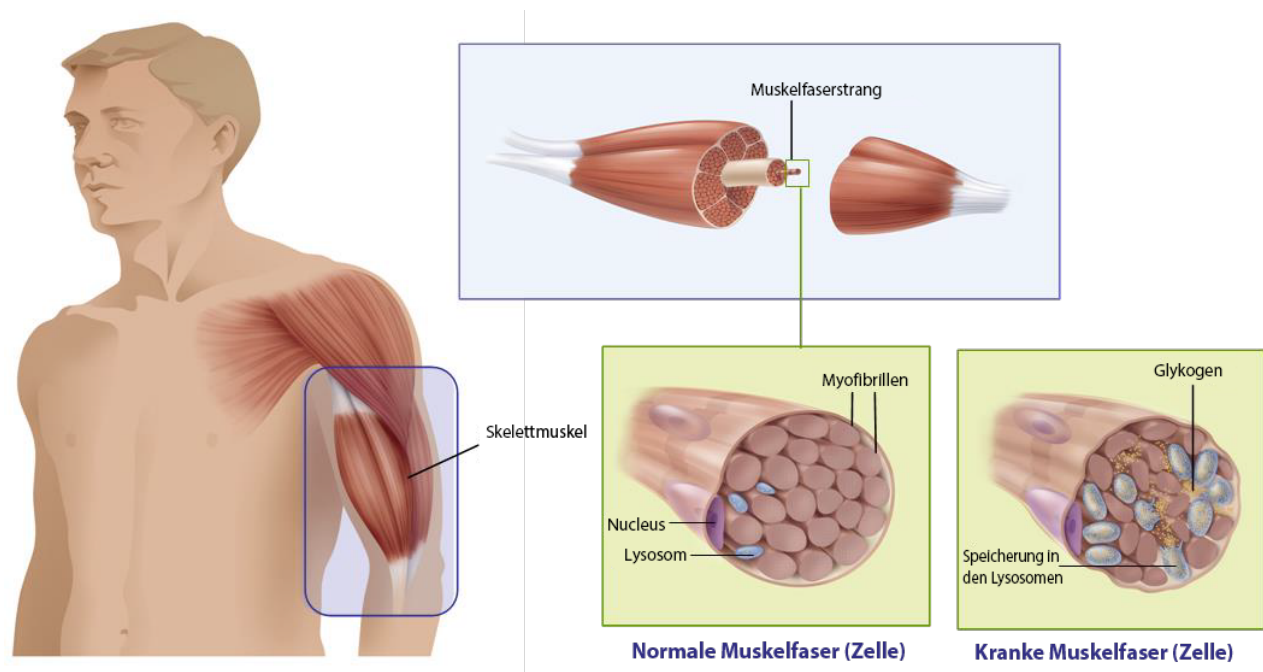




ANZEICHEN UND SYMPTOME VON MORBUS POMPE

Morbus Pompe ist eine seltene, fortschreitende Erbkrankheit, die von Eltern an ihre Kinder weitervererbt wird, wenn beide Eltern Träger des entsprechenden Gendefektes sind. Morbus Pompe wird durch einen Mangel an dem Enzym **saure alpha-Glukosidase (GAA)** oder auch **saure Maltase verursacht**. Dieses Enzym wird dazu benötigt, **Glykogen**, eine Zuckerform, die in Muskelzellen gespeichert wird, abzubauen. Wenn in den Muskelzellen zu viel Glykogen eingelagert wird, führt dies zu einer Schädigung der Zellen und damit zu einer Funktionsbeeinträchtigung der Muskeln. Da das Enzym alpha-Glukosidase in einem Zellbauteil namens **Lysosom** vorkommt, wird Morbus Pompe auch als **lysosomale Speicherkrankheit bezeichnet**. Da es sich bei dem Speichermaterial um Glykogen handelt, spricht man auch von einer Glykogenspeicherkrankheit. Morbus Pompe wird auch als **neuromuskuläre Erkrankung** bezeichnet, da die Krankheit die Muskelfunktion beeinträchtigt. Die Krankheit kann im Kindes-, Jugend-, oder Erwachsenenalter auftreten und wird dann entsprechend als infantile oder späte Verlaufsform bezeichnet. Diese Broschüre beschreibt den natürlichen Verlauf von Morbus Pompe, wenn die Krankheit nicht behandelt wird. Bitte beachten Sie, dass in den meisten Ländern der Welt eine Behandlung erhältlich ist, die das Fortschreiten von Morbus Pompe bei vielen Patienten verlangsamt oder stoppt. Diese Behandlung wird in den anderen Broschüren besprochen.



Die Muskelzellen oder -fasern sind zu Bündeln zusammengefasst. Jede Zelle besteht aus Bündeln von **Muskelfibrillen**. Das Glykogen lagert sich in einem bestimmten Teil der Muskelzelle ein, dem so genannten **Lysosom**. Das führt dazu, dass die Lysosomen anschwellen und so viel Platz beanspruchen, dass die Muskelzelle dadurch beschädigt wird. Das Glykogen kann auch aus den Zellen austreten und dadurch die Muskelzellen noch mehr schädigen.

Häufig gestellte Fragen:

F: In welcher Beziehung steht die Schwere des Krankheitsbildes zum Alter, in dem die ersten Symptome auftreten?

A: Bei allen Patienten mit Morbus Pompe ist der allgemeine Krankheitsverlauf gleich, insbesondere die zunehmende Einlagerung von Glykogen in das Muskelgewebe, wodurch die zunehmende Muskelschwäche verursacht wird. Das Verlaufsbild von Morbus Pompe stellt ein breites Spektrum dar, bei dem die am schwersten verlaufende infantile Form sich am einen Ende des Spektrums und die späte Verlaufsform am anderen Ende befindet. Die Schwere des Krankheitsbildes variiert in Bezug auf das Alter, in dem die Symptome auftreten, die Organbeteiligung, die Schwere der muskulären Beteiligung (Skelett-, Atem- und Herzmuskulatur) und das Fortschreiten der Erkrankung.

Mit dem Versuch, eine einheitliche Verlaufsbezeichnung herzustellen, wird Morbus Pompe in die folgenden Gruppen eingeteilt:

- Klassische infantile Verlaufsform
- Nicht-klassische infantile Verlaufsform
- Späte Verlaufsform

F: Was sind die Anzeichen und Symptome bei der klassischen und nicht-klassischen infantilen Verlaufsform von Morbus Pompe?

A: Klassische infantile Verlaufsform von Morbus Pompe: Hier ist der Krankheitsverlauf sehr schwer und lebensbedrohlich. Die Krankheit tritt in der Regel bereits in den ersten 6 Lebensmonaten in Erscheinung. Das deutlichste Symptom ist eine ausgeprägte Muskelschwäche (Myopathie). Babys mit Morbus Pompe haben einen schwachen Muskeltonus (Hypotonie), wirken schlaff (Englisch: „floppy babies“) und können ihren Kopf nicht aus eigener Kraft halten. Die motorische Entwicklung verläuft langsamer und es kann vorkommen, dass sie bereits erworbene motorische Fähigkeiten wieder verlieren. Es kann sein, dass sie nie sitzen, krabbeln oder stehen lernen. Die Muskelschwäche nimmt rasch zu. Das Atmen, Saugen und Schlucken wird zunehmend schwerer. Es vergrößern sich das Herz (Kardiomegalie), die Leber (Hepatomegalie) und die Zunge (Makroglossie). Bei den betroffenen Babys und Kleinkindern kann es zu einer unzureichenden Gewichtszunahme und einem verminderten Wachstum (Gedeihstörung) sowie zu Atemschwierigkeiten kommen. Die zunehmende Herzmuskelschwäche führt schließlich zu Herz- und Atemversagen. Ohne Behandlung führt diese Verlaufsform von Morbus Pompe meist innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod. Dies stellt die schwerste Verlaufsform der Erkrankung dar.

Die geistige Entwicklung hingegen scheint davon nicht betroffen zu sein.

Nicht-klassische infantile Verlaufsform von Morbus Pompe: Bei dieser Verlaufsform zeigen sich Symptome im Alter von ungefähr 1 Jahr durch eine verzögerte motorische Entwicklung (z. B. beim Drehen und Aufsetzen) und eine fortschreitende Muskelschwäche. Das Herz kann vergrößert sein (Kardiomegalie), was zu einem Herzversagen führen kann, ähnlich wie bei den am schwersten betroffenen Babys mit der infantilen Verlaufsform, wobei jedoch die Erkrankung meist nicht so schnell voranschreitet. Einige Kinder haben wenig oder gar keine Herzbeteiligung. Bei ihnen erweist sich die Muskelschwäche als erstes Krankheitszeichen. Die Muskelschwäche kann zu schweren Atemproblemen führen. Kinder mit dieser Verlaufsform erreichen ohne Behandlung nur das frühe Kindesalter.

F: Was sind die Krankheitsanzeichen und Symptome der späten Verlaufsform?

A: Die späte Verlaufsform von Morbus Pompe kann erst in der späteren Kindheit, im jugendlichen Alter oder im Erwachsenenalter in Erscheinung treten. Bei einigen Patienten treten bereits im ersten Lebensjahr Symptome auf. Die späte Verlaufsform verläuft in der Regel milder als die infantilen Verlaufsformen und eine Herzbeteiligung ist eher unwahrscheinlich. Die meisten Menschen mit der späten Verlaufsform haben eine fortschreitende Muskelschwäche, insbesondere in den Beinen und dem Rumpf sowie in der Atemmuskulatur.

Kinder mit Morbus Pompe haben bei sportlichen Aktivitäten häufig Schwierigkeiten, mit Gleichaltrigen mitzuhalten. Bei Erwachsenen kann sich nach körperlicher Betätigung oder beim Treppensteigen eine raschere Ermüdung oder starke Erschöpfung bemerkbar machen. Manche Patienten haben Schmerzen im unteren Rückenbereich. Die klassischen Symptome der infantilen Verlaufsform wie ein vergrößertes Herz oder eine vergrößerte Leber treten bei der späten Verlaufsform selten auf. Mit zunehmender Muskelschwäche benötigen viele Patienten einen Rollstuhl oder ein Beatmungsgerät.

Der wichtigste Muskel, den wir für die Atmung benötigen – das Zwerchfell – kann bei Morbus Pompe in seiner Funktion stark eingeschränkt sein. Das Zwerchfell sitzt unterhalb der Lungen und des Herzens und trennt den Brust- vom Bauchraum. Wenn das Zwerchfell schwächer wird, wird es schwieriger zu atmen, besonders während des Schlafs. Das kann zu morgendlichen Kopfschmerzen und Tagesmüdigkeit führen. In manchen Fällen zeigt sich die Zwerchfellschwäche noch bevor sich andere Muskelschwächen zeigen. In der Broschüre „Atemprobleme bei Morbus Pompe“ erfahren Sie mehr über Beatmungsgeräte.

Ein weiteres Anzeichen ist häufig eine Muskelschwäche in den Beinen oder den Hüften, die sich in einem schwankenden Gangbild oder einem „Watschelgang“ bemerkbar macht. Manche Patienten haben Muskelschmerzen oder sie stürzen häufig. Manche Babys lernen nicht zu krabbeln, zu stehen oder zu gehen oder sie erreichen andere Meilensteine der Entwicklung nicht. Wenn diese Kinder älter werden, kommt es häufig zu einer Verkrümmung der Wirbelsäule, d. h. zu einer Lordose (Hohlkreuz), einer Kyphose (Buckel) oder einer Skoliose (seitliche Verkrümmung), die bis ins Erwachsenenalter weiter zunimmt.

Man sollte nicht außer Acht lassen, dass das Tempo, mit dem die Krankheit voranschreitet individuell verschieden ist und dass manche Kinder oder Erwachsene mildere Symptome aufweisen als andere. Die Erwachsenenform von Morbus Pompe kann auch erst zwischen der zweiten und der sechsten Lebensdekade auftreten.

F: Ist Fatigue (Erschöpfungssyndrom) ein häufiges Symptom bei der späten Verlaufsform von Morbus Pompe?

A: Fatigue kommt bei erwachsenen Pompe-Patienten häufig vor und kann das Leben der Patienten schwer beeinträchtigen. Bis vor kurzem wurde dem Fatigue-Syndrom keine größere Bedeutung beigemessen und es wurde auch nicht strukturell untersucht. Fatigue kommt sowohl bei schwächer als auch bei stark betroffenen erwachsenen Pompe-Patienten häufig vor. Die „Fatigue Severity Scale (FSS)“ (Schwereskala der Fatigue) ist ein wertvolles Instrument zur Bewertung des Fatigue-Syndroms bei Pompe-Patienten. Die Schwereskala FSS soll dabei helfen, die Fatigue von einer klinischen Depression zu unterscheiden, da es in den beiden Fällen übereinstimmende Symptome gibt. Die FSS besteht aus einem kurzen Fragebogen, bei dem der Patient seinen Ermüdungszustand einschätzen und bewerten soll.

ANZEICHEN UND SYMPTOME VON MORBUS POMPE

Neben den Symptomen, die mit einer Schwäche der Skelett- und Atemmuskulatur zusammenhängen, können auch nicht-motorische Probleme wie das Fatigue-Syndrom das Leben der Patienten stark beeinflussen. Es ist schwierig, Fatigue exakt zu definieren, da es sich häufig um ein nicht-spezifisches subjektives Beschwerdebild handelt. Es gibt zwei Definitionsansätze: „extreme und anhaltende Müdigkeit, mentale oder körperliche Schwäche oder Erschöpfung oder beides“ und „Schwierigkeit, Aktivitäten aus eigenem Antrieb zu beginnen und durchzuführen“. Obwohl Fatigue bei vielen chronischen Erkrankungen ein häufiges Symptom ist, wurde ihr bei Morbus Pompe wenig Bedeutung beigemessen und es wurde nur selten davon berichtet.

Für eine bestmögliche Behandlung des Erschöpfungssyndroms ist es wichtig zu wissen, warum es bei Morbus Pompe auftritt. In einer vor kurzem durchgeführten Untersuchung wurde der Anteil der „zentralen“ und der „peripheren“ Komponenten des Erschöpfungssyndroms bei neurologischen Erkrankungen diskutiert. Bei Morbus Pompe scheint eine periphere Ursache, die aus der Muskelschwäche herrührt, am wahrscheinlichsten. In Bezug auf das Erschöpfungssyndrom bei Morbus Pompe ist die Schwäche der Atemmuskulatur besonders relevant. Eine Atemschwäche kann zu einem fragmentierten Schlaf führen, der wiederum zu Tagesmüdigkeit und Erschöpfung führen kann.

Bei erwachsenen Pompe-Patienten tritt das Erschöpfungssyndrom sehr häufig auf. Es ist sowohl bei leicht als auch bei schwer betroffenen Patienten vorhanden und hängt nicht von der Krankheitsdauer ab. Die FSS scheint ein nützliches Instrument zur Beurteilung des Erschöpfungssyndroms bei erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe zu sein. Es bedarf weiterer Forschung, um die pathophysiologischen Mechanismen aufzuklären und Ansatzpunkte für eine Behandlung der Fatigue zu identifizieren.

F: Sind Schmerzen und Fatigue Merkmale der späteren Verlaufsform von Morbus Pompe?

A: Obwohl Schmerzen und Fatigue keine spezifischen Merkmale von Morbus Pompe sind, können sie das Leben der Patienten stark beeinflussen. Der gemeinsam von IPA und der niederländischen Erasmus-Klinik entwickelte Fragebogen^{Ref2} zu Morbus Pompe zeigte, dass 76 % der teilnehmenden Pompe-Patienten vom Erschöpfungssyndrom betroffen sind und 46 % „oft“ oder „immer“ in einem oder mehreren Körperteilen unter Schmerzen leiden, besonders im oberen Armbereich und den Beinen.

Es wurde bislang noch nicht viel geforscht zum Thema Schmerzen bei Morbus Pompe, während die Fatigue bei Pompe-Patienten auf der Grundlage der FSS (Schwereskala des Erschöpfungssyndroms) bereits genauer untersucht wurde. Es zeigte sich, dass nicht nur schwer betroffene Patienten von Fatigue betroffen waren, sondern auch Patienten, die noch nicht stark betroffen sind und noch wenig andere Beschwerden haben. Daher ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass Fatigue ebenfalls ein früh auftretendes Symptom bei erwachsenen Pompe-Patienten ist.

Um die bestmögliche Behandlung des Fatigue-Syndroms herauszufinden, muss zunächst festgestellt werden, warum das ein so wichtiges Symptom bei Morbus Pompe ist. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung¹ wurde dargelegt, dass Fatigue bei Morbus Pompe vermutlich durch die Muskelschwäche verursacht wird, die zu einer stärkeren Ermüdung der Muskulatur führt. Pompe-Patienten leiden vermutlich jedoch auch unter einer allgemeineren Form der Erschöpfung, die von einem Feedback-Mechanismus des Gehirns ausgelöst sein könnte, der dazu dienen soll, eine physische Überanstrengung zu vermeiden. Da die Ursachen für Fatigue bei Morbus Pompe weitgehend unbekannt sind, bedarf es hier weiterer Forschung.

ANZEICHEN UND SYMPTOME VON MORBUS POMPE

In Bezug auf das Erschöpfungssyndrom bei Morbus Pompe ist die Schwäche der Atemmuskulatur besonders relevant. Eine Atemschwäche kann zu einem fragmentierten Schlaf führen, der wiederum zu Tagesmüdigkeit und Erschöpfung führen kann. Bei Patienten mit ausgeprägtem Erschöpfungssyndrom sollten daher sowohl ein Lungenfunktionstest im Sitzen und im Liegen durchgeführt werden, als auch ein Schlaflabor (Polysomnographie) um festzustellen, ob die Fatigue möglicherweise von einer nächtlichen Hypoventilation oder anderen Schlafstörungen verursacht wird.

F: Warum dauert es manchmal so lange, bis die richtige Diagnose gestellt wird?

A: Morbus Pompe ist sehr selten und tritt bei ungefähr 1 von 40.000 Menschen auf. Die infantile Verlaufsform wird häufig schneller erkannt, da die Symptome eindeutig sind und auf eine bestimmte Diagnose verweisen.

Das Erkennen von Morbus Pompe kann eine Herausforderung darstellen, da die Anzeichen und Symptome sehr unterschiedlich sein können und auch bei anderen Erkrankungen wie der Werdnig-Hoffmann-Krankheit, Polymyositis, Muskeldystrophie vom Typ Becker/Duchenne oder der Gliedergürtel-Muskeldystrophie auftreten. Bei älteren Kindern und Erwachsenen wird berichtet, dass es bis zu sieben Jahren dauerte, bis die richtige Diagnose gestellt wurde. Die Diagnose Morbus Pompe kann durch die Messung der Enzymaktivität der sauren alpha-Glukosidase bestätigt werden. Die Enzymaktivität kann heute sowohl in Trockenblutproben, gemischten Leukozyten und Lymphozyten genau gemessen werden.

F: Welche gesundheitlichen Probleme können bei Morbus Pompe auftreten?

A: Die durch Morbus Pompe verursachte fortschreitende Muskelschwäche und Atemstörungen können das Risiko für Atemwegsinfekte, Schlafapnoen (Aussetzen der Atmung während des Schlafs) und Schluckschwierigkeiten (Dysphagie) erhöhen. Außerdem kann es zu Skoliosen (Wirbelsäulenverkrümmungen), Kontrakturen (Muskelverkürzungen) und Schmerzen im unteren Rücken kommen. Weitere Informationen über die durch Morbus Pompe verursachten gesundheitlichen Probleme finden Sie im Kapitel „Allgemeine Gesundheitsfragen“.

F: Ist Morbus Pompe heilbar?

A: In manchen Ländern sind nun Enzymersatztherapien der ersten als auch der zweiten Generation erhältlich.

Auch andere Möglichkeiten, das Fortschreiten der Symptome zu verlangsamen oder die Krankheit zu heilen, werden derzeit wissenschaftlich untersucht. Weitere Informationen zu den jeweiligen Forschungsansätzen finden Sie in dem Kapitel „Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe und Gentherapie“. Es gibt auch unterstützende Therapien zur symptomatischen Behandlung, die Hilfe und Erleichterung bringen können und den Patienten helfen können, ein möglichst erfülltes Leben zu führen.

Ref. 1

Pompe disease diagnosis and management guideline

[Genetics in Medicine](#)

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: [Priya S. Kishnani, MD,¹](#) [Robert D. Steiner, MD \(Chair\),²](#) [Deeksha Bali, PhD,¹](#) [Kenneth Berger, MD,³](#) [Barry J. Byrne, MD, PhD,⁴](#) [Laura Case, PT, DPT,¹](#) [John F. Crowley, JD, MBA,⁵](#) [Steven Downs, MD,⁶](#) [R. Rodney Howell, MD,⁷](#) [Richard M. Kravitz, MD,¹](#) [Joanne Mackey, CPNA,¹](#) [Deborah Marsden, MBBS,⁸](#) [Anna Maria Martins, MD,⁹](#) [David S. Millington, PhD,¹](#) [Marc Nicolino, MD, PhD,¹⁰](#) [Gwen O'Grady, MA,¹](#) [Marc C. Patterson, MD, FRACP,¹¹](#) [David M. Rapoport, MD,¹²](#) [Alfred Slonim, MD,¹³](#) [Carolyn T. Spencer, MD,⁴](#) [Cynthia J. Tiff, MD, PhD,¹⁴](#) and [Michael S. Watson, PhD¹⁵](#)

Ref. 2

ANZEICHEN UND SYMPTOME VON MORBUS POMPE

Pompe disease in children and adults: natural course, disease severity and impact on daily life; Results from an international patient survey; Marloes Hagemans

Hier erhalten Sie weitere Informationen: Siehe Abschnitt „Weitere Informationen“

Diese Broschüre hat zum Ziel, allgemeine Informationen zum Thema zur Verfügung zu stellen. Die Veröffentlichung ist ein Service der International Pompe Association, und es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die International Pompe Association keinesfalls medizinische oder andere professionelle Dienstleistungen erbringt. Die Medizin ist eine Wissenschaft, die ständigen Veränderungen unterworfen ist. Bedingt durch Fehler und Änderungen in der Behandlung kann keine Gewähr für die vollständige Exaktheit einer solch komplexen Materie übernommen werden. Es ist unabdingbar, diese Informationen von anderen Quellen, insbesondere dem behandelnden Arzt, bestätigen zu lassen.