidativen Phosphorylierung [6]. Schließlich gibt es Mutationen, die zu Veränderungen in Assemblierungsproteinen von OXPHOS-Untereinheiten (ISCU, SURF1, ATP12 u. a.), in Proteinen der Translation von mtDNA (EFG1, MRPS16, PUS1) und der Unterhaltung von mtDNA (ANT1, POLG 1, POLG 2,

tK2 u. a.) wichtig sind. Wenn die Letzgenannten fehlen, können multiple Deletionen von mtDNA entstehen oder aber eine reduzierte Anzahl von mtDNA-Kopien.

Es gibt eine große Variabilität in der klinischen Symptomatik von Atmungskettendefekten, so dass fast jedes Organ in unterschiedlicher Kombination betroffen sein kann. Besonders häufig beteiligte Organe sind Skelettmuskel, Nervensystem, Herz, Ohr und Auge. Es gibt eine Reihe klassischer mitochondrialer Krankheitsbilder und Syndrome wie MELAS, MERRE, CPEO, KSS und M. Leigh (■ **Tab. 1**, in der auch die Abkürzungen erklärt sind).

Zusätzlich besteht innerhalb der Syndrome eine erhebliche Variabilität der Symptome. Auch mono- oder oligosymptomatische Formen wie z. B. isolierte Myopathie oder Kardiomyopathie können auftreten.

Die Muskelbiopsie hat eine entscheidende Rolle in der Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen, da sie die Grundlage für morphologische, biochemische, und für molekulargenetische Untersuchungen liefern kann.

## Morphologie

Die so genannten „ragged red fibers“ (RRF) und Muskelfasern mit Cytochromoxidase- (Cox-) Mangel sind die wichtigsten lichtmikroskopischen Kennzeichen einer mitochondrialen Myopathie. Zum Nachweis parakristalliner mitochondrialer Einschlüsse und von Cristaeveränderungen wird zusätzlich eine elektronen-

**Tab. 1 Häufige mitochondriale Erkrankungen mit Muskelbeteiligung**

Erkrankung	Gendefekt (meist frequent)	Symptomatik
MELAS (mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose, „Stroke-like episodes“)	Punktmutation einer tRNA: A3243G tRNA, u. a. Punktmutationen COX III, ND5, CYT b u. a.	Migräne, Hypakusis, Ataxie, Minderwuchs, Schlaganfälle, Epilepsie, Demenz, Hemiparesen, Hemianopsie, Laktatazidose
MERRF (Myoklonus-Epilepsie mit „Ragged Red Fibres“)	Punktmutation einer tRNA: A8344 tRNA, u. a.	Myoklonien, Epilepsie, Ataxie, Minderwuchs, Myopathie, Hypakusis, Optikusatrophie, „ragged red fibers“
CPEO (chronisch progressive externe Ophthalmoplegie)	Große Deletion mtDNA, verschiedene tRNA-Punktmutationen, Mutationen nukleärer Gene: POLG1, ANT1, u. a.	Externe Ophthalmoplegie, bilaterale Ptosis, proximale Myopathie
KSS (Kearns-Sayre-Syndrom)	Deletion mtDNA	Progressive Ophthalmoplegie, Retinitis pigmentosa, Kardiomyopathie, Arrhythmien
M. Leigh (nekrotisierende Enzephalomyopathie)	Selten Punktmutation einer tRNA, meist autosomal: NDUFS1, NDUFS4, DNUF7, NDUFS8, FP, SURF 1, LRPPRC	Ataxie, Hirnnervenaffektionen, Atemregulationsstörungen, Entwicklungsverzögerung
Isolierte Myopathie - Myopathie - Fatale infantile Myopathie - Benigne infantile Myopathie	Punktmutation einer tRNA, Punktmutationen COX I, COX II, ND4, CYT b Autosomal: nukleäre Mutation mit Komplex-IV-Defizienz, TK2	Proximale Myopathie

mikroskopische Untersuchung durchgeführt.

RRF sind Fasern mit Ansammlungen von Mitochondrien, die sich im Gomori-Trichrom-Präparat rot darstellen ([7]; **Abb. 1 a**). Diese Ansammlungen finden sich vorwiegend subsarkolemmal, aber auch zwischen den Myofibrillen, und werden oft von Anhäufungen von Lipidvakuolen und Glykogen begleitet, so dass ein insgesamt zerrissener („ragged“) Aspekt der Faser entsteht. Diese pathologischen Mitochondrienakkumulationen lassen sich auch als basophile Areale im Hämatoxylin-Eosin-Präparat und als stark positiv gefärbte (dunkle) Areale in der NADH-TR- und der SDH-Färbung nachweisen.

Die enzymhistochemische Cox-Färbung kann einen totalen oder partiellen Cox-Mangel nachweisen. Es gibt sowohl Cox-positive als auch Cox-negative RRF (**Abb. 1 f**). Auch sonst morphologisch normale Muskelfasern können Cox-negativ sein. Die kombinierte enzymhistochemische Cox-SDH-Färbung hilft, die Cox-negativen Muskelfasern, die sich durch das Übergewicht der SDH-Reaktion bei fehlender brauner Cox-Reaktion intensiv blau anfärben, besser abzugrenzen (**Abb. 1 e**). Die Anwesenheit von mehreren Cox-negativen Muskelfasern ist ein wichtiger Hinweis auf eine mitochondriale Erkrankung, z. B. bei CPEO, bei der der Cox-Mangel oft biochemisch nicht nachweisbar ist. Bei der fatalen Cox-defizienten Myopathie des Neugeborenen

fehlt Cox in allen extrafasalen Muskelfasern (**Abb. 1 c**).

Ein elektronenmikroskopischer Nachweis der vermehrten und vergrößerten Mitochondrien mit parakristallinen oder globoiden Einschlüssen und Cristaeanomalien, wie zirkulär angeordneten Cristae, kann die Diagnose einer mitochondrialen Erkrankung weiter stützen. Insbesondere ist dies bei den Fällen wichtig, in denen sich keine RRF finden. Die so genannten parakristallinen Einschlüsse, die erstmals von Luft et al. [11] beschrieben wurden, sind kristalline Inklusionen, die überwiegend aus mitochondrialer Kreatinkinase bestehen (**Abb. 1 g**; [20]).

Alle oben erwähnten charakteristischen morphologischen Veränderungen der Mitochondrien können in geringem Umfang mit zunehmendem Lebensalter gehäuft auch bei anderen, nichtmitochondrialen Erkrankungen und in nicht

erkrankten Muskelfasern gefunden werden. Ursächlich hierfür ist, dass die mtDNA keinen besonders effizienten Reparaturmechanismus besitzt. Umgekehrt ist aber auch trotz fehlender morphologischer Kennzeichen eine mitochondriale Erkrankung nicht immer ganz ausschließbar. Dies trifft besonders, aber nicht nur, dann zu, wenn es sich um eine mitochondriale Erkrankung mit nukleärem Gendefekt handelt.

Außer den genannten 3 wichtigsten morphologischen Kennzeichen der mitochondrialen Myopathie findet man oft eine Zunahme von Typ-I-Fasern. Mit Antikörpern gegen nukleär und mitochondrial kodierte Cox- $\beta$ - oder Komplex-1-Untereinheiten ist es zudem möglich, immunhistochemisch zwischen nukleären und mitochondrialen Mutationen zu unterscheiden [4].

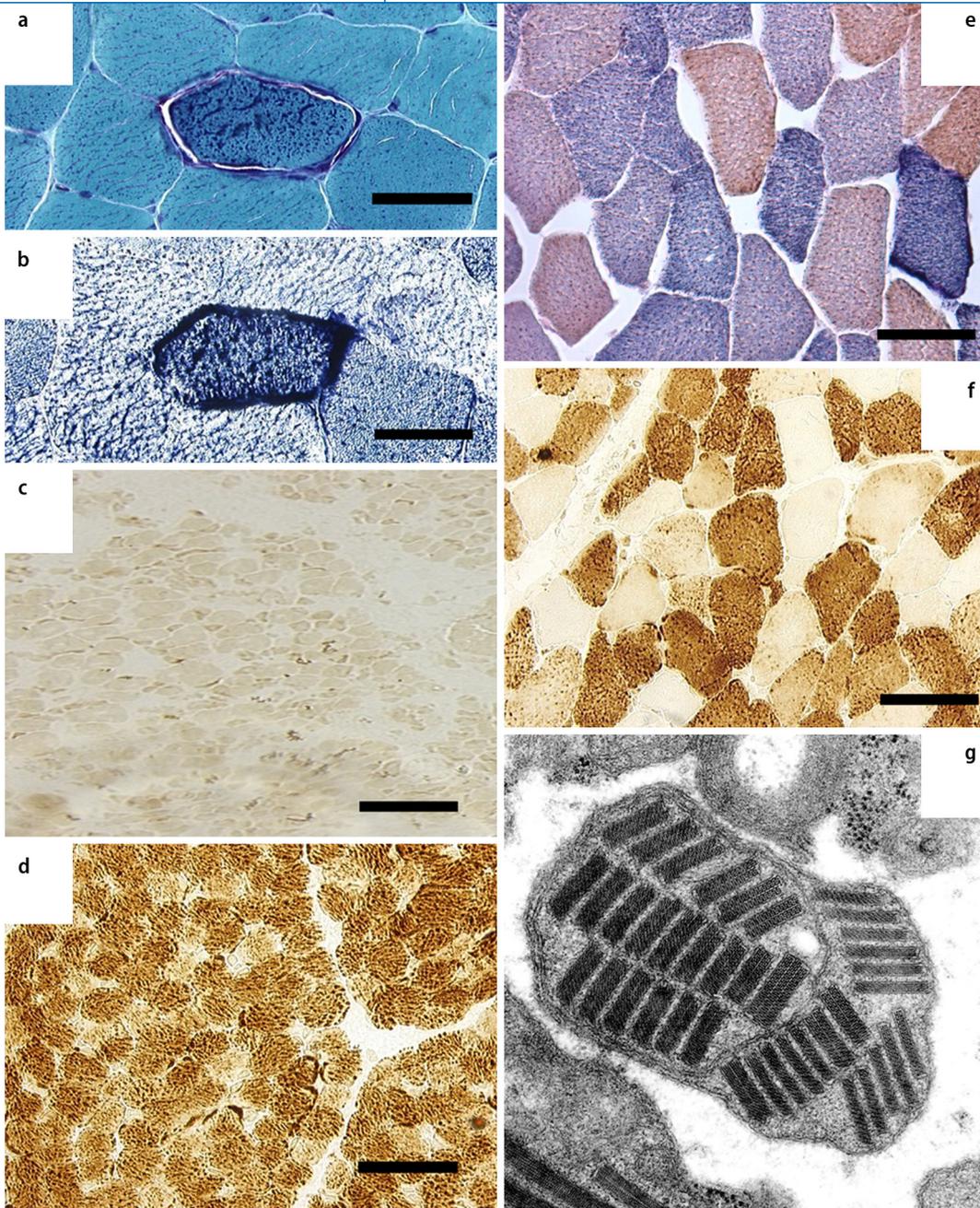
**Medizintechnik für die Pathologie,  
Prosektur, Anatomie, Rechtsmedizin,  
Veterinär-Pathologie**

Verlangen Sie bitte unsere  
kostenlosen Kataloge!

**funeralia**<sup>®</sup>



Funeralia GmbH · D-97045 Würzburg  
mail@funeralia.de · www.funeralia.de  
Tel. +49(0)931/299030 · Fax 2990315



**Abb. 1** ◀ Mitochondriale Erkrankungen. MELAS (a, b, f, g): a Gomori-Trichrom: RRF; b SDH-Enzymhistochemie; f Cox-Enzymhistochemie, mit Cox-negativer RRF; g Elektronenmikroskopie mit kristallinen Einschlüssen in einer Muskelfaser (Vergr. 38.500:1). CPEO: e kombinierte Cox-SDH: blaue Cox-negative, SDH-positive Muskelfaser. Fatale neonatale Erkrankung: c Cox-Enzymhistochemie: komplett negativ. d Cox-Enzymhistochemie: Kontrollmuskel. (Balken in a-f: 50 µm)

### Molekulare Diagnostik

Da die komplette Sequenz der mtDNA bekannt ist, kann bei bestimmten klassischen klinischen Syndromen (z. B. MELAS und MERFF) die Diagnose relativ schnell molekulargenetisch gesichert werden. Bei atypischer Klinik und bei Verdacht auf eine nukleär kodierte Mutation ist eine komplette morphologische, enzymhistochemische, biochemische und molekulargenetische Aufarbeitung einer Muskelbiopsie oft aber weiterhin notwendig.

### Krankheiten des Lipidmetabolismus

Die Lipidspeichermyopathien sind gekennzeichnet durch eine pathologische Akkumulation von Lipidtropfen im Zytoplasma der Muskelfasern. Sowohl Änderungen des Fettsäuren- und Carnitintransports als auch der Beta-Oxidationsenzyme in der mitochondrialen Matrix und der endogenen Triglyzeridsynthese können zu Erkrankungen des Lipidstoffwechsels führen. Diese Erkrankungen präsentieren sich mit generali-

sierter Muskelhypotonie, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und/oder peripherer Neuropathie.

Bisher konnte die molekulargenetische Ursache von 4 Typen der Gruppe von Lipidspeichermyopathien aufgedeckt werden:

- des primären Carnitinmangels,
- des multiplen Azy-Co-Enzym-A-Dehydrogenase-Mangels,
- der Neutrallipidspeichermyopathie und
- der Neutrallipidspeichermyopathie mit Ichthyosis.

## Zusammenfassung · Abstract

Bei einem großen Teil der histomorphologisch diagnostizierten Lipidspeichermyopathien ist aber der primäre genetische Defekt noch unbekannt [13].

Der primäre Carnitinmangel manifestiert sich am Ende des 1. Lebensjahres klinisch mit Hypoglykämie, dilatativer Kardiomyopathie und progressiver Muskelschwäche. Der primäre Carnitinmangel ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit Mutationen im *SLC22A5*-Gen, das für *Organic Cation Transporter 2* (OCNT2) kodiert und extrazelluläres Carnitin in die Zelle transportiert. Diese Patienten sprechen gut auf eine Behandlung mit L-Carnitin an.

Der multiple Azy-Co-Enzym-A-Dehydrogenase-Mangel ist ebenfalls eine autosomal-rezessive Krankheit, die durch einen Defekt im „*Electron Transporter Flavoprotein*“- (*ETF*-) Gen oder *ETF-Dehydrogenase*-Gen entsteht. Es gibt sowohl eine fatale Form in Neugeborenen als auch eine milde Erwachsenenform, die mit Lipidspeichermyopathie, rascher Ermüdbarkeit, Muskelschwäche und Myalgien einhergeht. Ein Teil der Patienten spricht gut auf einer Behandlung mit Riboflavin und ggf. hochdosiertem Coenzym Q10 an [9].

Es gibt bis jetzt 2 genetisch identifizierte Gruppen mit zytoplasmatischer Speicherung von Triglyzeriden (so genanntes Neutralfett). Die schwerste Form, „Neutral Lipid Storage Disease“ mit Ichthyosis (NLSDI, auch Chanarin-Dorfman-Syndrom genannt) ist assoziiert mit einer generalisierten Ichthyosis und beruht auf einer Mutation im „*Abhydrolase Domain-Containing 5*“-Gen. Das von diesem Gen kodierte Protein ist ein Koaktivator des „*Adipose Triglyceride Lipase*“- (*ATG*-) Proteins. Die „Neutral Lipid Storage Disease“ mit Myopathie (NLSMD) beruht auf Mutationen in einem Gen, das „*Adipose Triglycerid Lipase*“ (*ATGL*), auch genannt „*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 2*“ (*PNPLA2*), kodiert [8]. Sowohl in NLSDI als auch in NLSMD können Ablagerungen von neutralen Lipiden auch im Zytoplasma der Granulozyten im Blutausstrich (Jordan-Anomalie) nachgewiesen werden [13].

Pathologe 2009 · 30:370–378 DOI 10.1007/s00292-009-1170-z  
© Springer Medizin Verlag 2009

M. Lammens · B. Schooser

### Metabolische Myopathien – ein Überblick

#### Zusammenfassung

Stoffwechselstörungen der Energieproduktion kennzeichnen die Gruppe der seltenen, überwiegend autosomal-rezessiv vererbten metabolischen Muskelerkrankungen, die häufig mit multisystemischen Symptomen assoziiert sind. Diese Übersicht bietet eine aktuelle Bestandsaufnahme zur Klinik, Pathophysiologie und Genetik sowie zur Myopathologie dieser Gruppe von Energiestoffwechselerkrankungen. Neben klassischen Phänotypen sollte man immer an oligosymptomatische Patienten denken, die leicht in der Routinediagnostik übersehen werden können. Inzwischen sind für fast alle dieser metabolischen Erkrankungen entsprechende

Genmutationen und ihre dadurch verursachte Pathophysiologie und Pathomorphologie bekannt. Die Etablierung der genauen Diagnose ist heute umso bedeutender, da inzwischen für einzelne Erkrankungen hochspezifische Therapieoptionen vorhanden sind, wie z. B. für den M. Pompe die Enzyersatztherapie mit rekombinanter humaner Alglukosidase-alpha.

#### Schlüsselwörter

Mitochondriale Erkrankungen · Glykogenosen · Lipidosen · McArdle-Myopathie · Morbus Pompe · Metabolische Myopathie

### Metabolic myopathies – an overview

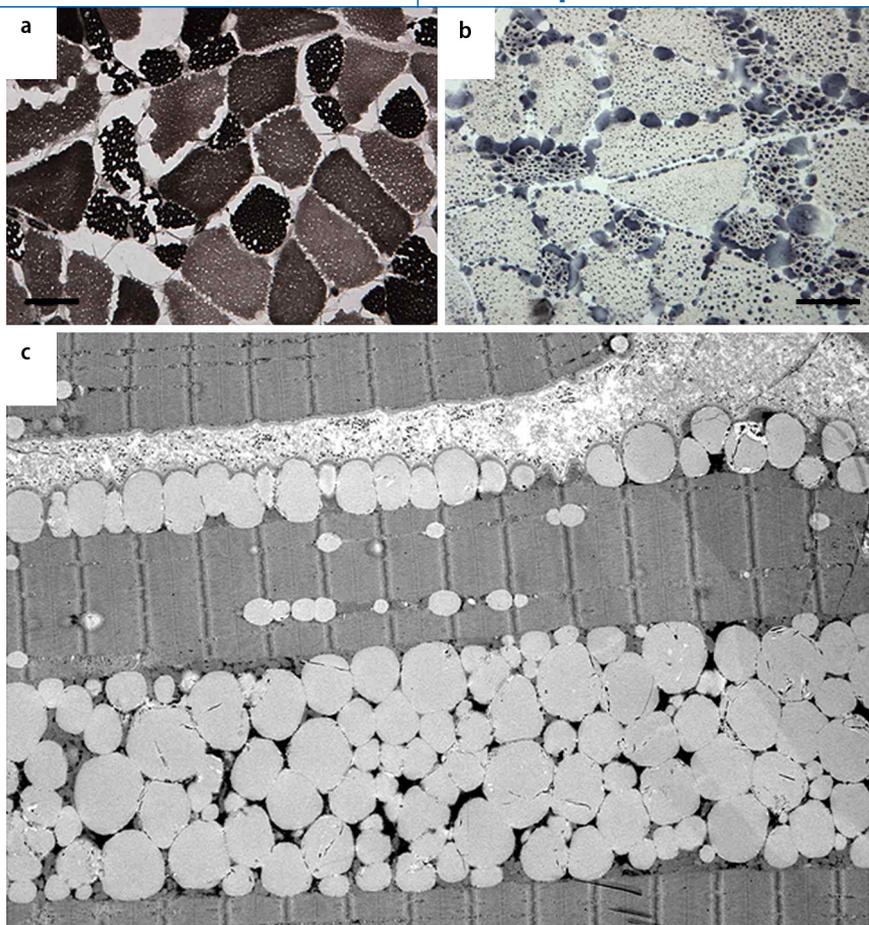
#### Abstract

Metabolic disorders of energy production characterise the group of rare, mainly autosomal recessively inherited metabolic muscular diseases which are often associated with multi-systemic symptoms. In this report, an update on the clinics, pathophysiology, pathomorphology and current treatment options of metabolic myopathies will be given. Beyond classic phenotypes of these disorders, one should be aware of oligosymptomatic patients who can be easily missed. The relevant gene mutations and the pathophysiology and pathomorphology they cause

are now known for almost all these metabolic diseases. Establishing the correct diagnosis has become even more important since highly specific therapy options are now available for at least some of these inherited disorders, e.g. enzyme replacement therapy in Pompe disease.

#### Keywords

Mitochondrial diseases · Glycogenoses · Lipidoses · McArdle disease · Pompe disease · Metabolic myopathy



**Abb. 2** ▲ Lipidmyopathien. 27-jährige Patientin mit „Neutral Lipid Storage Disease“ mit Myopathie (NLSDM). **a** ATP-ase bei pH 4.2 - Histochemie mit Vakuolen vorwiegend in den dunklen Typ-1-Muskelfasern. **b** Sudanschwarz-B-Färbung mit deutlicher intramuskulärer Lipidspeicherung. **c** Elektronenmikroskopie der Muskulatur: nichtmembrangebundene Fetttropfen. (Balken in **a**, **b**: 50 µm; EM-Vergrößerungsfaktor in **c**: 13.000:1)

### Morphologie

Die 4 beschriebenen Lipidspeichermyopathien sind gekennzeichnet durch die Akkumulation von großen Lipidtropfen vorwiegend in den Typ-1-Muskelfasern. Diese Neutralfette können mit Sudanschwarz B, Ölrot-O und anderen Fettfärbungen angefärbt werden (■ **Abb. 2 a, b**). Elektronenmikroskopisch sieht man, dass diese Fetttropfen nicht von einer Membran umgeben sind oder sich als Hohlräume darstellen (■ **Abb. 2 c**).

In einer Studie an 37 Patienten mit muskulärer Lipidspeicherung konnte in 76% der Fälle keine Mutation in einem der bis jetzt bekannten Gene des Lipidstoffwechsels gefunden werden. In anderen Lipidmetabolismusmyopathien wie z. B. dem Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel, dem „*Very long-chain acyl CoA-Dehydrogenase*“-Mangels oder der

„*Short chain acyl-CoA*“-Defizienz lassen sich oft keine wesentlichen Lipidakkumulationen in Muskelfasern nachweisen [8, 13].

### Krankheiten des Purinmetabolismus

Adenosinmonophosphat-Deaminase (AMPD) metabolisiert AMP zu Inosinmonophosphat und Ammoniak während körperlicher Arbeit. 2% der Gesamtbevölkerung sind homozygot für die C34T-Nonsense-Mutation im *AMPD1*-Gen, die zu einem kompletten Verlust der AMPD-Aktivität führt.

Klinisch wurden belastungsinduzierte Krämpfe und generalisierte Myalgien mit dieser Stoffwechselstörung assoziiert, wobei nach einer neuen großen Studie der ganz überwiegende Teil der betroffenen Bevölkerung asymptomatisch ist und Pa-

tienten mit belastungsinduzierten Myalgien oft nicht unter einer AMPD-assoziierten Erkrankung leiden [10]. Es bestehen fundierte Zweifel an der ätiologischen Eigenständigkeit dieser Erkrankung, so dass bei derartigen Patienten immer nach einer anderen Myopathieursache gesucht werden muss.

### Krankheiten des Glykogenmetabolismus

Bei Glykogenspeichererkrankungen (GSD) kommt es durch eine gestörte Glykogensynthese, einen gestörten Glykogen-metabolismus, -transport und -abbau zu einer veränderten Glykogenkonzentration und konsekutiv zu Strukturveränderungen in der Muskulatur, der Leber, dem Herzmuskel, Gefäßsystem und zentralen Nervensystem. Zusätzlich findet sich häufig eine profunde Störung des lysosomalen autophagischen Abbauweges.

Der Vererbungsmodus ist autosomalrezessiv bis auf die Ausnahme der X-chromosomalen GSD IX und IXa (hepatische Form). Klinisch manifestiert sich das Spektrum von GSD einerseits als schwerste infantile Multisystemerkrankung, andererseits als isolierte respiratorische Insuffizienz im späten Erwachsenenalter. Von 13 Erkrankungen werden 3 klassische Erkrankungen mit Muskelbeteiligung nachfolgend vorgestellt (■ **Tab. 2**).

### Glykogenspeichererkrankung Typ 2

Die GSD Typ 2 (M. Pompe, Adulte-saure-Maltase-Mangel, GSD2) gehört zur Gruppe der hereditären multisystemischen lysosomalen Speichererkrankungen [16]. Die GSD2 stellt mit etwa 15% die häufigste aller bisher bekannten GSD mit einer Inzidenz je nach ethnischer Zugehörigkeit von 1:40.000 bis 1:300.000 Geburten dar [16].

### Klinik der GSD2

Abhängig von Manifestationsalter und Restenzymaktivität der sauren Glukosidase (GAA) im Gewebe sind 3 Formen abzugrenzen.

Der *infantile Typ* (klassischer M. Pompe) wurde 1932 von dem Pathologen

Tab. 2 Erkrankungen des Glykogenmetabolismus mit Muskelbeteiligung			
Typ	Pathobiochemie	Klinik	Myopathologie
GSD0	Glykogensynthase	Belastungsintoleranz	Glykogenmangel
		Kardiomyopathie	Typ-1-Faser-Verlust
			Mitochondrienproliferation
GSD2	Saure Glukosidase	Kardiomyopathie	Glykogenspeicherung
			Vakuoläre Myopathie
		Gliedergürtelschwäche	Lysosomale Autophagie
GSD3	Debranching-Enzym	Distale Myopathie	Glykogenakkumulation
		Hepatopathie	Vakuoläre Myopathie
		Hypoglykämie	
GSD4	Branching-Enzym	Myopathie	Vakuoläre Myopathie
		Kardiomyopathie	Polyglukosankörper
		Hepatosplenomegalie	
		Zirrhose	
GSD5	Phosphorylase	Belastungsinduzierte Myopathie „second wind“	Subsarkolemme Vakuolen
		Rhabdomyolyse	Glykogenakkumulation
		Myoglobinurie	Fasernekrosen
GSD7	Phosphofruktokinase	Belastungsinduzierte Myopathie	Glykogenakkumulation
		Hämolytische Anämie	Polyglykosankörper
GSD9a	Phosphorylase- $\beta$ -Kinase	Milde Myopathie	Tubuläre Aggregate
GSD9	LDH-A	Kreatinkinaseerhöhung	
GSD10	Phosphoglyzeratkinase	Milde Myopathie	Tubuläre Aggregate
GSD13	B-Enlosae	Belastungsintoleranz	Glykogenakkumulation

Pompe in Holland und zeitgleich von Putschar in Deutschland beschrieben [14, 15]. Diese schwerste Form manifestiert sich innerhalb der ersten 2 Lebensmonate und führt in der Regel im 1. Lebensjahr zum Tod. Die Säuglinge zeigen eine ausgeprägte, rasch progrediente muskuläre Hypotonie und motorische Retardierung („floppy infants“). Es entwickelt sich eine respiratorische diaphragmatische Insuffizienz mit progressiver hypertrophischer Kardiomyopathie und seltener einer zusätzlichen Hepatopathie. Die Enzymrestaktivität der GAA liegt in der Regel unter 1% [16].

Der häufigste *infantil-juvenile Typ* manifestiert sich zu jedem Zeitpunkt der Kindheit und der Adoleszenz. Meistens besteht keine Kardiomyopathie, aber eine progrediente axiale und proximale Myopathie des Beckengürtels mit Skoliose und „rigid spine syndrome“. Spät kann eine respiratorische Insuffizienz und Schlafapnoe vorliegen. Die Enzymrestaktivität der GAA liegt zwischen 1 und 10% [16].

Der *adulte Typ* hat einen sehr variablen klinischen Verlauf. Häufig ist eine langsam progrediente proximale Myopathie

mit z. T. ausgeprägter Schwäche der autochthonen Rückenmuskulatur vorhanden. Es kann aber auch eine isolierte respiratorische Insuffizienz vorliegen. Die Enzymrestaktivität der GAA liegt in der Regel bis maximal 20% der Norm [16].

### Ätiologie und Pathogenese der GSD2

Die GSD2 beruht auf autosomal-rezessiven Mutationen im *GAA*- („*Acid-alpha-Glucosidase*“-) Gen auf Chromosoms 17q23. Es sind mehr als 250 Mutationen in allen 20 Exonen des *GAA*-Gens bekannt [16, 17]. Pathobiochemisch beruht die GSD2 einerseits auf einer fehlenden oder deutlich verminderten Aktivität des lysosomalen Enzyms saure Glukosidase ( $\alpha$ -1,4-Glucosidase), welches Glukose aus Maltose, Oligosacchariden und Glykogen innerhalb zellulärer Vakuolen freisetzt. Aufgrund der Enzymaktivitätsminderung bzw. des Mangels an GAA resultiert eine überwiegend intralysosomale multisystemische Glykogenspeicherung [17]. In Muskelfasern ist durch die Glykogenüberladung und Vakuolisierung der kontraktile Apparat ver-

Tab. 3 Differenzialdiagnosen metabolischer Myopathien

Hereditäre Erkrankungen mit Muskelbeteiligung
- Glykogenspeichererkrankungen (GSD)
- Danon-Krankheit
- X-chromosomale Myopathie mit exzessiver Autophagie (XMEA)
- Mitochondriale Erkrankungen
- Gliedergürtelmuskeldystrophien
- Spinale Muskelatrophien
- Myotone Dystrophie Typ 2 (PROMM)
Erworbene Erkrankungen mit Muskelbeteiligung
- Myasthenia gravis
- Polymyositis
- Dermatomyositis
- Toxische Myopathien

ändert. Zusätzlich liegt eine Störung der lysosomalen Prozessierung und Autophagie vor.

Der zentrale Mechanismus der natürlichen Autophagie stellt die De-novo-Formation und Elongation einer Membran dar, die einen Abschnitt des Zytoplasmas und zerstörte Organellen, wie z. B. Mitochondrien, in Doppelmembran-umschlossene Vakuolen (sog. Autophagosomen) sequestriert. Autophagosomen fusionieren mit späten Endosomen/Lysosomen, so dass diese sequestrierten Komponenten transportiert, degradiert und wiederaufgearbeitet werden können. Dieser Prozess ist bei der GSD2 stark gestört [17].

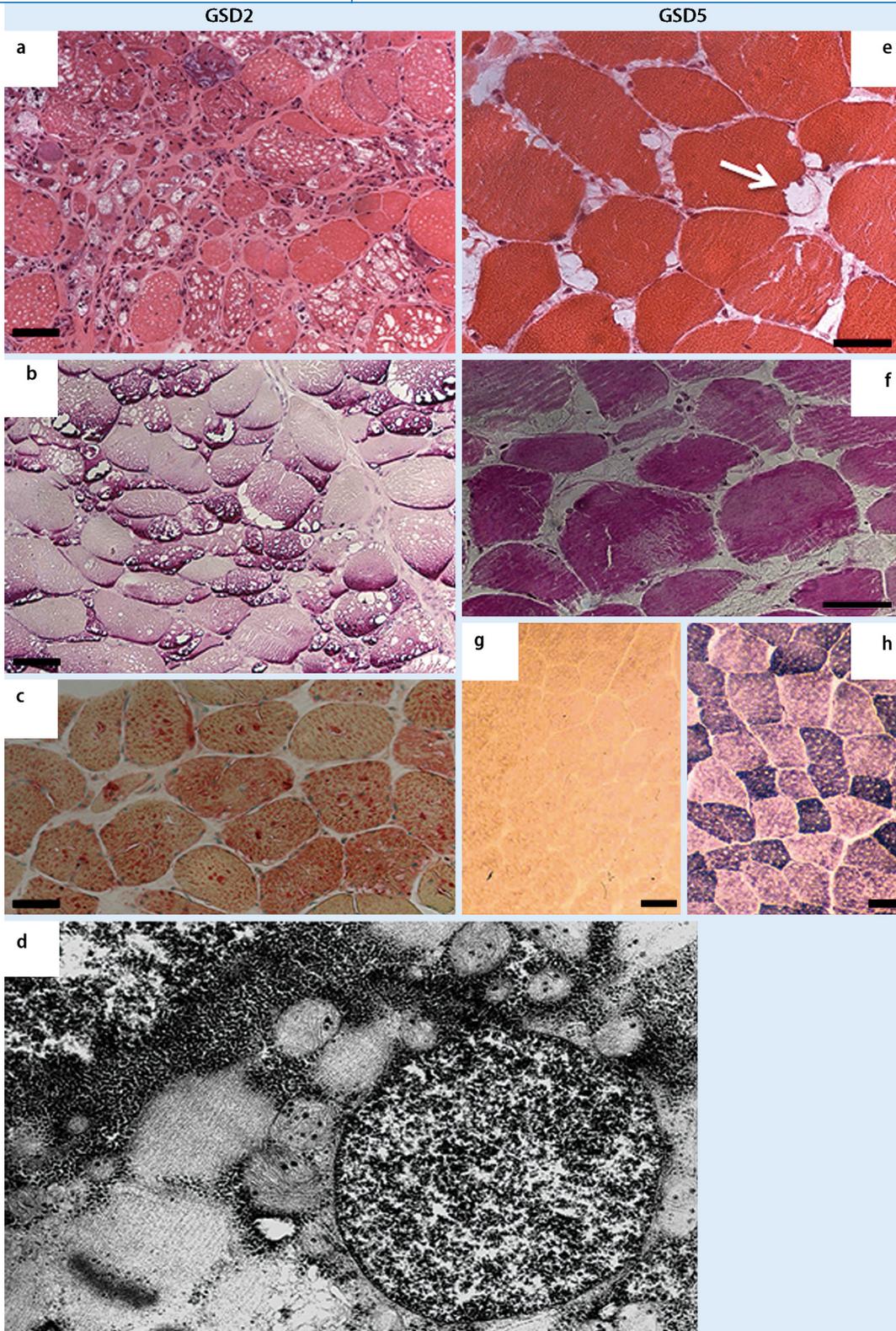
### Diagnostik

Myopathologisch findet sich eine vakuoläre Myopathie mit PAS-positivem Vakuoleninhalt und elektronenmikroskopisch sowohl lysosomal als auch nicht-lysosomal gebundene Glykogenspeicherung. Die Vakuolisierung ist bei der frühkindlichen Form am ausgeprägtesten und kann sich bei Erwachsenen auf einzelne vakuolisierte Muskelfasern beschränken. Pathologische Autophagie kann zusätzlich nachgewiesen werden.

Elektronenmikroskopisch sind sekundäre mitochondriale Veränderungen und die Texturstörung nachweisbar ([17];

■ **Abb. 3 a–d).**

Pathobiochemisch erfolgt aus dem Muskel oder Fibroblasten die Bestimmung der GAA-Enzymaktivität. Zur end-



**Abb. 3** ◀ Glykogenspeichererkrankungen. Adulte GSD2 (**a–d**): **a** HE-Färbung: Nachweis der vakuolären Myopathie mit Autophagie; **b** PAS-Färbung: Glykogenspeicherung in Vakuolen; **c** Saure-Phosphatase-Enzymhistochemie mit deutlich erhöhter lysosomaler Enzymaktivität in vakuolisierten Fasern; **d** Elektronenmikroskopie der Skelettmuskulatur mit Nachweis der lysosomal gebundenen und freien Glykogenspeicherung. Adulte GSD5 (**e–h**): **e** HE-Färbung: typische große subsarkolemmale Vakuolisierung (*Pfeil*); **f** PAS-Färbung: subsarkolemmale Glykogenspeicherung; **g** Phosphorylase-Histochemie bei GSD5 (negativ); **h** Phosphorylase-Histochemie Kontrollmuskel. (Balken in **a–g** adjustiert auf 50 µm; EM-Vergrößerungsfaktor in **d**: 10.000:1)

gültigen Absicherung erfolgt die Mutationsanalyse im *GAA*-Gen. Es empfiehlt sich, bei deutschen Patienten mit der häufigen Spleißmutation c-45T>G (oder IVS1-13T>G) im Intron 1 des *GAA*-Gens zu beginnen.

### Glykogenspeichererkrankung Typ 5

Der Myophosphorylase-Defekt (McArdle-Myopathie, GSD5) wurde 1951 erstmalig von Brain McArdle beschrieben [12].

Er manifestiert sich als episodische Muskelschwäche, Steifigkeit mit Myalgien bis hin zu Muskelkontraktur, Rhabdomyolyse und Myoglobinurie. Typisch ist das so genannte „Second-wind-Phänomen“, d. h. dass bei Symptombeginn eine kurze

Pause zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit führt.

### Diagnostik

Myopathologisch findet man typische subsarkolemmale, große Vakuolen mit PAS-positivem Glykogen neben vielen nekrotischen und regenerierenden Muskelfasern. Histochemisch fehlt die Myophosphorylase. Pathobiochemisch ist im Muskel die Phosphorylase-Aktivität deutlich erniedrigt und das Glykogen zumeist erhöht (■ Abb. 3 e–h).

Ursächlich sind Mutationen im Myophosphorylase-Gen (*PYGM*). In Deutschland ist die Arg50Stop-Mutation am häufigsten.

### Glykogenspeichererkrankung Typ 7

Der in Deutschland sehr seltene Phosphofruktokinase-Mangel (GSD7, M. Tarui) ist klinisch der GSD5 sehr ähnlich. Zusätzlich finden sich aber eine milde hämolytische Anämie mit Retikulozytose im Blutbild und klinisch seltenen Gichtanfällen [2].

### Diagnostik

Myopathologisch findet man subsarkolemmale Vakuolen mit PAS-positivem Glykogen neben nekrotischen und regenerierenden Muskelfasern. Ultrastrukturell können so genannte Polyglukosan-Körper vorkommen.

Histochemisch fehlt die Phosphofruktokinase. Pathobiochemisch ist im Muskel

die Phosphofruktokinase-Aktivität deutlich erniedrigt und das Glykogen zumeist erhöht.

Ursächlich sind Mutationen im Phosphofruktokinase-Gen (*PFKM*).

### Differenzialdiagnose metabolischer Myopathien

Differenzialdiagnostisch sind bei kindlichem und juvenilem Krankheitsbeginn eine Danon-Krankheit aufgrund einer Mutation im „Lysosome-associated membrane protein-2“ (*LAMP2*-) Gen auf dem X-Chromosom oder die ebenfalls X-chromosomale Myopathie mit exzessiver Autophagie (XMEA) abzugrenzen. Bei „Late-onset-Patienten“ müssen neben anderen seltenen Glykogenosen auch erworbene Myopathien berücksichtigt werden (■ Tab. 3).

### Therapieoptionen metabolischer Myopathien

Allgemeine Therapieprinzipien für metabolische Myopathien beinhalten die Vermeidung von Aktivitäten, welche die Symptome provozieren. Unterschiedliche diätetische Maßnahmen insbesondere für die McArdle-Erkrankung (ketogene Diät) sind versucht worden, aber ohne anhaltenden Erfolg. Aerobes Ausdauertraining ist bei allen Formen der GSD hilfreich [2].

### Enzymersatztherapie bei GSD2

Für alle Formen und Altersgruppen der GSD2 steht seit 2006 das humane rekombinante Enzym Alglukosidase-alpha (Myozyme™) als zugelassene Therapieform für die Enzymersatztherapie zur Verfügung [18].

### Fazit für die Praxis

**Trotz ihrer relativen Seltenheit stellen die metabolischen Myopathien eine wichtige Krankheitsgruppe für eine Vielzahl von klinisch und diagnostisch tätigen Kollegen dar. Insbesondere oligosymptomatische Patienten und die spezifische Differenzialdiagnose bedürfen einer verstärkten Aufmerksamkeit, da sich bestimmte Therapieoptionen für diese Gruppe von Patienten zunehmend etablieren.**

### Korrespondenzadresse

PD Dr. B. Schoser

Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Ziemssenstr. 1a, 80336 München, bschoser@med.uni-muenchen.de

**Danksagung.** Für langjährige Kooperation und Überlassung von EM-Material geht der besondere Dank an Herrn Professor Müller-Höcker, Pathologisches Institut der LMU München, und an Herr Dr. ter Laak, Abteilung für Pathologie der RUMC Nijmegen, Niederlande. Diese Arbeit wurde unterstützt durch das BMBF-Förderantrag (an B.S.; SysMbo; FKZ 0315494B).

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



**Schärfe im Griff**

**BAYHA®**

**Skalpelle**

CE

IDEAL – das bewährte BAYHA-Riegelsystem

C. Bruno Bayha GmbH · Dr.-Karl-Storz-Straße 14 · D-78532 Tuttlingen · ☎ 0 74 61/87 11 · Fax 49 44 · E-Mail: bayha.skalpelle@t-online.de · www.bayha-skalpelle.de

Literatur

1. Alberio S, Mineri R, Tiranti V, Zeviani M (2007) Depletion of mtDNA: Syndromes and genes. *Mitochondrion* 7:6–12
2. Burr ML, Roos JC, Östör AJK (2008) Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians. *Curr Opin Rheumatol* 20:639–647
3. Bruno C, Dimauro S (2008) Lipid storage myopathies. *Curr Opin Neurobiol* 21:601–606
4. De Paepe B, Smet J, Lammens M et al (2009) Immunohistochemical analysis of the oxidative phosphorylation complexes in skeletal muscle from patients with mitochondrial DNA encoded tRNA gene defects. *J Clin Pathol* 62:172–176
5. Di Mauro S (2006) Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 18:636–641
6. DiMauro S (2007) Muscle glycogenoses; an overview. *Acta Myol* 26:35–44
7. Engel WK, Cunningham GG (1963) Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology* 13:919–923
8. Fischer J, Lefevre C, Morava E et al (2007) The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat Genet* 39:28–30
9. Gempel K, Topaloglu H, Talim B et al (2007) The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 130:2037–2044
10. Hanisch F, Joshi P, Zierz S (2008) AMP deaminase deficiency in skeletal muscle is unlikely to be of clinical relevance. *J Neurol* 255:318–322
11. Luft R, Ikkos D, Parmieri G et al (1962) A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest* 41:1776–1804
12. Mommaerts WF, Illigworth B, Person CM et al (1959) A functional disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci* 45:791–797
13. Ohkuma A, Noguchi S, Sugie H et al (2009) Clinical and genetic analysis of lipid storage myopathies. *Muscle Nerve* 39:333–342
14. Pompe JC (1932) Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 76:304
15. Putschar M (1932) Über angeborene Glykogenspeicher-Krankheit des Herzens. „Thesauriosis glycogenica“ (v.Gierke). *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 90:222
16. Schoser B (2007a) Glykogenspeichererkrankung Typ 2 – Morbus Pompe: Neue pathophysiologische Aspekte und aktueller Stand der Enzyersatztherapie mit Alglucosidase-alfa. *Aktuelle Neurol* 34:283–290
17. Schoser B, Müller-Höcker J, Gempel K et al (2007b) Glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:544–559
18. Schoser B, Hill V, Raben N (2008a) Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II (GSD-II)/Pompe disease. *Neurother* 5:569–578
19. Schoser B, Gläser D, Müller-Höcker J (2008b) Clinico-pathological analysis of homozygous c.3980G>A (p.W1327X) AGL mutation in glycogen storage disease type 3. *Am J Med Genet* 146A:2911–2915
20. Smeitink J, Stadhouders A, Sengers R et al (1992) Mitochondrial creatine kinase containing crystals, creatine content and mitochondrial creatine kinase activity in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord* 2:35–40
21. Wong LJ (2007) Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. *Muscle Nerve* 36:279–293

Neuer Biomarker bei Rheuma entdeckt

Menschen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen leiden dauerhaft unter starken Schmerzen, die nicht selten ihr Leben erheblich beeinträchtigen. Ursache ist eine fehlgeleitete körpereigene Abwehr: Anstatt dem Körper Schutz vor Viren oder Bakterien zu bieten, greift sie ihn an. Bei Rheumatoider Arthritis zum Beispiel ruft das Immunsystem im Knorpel Entzündungen hervor. Dies reicht bis hin zum völligen Zerfall der Gelenke. Auslöser sind bestimmte weiße Blutkörperchen, unter anderem die T-Helfer-Zellen (Th-Zellen). Zwar üben die meisten Th-Zellen auch bei Betroffenen weiterhin ihre schützende Funktion aus, einige jedoch verhalten sich wiederholt autoreaktiv.

Wie sich diese Th-Zellen von gesunden unterscheiden, fanden die Forscher mithilfe einer Analyse der Erbsubstanz heraus: „Twist1“ ist eines der Gene, das ausschließlich in den entzündungsfördernden Zellen aktiv ist. „Twist 1“ stellt den ersten Biomarker dar, der in Th-Zellen von betroffenen Patienten vorkommt. Darüber hinaus reguliere das Gen die Aktivität der Th-Zellen: Das Ausschalten von Twist1 verstärkt im Tierversuch die Entzündung. Zukünftig werden sich schädigende Th-Zellen identifizieren und ausschalten lassen, während die gesunden Th-Zellen weiterhin den Schutz des Körpers aufrechterhalten.

Literatur: Niesner U, Albrecht I, Janke M et al (2008) Autoregulation of Th1-mediated inflammation by twist1. *J Exp Med* 205:1889–1901

Quelle:  
 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum  
 Berlin (DRFZ),  
[www.drffz.de](http://www.drffz.de)