

6/2024 Dezember

C 14117

päid

Praktische Pädiatrie



omnimed
www.omnimedonline.de

Heterozygote Träger der Glykogenspeicherkrankheit Typ 5 (McArdle-Krankheit) können vom Zehenspitzenengang betroffen sein

Anna Emelina¹, Wolfgang Höppner², David Pomarino³

Zusammenfassung

Dem Symptom des Zehenspitzenengangs liegen verschiedene Ursachen zugrunde. Bei einem Großteil der Kinder bildet sich die Gangstörung nach zirka einem halben Jahr spontan zurück, diese Form bezeichnet man als idiopathisch. Wenn die Ganganomalie persistiert, sollte eine weitere neurologische und orthopädische Diagnostik erfolgen, um Muskelerkrankungen und neurologische Grunderkrankungen zu evaluieren. Eine Ursache für diese als nicht-idiopathische Form des Zehenspitzenengangs bezeichnete Gangstörung ist der Morbus (M.) McArdle, eine erbliche Glykogenspeichererkrankung. Am Beispiel dieser genetisch bedingten Stoffwechselstörung der Muskelzellen wird die Bedeutung der genetischen Testung betroffener Kinder auf neuromuskuläre Erkrankungen im Rahmen der Diagnostik und Therapie des Zehenspitzenengangs erläutert und die Zusammenhänge von Genvarianten und diesem Symptom anhand einer eigenen Studie beleuchtet. Weitere Studien müssen zeigen, ob aufgrund genetischer Daten der betroffenen Patienten therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können und sich so neue Therapieansätze ergeben.

Schlüsselwörter

Glykogenspeichererkrankung, M. McArdle, Zehenspitzenengang.

Summary

The symptom of toe walking has various underlying causes. In the majority of children, the gait disorder regresses spontaneously after about six months; this form is referred to as idiopathic. If the gait abnormality persists, further neurological and orthopedic diagnostics should be carried out to evaluate muscle disorders and underlying neurological diseases. McArdle's disease, a hereditary glycogen storage disorder, is one cause of this gait disorder, which is referred to as a non-idiopathic form of toe walking. Using this genetic metabolic disorder of muscle cells as an example, the importance of genetic testing of affected children for neuromuscular diseases in the diagnosis and treatment of toe walking is explained and the correlation between gene variants and this symptom is examined on the basis of an own study. Further studies must show whether therapeutic consequences can be derived from the genetic data of affected patients and whether this will lead to new therapeutic approaches.

Keywords

Glycogen storage disease, McArdle's disease, toe walking.

Einleitung

Zehenspitzenengang

Dieser hat verschiedene Ursachen, die von idiopathischen oder gewohnheitsmäßigen Gründen bis hin zu einer zugrundeliegenden neuromuskulären Erkrankung reichen. Die am häufigsten beobachtete Form des Zehenspitzenengangs (ZSG, engl. »toe walking« [TW]) ist das idiopathische Zehengehen (engl. »idiopathic toe walking« [ITW]) – eine Ausschlussdiagnose. ITW tritt bei etwa 5 % der Kinder nach ihrem 2. Geburtstag auf und ist ein häufiges Problem in der Kinderorthopädie. In etwa 70 % dieser Fälle kommt es innerhalb von 6 Monaten nach Auftreten des ITW zu einer Spontanremission. Wenn der Zehenspitzenengang persistiert, kann man vom Vorliegen einer nicht-idiopathischen Form des Zehengangs (n-ITW) ausgehen. Beim n-ITW sind die Ursachen für die Gangabweichung neurologisch oder myogen bedingt. Differenzialdiagnosen wie zum Beispiel infantile Zerebralparese, Muskeldystrophie, spinale Amyotrophie und hereditäre motorsensorische Neuropathie sowie seltene metabolische Störungen der Muskulatur müssen in Betracht gezogen werden (1). In unserer klinischen ITW-Sprechstunde untersuchen wir Kinder mit n-ITW auf eine genetische Form des Zehenspitzenengangs mittels »Next Generation Sequencing« auf Genvarianten in 49 Genen. Dieses sind Gene, bei denen Genvarianten zu neuromuskulären Erkrankungen führen können, bei denen

¹ Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Bioglobe GmbH, Hamburg

³ Pomarino, Praxis für Ganganomalien, Hamburg

Tabelle 1

Patienten und Methoden

Informierte Zustimmung

- Die Eltern der Patienten haben nach ausführlicher Beratung in die geplante genetische Diagnostik eingewilligt
- Für die Mitteilung der Ergebnisse wurde der Familie ein Beratungsgespräch mit einem Genetikspezialisten angeboten

Anamnese der Patienten

- Dauer der Schwangerschaft und Art der Entbindung
- Geburtsgewicht und Größe
- Beginn des Gehens (»Onset of walking« [OoW])
- Sprachentwicklung (Verzögerung, Dysphasie)
- Alter bei Beginn des Zehenspitzenengangs (ZSG)

Familienanamnese

- Auftreten von ZSG bei Verwandten
- Muskelkrankheiten in der Familie
- Neurologische Erkrankungen in der Familie

Diagnose von ZSG

- Visuelle Ganganalyse
- Dorsalflexion des oberen Sprunggelenks
- Fähigkeit, auf den Fersen zu balancieren
- Lateralität des ZSG
- Untersuchung auf: Muskelatrophie, Hypertrophie des Wadenmuskels
- Femorale Anteversion durch Hüftinnen- und -außenrotation und tibiale Torsion durch den femoralen Fußwinkel in Rückenlage des Patienten
- Neurologie: Gefühl, Kraft, Sehnenreflexe, Babinski-Reflex, Tremor, Tonus, Klonus, Gower-Test

Diagnose McArdle-Krankheit

- Anamnese bei Belastungsunverträglichkeit
- Muskelschwäche oder -krämpfe
- Muskelatrophie und Hypertrophie
- Kreatin-Kinase- und Myoglobinspiegel im Blut
- Familienanamnese: Muskelschmerzen, Krämpfe oder Steifheit der Muskulatur

Next-Generation-Sequenzierung

- Ion Torrent™ Ion S5 PGM Next-Generation-Plattform (Thermo Fisher Scientific)
- Standardprotokoll für die Systembereitstellung
- Genpanel-Design mit dem Online-Tool AmpliSeq Designer (Thermo Fisher Scientific, <https://www.ampliseq.com/>)
- Analyse: GeneMarker (SoftGenetics, State College, USA); Datenanalyse mit dem NextSeq-Tool (SeqPilot, JSI)

ein Zusammenhang mit dem Zehenspitzenengang aufgrund der klinischen Symptome der Patienten vermutet wird.

McArdle-Krankheit

Die McArdle-Krankheit (auch bekannt als Glykogenspeicherkrankheit Typ V [GSDV]) ist eine Erbkrankheit, die durch die

Unfähigkeit zum Abbau von Glykogen in Muskelzellen gekennzeichnet ist. Ein mangelnder Glykogenabbau führt typischerweise zu Müdigkeit, Muskelschmerzen und Krämpfen in den ersten Minuten der Belastung (Belastungsintoleranz). Diese Symptome werden bei den Betroffenen durch körperliche Anstrengung ausgelöst und die Beschwerden werden in der Regel durch Ruhe gemildert.

Tabelle 2

Im PYGM-Gen gefundene Varianten								
Patient ID	Alter	Geschlecht	Beginn des Zehengehens seit	PYGM-Variante c.HGVS	PYGM-Variante p.HGVS	Häufigkeit	ACMG-Klassifikation	Kommentare
1	16	m	»Onset of walking« (OoW)	c.645G>A	(p.Lys215=)	$f = 0.00458$	Pathogen	Publizierte Compound-Heterozygote bei 3 nicht verwandten McArdle-Patienten
2	8	m	OoW					
3	3	m	OoW					
4	6	m	OoW	c.660G>A	(p.Gln220=)	$f = 0.00209$	Pathogen	Die Variante aktiviert eine kryptische 3'-Spleißstelle
5	12	m	OoW					
6	3	m	OoW					
7	4	w	OoW	c.1094C>T	(p.Ala-365Val)	$f = 0,000711$	Pathogen	Veröffentlicht »compound« heterozygot bei 1 McArdle-Patient
8	8	m	?	c.1272C>G	(p.Asp424Glu)	$f = 0,00000422$	Wahrscheinlich pathogen	8/19 In-Silico-Algorithmen sagen pathologisch
9	7	m	OoW	c.1315C>T	(p.Arg439Cys)	$f = 0,0000169$	Pathogen	17/19 In-Silico-Algorithmen sagen »pathogen«
10	10	m	OoW	c.1354G>A	(p.Ala-452Thr)	$f = 0.00000442$	Pathogen	12/17 In-Silico-Algorithmen sagen »pathogen«
11	6	m	OoW					
12	4	m	3 Jahre	c.1537A>G	(p.Ile513Val)	$f = 0.00302$	Wahrscheinlich pathogen	12/17 In-silico-Algorithmen sagen »pathogen« voraus
13	9	m	OoW					
14	3	w	15 Monate					
15	2	m	OoW	c.1970-6C>T	nicht kodierend	keine Information	Variante von unklarer Signifikanz (VUS)	Keine Spleißvariante, Position ist nicht hoch konserviert
16	9	m	OoW	c.2446C>T	(p.Arg816Cys)	$f = 0,0000477$	Pathogen	19/19 In-Silico-Algorithmen sagen »pathogen«

Wenn sich die Betroffenen nach einer kurzen Belastung ausruhen und abwarten, bis der Schmerz nachlässt, können sie diese wieder aufnehmen (ein charakteristisches Phänomen, das bekannt ist als »Second-Wind«). Längeres oder intensives Training verursacht jedoch Muskelschäden (Rhabdomyolyse) bei 50 % der Menschen mit GSDV. Begleitet wird dies durch eine Freisetzung von Myoglobin und Kreatinkinase, welche

durch die Nieren gefiltert und in den Urin abgegeben werden (Myoglobinurie).

Erhöhte Werte können sowohl im Blut als auch im Urin nachweisbar sein. Die Trümmer des geschädigten Muskelgewebes können die Nieren schädigen und schließlich zu einem lebensbedrohlichen Nierenversagen führen.

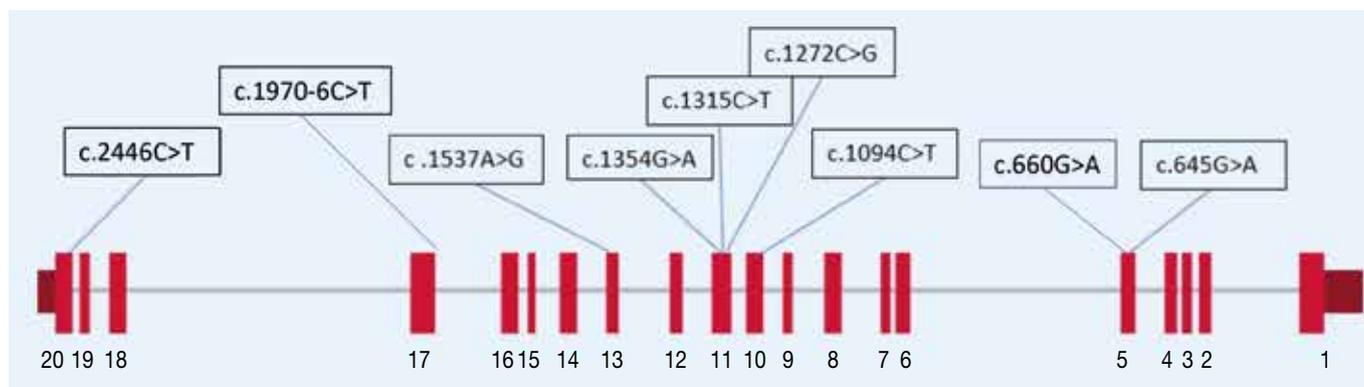


Abb.: Struktur des PYGM-Gens und Lokalisierung der entdeckten Varianten. Acht der Varianten, die bei unseren Zehenspitzenengang-Patienten gefunden wurden, verteilen sich auf 5 Exons. Eine Variante befindet sich in einem Intron, führt aber nicht zu einem Spleiß-Effekt. Keine der Varianten befindet sich innerhalb einer funktionellen Domäne des Proteins

Ergebnisse von Gentests bei Patienten mit Zehenspitzenengang

Im Anschluss an die Ganganomalie-Sprechstunde in unserer Physiotherapiepraxis wurden Kinder mit der Diagnose Zehenspitzenengang regelmäßig zu einer interdisziplinären Sprechstunde bei Kinderneurologen und/oder Kinderorthopäden überwiesen, um diagnostische Hinweise zu erhalten, ob es sich um einen idiopathischen oder nicht-idiopathischen Zehenspitzenengang handelt. Um das Vorliegen einer Erbkrankheit zu überprüfen, wurden neben der Familienanamnese auch klinische Untersuchungen durchgeführt. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen wird nach einer genetischen Beratung der Familie eine molekulargenetische Diagnose für ein 49 Gene umfassendes Genpanel angefordert. Das Panel hilft bei der Analyse von Genen, die bei Vorliegen von pathogenen Mutationen eine erbliche Myoneuropathie verursachen können.

In diesem Bericht fassen wir die Testergebnisse von Patienten zusammen, bei denen eine heterozygote Variante im PYGM-Gen nachgewiesen wurde. PYGM-Varianten, die in den Genbanken als häufige, nicht-funktionelle Polymorphismen aufgeführt sind, werden hierbei nicht berichtet. Bei 16 Patienten wurde eine heterozygote Abweichung von der Referenzsequenz festgestellt.

Die Auswirkungen der genetischen Varianten wurden auf der Grundlage einer Durchsicht der wissenschaftlichen Literatur und der einschlägigen Datenbanken sowie mit Hilfe von In-silico-Algorithmen ermittelt um festzustellen, welche Auswirkungen die Varianten haben könnten. Die Bewertung erfolgte in Übereinstimmung mit den Richtlinien des »American College of Medical Genetics« (ACMG). Dabei wird eine Einteilung in 5 Stufen empfohlen: benigne – wahrscheinlich benigne – Variante von unklarer Signifikanz – wahrscheinlich pathogen – pathogen. Wie in Tabelle 2 dargestellt, wurden bei den 16 Patienten 9 verschiedene Mutationen im PYGM nachgewiesen. Eine Mutation kommt bei 2 nicht verwandten Patienten und 2 Mutationen bei 4 nicht verwandten Patienten vor.

Die Varianten c.645G>A und c.660G>A sind stille Mutationen und haben als solche keine pathologischen Auswirkungen. In einer Publikation von Santalla (2) wird die Variante 645G>A jedoch bei 3 Patienten als eine von 2 Mutationen in einer »compound« heterozygoten Konstellation beschrieben und muss daher als pathogen eingestuft werden. Für die Variante c.660G>A legt eine In-silico-Berechnung nahe, dass sie zu einer kryptischen 3'-Spleißstelle und damit zu einer signifikanten Veränderung der Proteinstruktur führt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sie eine pathogene Wirkung hat.

Die Variante c.1094C>T wurde 2018 (2) als Ursache der McArdle-Krankheit in einer »compound« heterozygoten Konstellation veröffentlicht. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sie pathogen ist.

Die Varianten c.1272C>G, c.1315C>T, c.1354G>A und c.2446C>T können als pathogen eingestuft werden, da die meisten In-silico-Simulationen vorhersagen, dass die Wirkung wahrscheinlich »schädlich« ist und außerdem die Häufigkeit in der Population sehr gering ist.

Die Variante c.1970-6>T liegt in einem Intron und führt nach den In-silico-Vorhersagen nicht zu einem Spleiß-Effekt. Andere Vorhersagetools können nicht angewendet werden und es gibt keine Veröffentlichungen oder Einträge in klinischen Datenbanken, die einen klinischen Effekt belegen. Die Variante wird daher als Variante mit unklarer Signifikanz eingestuft. Die Varianten c.1272C>G und c.1537A>G können nur bedingt als pathogen bezeichnet werden, da nur die Hälfte der verfügbaren In-silico-Algorithmen sie als »pathogen« einstufen. Die daraus resultierende offizielle Klassifizierung lautet »wahrscheinlich pathogen«.

Pes cavus ist ein häufiges Merkmal bei Patienten mit Zehenspitzenengang, das bei 11 unserer 16 Patienten diagnostiziert wurde (Tab. 3). Muskelschmerzen und Muskelermüdung sind Symptome, die bei fast 20% der heterozygoten Träger von McArdle-Mutationen beschrieben wurden (3). Die Sym-

Tabelle 3

Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und PYGM-Genvarianten

Symptom	c.645G>A	c.660G>A	c.1094C>T	c.1272C>G	c.1315C>T	c.1354G>A	c.1537A>G	c.1970-6C>T	c.2446C>T	Total
Pes cavus	0/2	4/4	1/1	-	0/1	1/1	4/4	1/1	0/1	11/16
Muskelschmerzen	0/2	2/4	1/1	-	0/1	1/1	2/4	1/1	1/1	8/16
Muskelermüdung	1/2	2/4	0/1	-	0/1	0/1	1/4	0/1	1/1	4/16
Muskelkrämpfe	0/2	0/4	0/1	-	0/1	0/1	1/4	0/1	0/1	1/16

ptome sind jedoch milder als bei homozygoten oder »compound« heterozygoten Betroffenen. Der Anteil scheint hierbei etwas größer zu sein (25–50 %). Das »Second-Wind-Phänomen« ist bei heterozygoten Genträgern nicht zu erwarten und erhöhte Serum-Ammoniak- und Harnsäurespiegel sowie Myoglobulinurie konnten wir nicht nachweisen, was sich mit den Beobachtungen von *Núñez-Manchón* (3) deckt.

Diskussion

Bei 5 % aller Kinder tritt der Zehenspitzenengang für kurze Zeit auf, wenn sie das Laufen lernen und für eine kurze Zeit danach. In 70 % der Fälle kommt es innerhalb weniger Monate zu einer Spontanremission. Diese Fälle werden gemeinhin als idiopathisch oder habituell bezeichnet. Wenn der Zehenspitzenengang bestehen bleibt, sollte er nicht als idiopathisch bezeichnet werden. Dies kommt bei bis zu 1,5 % aller Kinder vor. Seit langem wird spekuliert, dass das Fortbestehen des ZSG in diesen nicht idiopathischen ZSG-Fällen mit zugrunde liegenden genetischen Bedingungen zusammenhängen könnte. Die Beweise dafür beruhen weitgehend auf der Beobachtung familiärer Häufungen und syndromaler Erscheinungsformen der Gangstörung. Hereditäre Myopathien oder Neuropathien könnten als Auslöser für das Zehenlaufen fungieren. Bei der Untersuchung unserer Fälle mit einem Panel von 49 myopathischen und neuropathischen Genen fiel uns auf, dass im PYGM-Gen immer wieder heterozygote Varianten gefunden werden. Mutationen in diesem Gen können die metabolische Muskel-McArdle-Krankheit verursachen. Bei den heterozygoten Genträgern ist normalerweise nicht zu erwarten, dass sie die autosomal rezessiv vererbte McArdle-Krankheit manifestieren. In der Literatur wurde jedoch über leichte Symptome wie Muskelschmerzen und Muskelermüdung bei heterozygoten Genträgern berichtet. In unserer Ko-

horte von 16 Zehenspitzengängern haben wir 9 verschiedene PYGM-Varianten entdeckt. Drei Varianten wurden bei mehreren nicht verwandten Patienten gefunden. Die übrigen Varianten wurden jeweils nur einmal bei einem Patienten nachgewiesen. Die funktionelle Auswirkung der gefundenen Varianten wurde anhand der ACMG-Kriterien bewertet, zu denen Parameter wie der eindeutige Nachweis der Varianten bei klinisch betroffenen Patienten, die Veröffentlichung von Funktionsstudien, die Vorhersagen von In-silico-Algorithmen und die Häufigkeit der Varianten in der Bevölkerung gehören. Bei 9 der bei unseren Patienten entdeckten PYGM-Varianten konnten 6 als pathogen eingestuft werden, 2 als wahrscheinlich pathogen. Für eine Variante konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden, sodass diese Variante als Variante mit unklarer Signifikanz eingestuft wurde.

Soweit wir wissen, ist dies die erste Studie, in der mehrere Patienten mit Zehenspitzenengang eine Heterozygotie für pathogene oder wahrscheinlich pathogene PYGM-Mutationen und milde Symptome der metabolischen Muskelerkrankung McArdle aufweisen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung stehen im Einklang mit kürzlich veröffentlichten Beobachtungen bei heterozygoten Familienmitgliedern von Patienten mit Morbus McArdle. Wir sollten erwähnen, dass einige der Patienten in unserer Kohorte heterozygote Varianten in anderen Genen unseres Genpanels aufwiesen. Die Anzahl der Patienten in dieser Studie war jedoch zu gering, um daraus resultierende kombinierte genetische Effekte zu untersuchen. Eine größere Studie, die sich mit diesen Fragen befasst, ist in Arbeit. Sie kommt zu dem Schluss, dass genetische Bedingungen zur Entwicklung des Zehenspitzengehens beitragen können. Offenbar kann schon eine leichte genetische Schwächung der Muskeln zu Veränderungen des Gangbilds führen. Zukünftige Studien müssen zeigen, wie der Pathomechanismus für die PYGM-Varianten erklärt werden kann und ob es

neue therapeutische Ansätze gibt, die auf der Grundlage dieser Forschung entwickelt werden können.

Literatur

1. Pomarino D, Martin S, Pomarino A, Morigeau S, Biskup S (2018): Mc-Ardle's disease: A differential diagnosis of idiopathic toe walking. *J Orthop* 15 (2), 685–689
2. Santalla A, Nogales-Gadea G, Encinar AB, Vieitez I, González-Quintana A, Serrano-Lorenzo P, Consuegra IG, Asensio S, Ballester-Lopez A, Pintos-Morell G, Coll-Cantí J, Pareja-Galeano H, Díez-Bermejo J, Pérez M, Andreu AL, Pinós T, Arenas J, Martín MA, Lucia A (2017): Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update. *BMC Genomics* 18 (Suppl 8), 819
3. Núñez-Manchón J, Ballester-Lopez A, Koehorst E, Linares-Pardo I, Coenen D, Ara I, Rodríguez-Lopez C, Ramos-Fransi A, Martínez-Piñero A, Lucente G, Almendrote M, Coll-Cantí J, Pintos-Morell G, Santos-Lozano A, Arenas J, Martín MA, de Castro M, Lucia A, Santalla A, Nogales-Gadea G (2018): Manifesting heterozygotes in McArdle disease: a myth or a reality-role of statins. *J Inher Metab Dis* 41 (6), 1027–1035

Anschrift für die Verfasser:

*David Pomarino
Praxis für Ganganomalien
Rothenbaumchaussee 114
20149 Hamburg
E-Mail praxis@pomarino.de*