



## **Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen**

Gründungssymposium vom 29. November – 1. Dezember 2017, Wartburg, Eisenach

Abbildung entfernt

### **Fall 1: junger Mann mit frühkindlichem Erkrankungsbeginn und progressiver Multisystembeteiligung inkl. Optikusatrophie und T2-Hyperintensitäten im Bereich des Ncl. subthalamicus (Gelöst)**

**Präsentierende:** Bender, Hayer (Tübingen)

**Moderator:** Christos Ganos

**Chronist:** Bettina Balint

#### **Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:**

- Bestand eine vertikale Blickparese oder neonataler Ikterus (würde an NPC denken lassen)?  
-> Nein
- Hatten Geschwister ähnliche Symptome?  
-> Unklar, Geschwister nicht von den präsentierenden Kollegen gesehen
- War die Optikusatrophie demyelinisierend / axonal? Bestand sicher keine Retinitis pigmentosa (Optikusatrophy wird als differentialdiagnostisches wichtiges Symptom eingeordnet, da sie früh im Verlauf auftrat)  
-> Unklar

#### **Diskussion:**

Zusammenfassend handelt es sich um einen 21jährigen Sohn konsanguiner Eltern, dessen komplexes und progredientes Syndrom in früher Kindheit begann und v.a. aus Optikusatrophie, okulomotorischer Apraxie (insb. horizontale Sakkaden), kognitiven Einbußen, Chorea und Dystonie, Pyramidenbahnbeteiligung mit Spastik, zerebellärer Ataxie, distaler Muskelatrophie und Pes cavus bestand. In der diagnostischen Abklärung fielen insbesondere T2-Hyperintensitäten am Übergang von Thalamus zum Mittelhirn (Ncl. subthalamicus) auf, sowie einmalig eine leichte Laktaterhöhung.

#### **Überlegungen zum Untersuchungsbefund auf Video:**

- Tonusverlust beim Laufen erinnert an die head drops bei Neuroakanthozytose
- fraglich wie viel zerebelläre Ataxie sichtbar, zu diesem Zeitpunkt kein breitbasiger, sondern v.a. ein hyperkinetischer Gang mit Chorea und Dystonia (-> Wichtigkeit von Verlaufsdokumentationen wird hervorgehoben, um später ev. überlagerte Symptome nachvollziehen zu können)

#### **Differentialdiagnosen:**

##### 1. Mitochondrial / Leigh Syndrom

Das „bunte Bild“ mit Beteiligung verschiedener Systeme, die Laktaterhöhung und das MRT würden am ehesten mit einer Mitochondriopathie / Leigh Syndrom übereinstimmen. Hinsichtlich der Familienanamnese kommen autosomal rezessive Formen in Frage, aber auch die typische maternale Transmission ist nicht ausgeschlossen. Das MRT stellt zwar nicht das klassische Bild bei Leigh Syndrom dar, aber Prof. Lang meinte, er hätte so etwas mit SURF1 Mutationen gesehen (unklar ob spezifisch).

**Empfehlungen:**

- Muskelbiopsie insbesondere, um zu bestimmen welcher Komplex (v.a. I, IV) betroffen ist.
- Genetische Paneldiagnostik (von manchen favorisiert als Methode der 1. Wahl da weniger invasiv, umgekehrt, bei ca. 75 monogenen Formen von Leigh Syndrom könnte eine Einengung bzgl. des betroffenen Komplexes vorteilhaft sein)
- Insbesondere Formen mit Therapieimplikationen berücksichtigen (Coenzyme Q10 deficiency (PDSS2), Ethylmalonic encephalopathy (ETHE1), Biotin/thiamine-responsive basal ganglia disease (SLC19A3), TPK deficiency (TPK1), Thiamine Biotinidase deficiency (BTD), Pyruvate dehydrogenase deficiency (PDHA1))

Dies war ein gelöster Fall - "adult onset Leigh Syndrom".

**Sonstiges:**

Nach der eigentlichen Diskussion wurde kritisiert, dass man sich zu schnell auf Leigh Syndrom "eingeschossen" hätte, und peroxismale Erkrankungen, insbesondere M.Refsom, nicht diskutiert worden wären

## Fall 2 Spastisch-ataktische Gangstörung mit Myoklonien und frontal-exekutivem Syndrom bei schwerer Leukencephalopathie

**Präsentierende:** Christos Ganos

**Moderator:** Gillesen

**Chronist:** Matthis Synofzik

### Fragen aus dem Panel / von Teilnehmern:

#### 1. Neuroradiologische Einschätzung der Leukencephalopathie?

-> Massive, fleckig konfluierende, weitgehend symmetrische Leukencephalopathie:

- supratentoriell insbesondere frontoparietal
- massive Thalamus- und Hirnstammteiligung und zentral zerebellär

➤ Einige fleckige Blutungsresiduen

➔ vereinbar mit Cathepsin A- related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL)

#### 2. Klinische Testung von stimulus-sensitiven Myoklonien?

-> darf nicht bei gestrecktem oder anderweitig angespannten Arm erfolgen, sondern bei entspanntem, auf die eigenen Beine abgelegtem Arm

#### 3. Art der Nierenbeteiligung und des Materials der Materialspeicherung im Myokard?

➔ unklar, weitere elaborierte Bildgebung durchführen, ggf. Nieren-Biopsie erwägen

#### 4. Ursache und genaue Größe der Splenomegalie?

➔ unklar, weitere bildgebende Diagnostik

### Diskussion:

Zusammenfassend handelt es sich fñhrend um eine spastisch-ataktische Gangstörung mit Myoklonien und frontal-exekutivem Syndrom bei schwerer Leukencephalopathie, mit zudem Splenomegalie, Niereninsuffizienz und Einspeicherung unklaren Materials im Myokard. Schlüssel zur Diagnosefindung ist die Klärung (1) der Leukencephalopathie und möglicherweise auch (2) der Splenomegalie, Nieren- und Herzbeteiligung.

**Empfehlung zur klinischen Untersuchung:** stimulus-sensitive Myoklonien bei *entspanntem* Arm

### Differentialdiagnosen:

1. Genetische vaskuläre Leukencephalopathien, v.a. CARASAL
2. Nukleär oder mtDNA-kodierte *mitochondriale* Leukencephalopathien, insbesondere da mehrere weitere (jedoch unspezifische) „mitochondriale“ Symptome (Katarakt, Neuropathie, Taubheit, Fußdeformität, Myoklonien)
3. Mukopolysaccharidosen
4. Morbus Alexander (Gen: GFAP)
5. Hypomyelinisierungsstörung:  
(z.B. Fukosidose, Hypomyelinisierung mit Cataracta\*)

## **Empfehlungen:**

1. Erweiterte Schnittbildgebung Niere, Milz, Leber, Herz mit o.g. Fragestellungen; ggf Biospie eines vielversprechenden Organteils
2. Genetik auf CARASAL (CTSA gene) und GFAP, nach Möglichkeit nicht als Einzelgene sondern als Teil eines großen Panels/WES *kombiniert mit anderen (i) vaskulären und (ii) mitochondrialen Leukencephalopathie-Genen*
3. Bestimmung Cholestanol
4. MPS Diagnostik

⇒ ***POST IT ON THE DASNE PLATFORM AS SOON AS IT IS SOLVED*** ☺

## **Fall 3 Bewegungsstörung bei männl. Zwillingen**

**Präsentierender:** Holger Lerche

**Moderator:** Norbert Brüggemann

**Chronist:** Thomas Klopstock

### **Fall**

41-jährige eineiige Zwillinge, seit der frühen Kindheit Episoden mit schmerzloser Versteifung einer oder mehrerer Extremitäten, getriggert durch längere Anstrengung; Gangbild dystonospastisch, zunehmend bei längerem Gehen

### **Fragen aus dem Panel / von Teilnehmern:**

- Pyramidenbahnbeteiligung?

-> Ja

- Familienanamnese?

-> ansonsten negativ

- geistige Beeinträchtigung?

-> mild

### **Bemerkungen aus dem Panel / von Teilnehmern:**

- Gangbild vorwiegend dyston auf dem Video, jedoch spastische Komponente nachvollziehbar, zumal bei vorhandenen PBZ

- DOPA-responsive Dystonie kann ähnlich aussehen

### **Diskussion:**

Belastungsabhängigkeit mit Zunahme des dystonen Gangbildes über 30 min. hier entscheidend für die Diagnose PED. Ganz selten kann diese mit einer spastischen Komponente i.S. einer HSP assoziiert sein, ist aber in der Regel nicht der Fall (bisher nur wenige betroffene aus insgesamt zwei Familien bekannt mit dieser Symptom-Kombination).

Abgrenzung zur PKD: hier nur kurz anhaltende Hyper/Dyskinesien, die durch eine kurze körperliche Anstrengung oder Initialbewegungen aus der Ruhe heraus getriggert werden.

## **Fall 4 Junge Frau mit proximal betonter Tetraparese (Gelöst)**

**Präsentierende:** Gilbert Wunderlich

**Moderator:** Ludger Schöls

**Chronist:** Harald Prüß

### **Darstellung des Falles:**

Zusammenfassend handelt es sich bei der 32-jährigen Patientin um eine seit dem Jugendalter bestehende Muskelschwäche, die die letzten 8 Jahre allenfalls minimal zugenommen hat. Führend ist eine proximale Tetraparese ohne bulbäre oder Hirnnerven-Beteiligung und ohne sensibles Defizit. Die CK ist mit bis zu 6000 U/l deutlich erhöht, das EMG myopathisch. Auffallend ist eine eingeschränkte körperliche Dauerbelastbarkeit, nach stärkerer Belastung besteht muskelkater-artiger leichter Schmerz. Es besteht eine leichte Wadenhypertrophie, keine Atrophien. In der 2008 durchgeführten Muskelbiopsie zeigten sich eine Fasertypendysproportion und ein schwach exprimiertes Alpha-Dystroglykan.

### **Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:**

- Bestanden Zeichen einer Myotonie?

-> Nein

- Könnte bei unauffälligem Muskel-MRT der falsche Muskel gewählt worden sein?

-> Übrige Extremitätenmuskeln wurden ebenfalls untersucht und waren MT-tomografisch unauffällig

- Hinweis: vermindertes alpha-Dystroglykan wurde hier als nicht pathologisch gewertet, kann aber für spezifische Myopathien ein Hinweis sein

- Eine Deletion im Dystrophin-Gen ist im whole-exome-Sequenzierung nicht sichtbar, daher gezielte Testung für Dystrophien noch empfohlen

-> war bereits erfolgt: negativ

### **Differentialdiagnosen:**

1. Nach Verlauf und klinischer Phänomenologie wurde insbesondere eine Gliedergürteldystrophie erwogen, allerdings waren die häufigsten Mutationen in der Panel-Analyse negativ (LGMD2A, LGMD2I, etc.).

2. Kongenitale Myopathie (late-onset)

3. andere Muskeldystrophie (Dystrophinmutation bereits negativ)

### **Diskussion:**

Besonderheit: Fall wurde als gelöster Fall präsentiert:

Das WES hatte eine compound heterozygote GMPPB-Mutation ergeben, damit ursächlich für LGMD2T. Mutter (SC1339G/C) und Bruder (SC1263G/C) wurden getestet, der Vater war nicht testbar. LGMD2T-Mutationen können auch für kongenitale myasthene Syndrome

verantwortlich sein. Bei der Patientin fand sich im EMG ein Dekrement, eine Therapie mit 3-4 x 30-60 mg Pyridostigmin hatte zu einer deutlichen Besserung geführt.

Laut Präsentierendem wird die Diagnose eines kongenitalen myasthenen Syndroms favorisiert. Ein Teilnehmer findet die hohe CK unplausibel für ein myasthenes Syndrom.

Mehrere Diskussionsteilnehmer halten ein Mischbild aus LGMD und myasthenem Syndrom für wahrscheinlicher. Bei einer spät beginnenden Form der kongenitalen Myasthenie können weitere Auffälligkeiten (z.B. fazial) fehlen, wie bei dieser Patientin.

**Empfehlungen:**

Fall wurde bereits gelöst, daher keine spezifischen diagnostischen Empfehlungen. Aufgrund der klinischen Besserung unter Pyridostigmin ist eine weitere Therapie damit sinnvoll.

Prinzipiell wäre die Testung des Vaters informativ, aber von diesem nicht gewünscht.

## **Fall 5 – ungelöster Fall, Kopfheberschwäche bei einem 62-jährigen Patienten**

**Präsentierende:** Jochen Schäfer

**Moderator:** Dagmar Wieczorek

**Chronist:** Norbert Brüggemann

### **Fragen aus dem Panel / von Teilnehmern:**

Ist die im Vordergrund stehende Kopfheberparese nicht als Folge der Bestrahlung der oberen Rumpfhälfte nach Hodgkin-Lymphom 1993 anzusehen?

-> Die ebenfalls betroffenen unteren Extremitäten sprechen dagegen.

Sind die Befunde an den unteren Extremitäten Teil der Erkrankung oder bestehen diese unabhängig davon?

-> Dies kann nicht abschließend beurteilt werden.

Sind die mitochondrialen Auffälligkeiten in der Muskelbiopsie hinweisend für eine mitochondriale Myopathie?

-> Hierfür fehlt bislang ein „harter“ Befund.

### **Diskussion:**

Zusammenfassend bestand bei dem vorgestellten 62-jährigen Patienten eine seit dem Jahr 2008 aufgetretene und im Verlauf progrediente Kopfheberschwäche mit sekundärem Schmerzsyndrom. Nebenbefundlich traten bereits zuvor, d.h. ab dem Jahr 2004 leichte Fußheberschwächen beidseits auf. Im Befund zeigte sich eine axiale Myopathie mit atrophischen Paresen der kopfhebenden Muskulatur und daraus resultierendem dropped-head-Syndrom sowie milden Paresen der Schulterfunktionen, der Fußhebung und der Hüftbeugung bds. Elektrophysiologisch zeigte sich ein myopathisches Muster im M. infraspinatus und der paravertebralen Muskulatur ohne Spontanaktivität, wohingegen die Untersuchung des M. deltoideus, biceps fem. und trapezius unauffällig verblieb. Die ausführliche Diagnostik umfasste bereits eine breite Labordiagnostik, eine Muskelbiopsie des M. trapezius sowie ein genetisches Myopathie-Panel. Ein hinreichend erklärender Befund konnte hierdurch bislang nicht erhoben werden.

### **Differentialdiagnosen:**

1. Aufgrund der Bestrahlung der oberen Körperhälfte nach Hodgkin-Lymphom ist eine Strahlenspätchädigung von kopf- und nackenansetzenden Muskeln möglich. Die Befunde an den unteren Extremitäten wären ein Argument hiergegen, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Fussheberparesen unabhängig hiervon bestehen.
2. Eine mitochondriale Muskelerkrankung ist angesichts des Vorhandenseins von ca. 5% COX-negativen Muskelfasern und myofibrillären Veränderungen in der Muskelbiopsie und Nachweis von multiplen mtDNA-Deletionen möglich, jedoch wird auch darauf aufmerksam gemacht, dass Deletionen der mtDNA mit zunehmenden Alter häufiger nachzuweisen sind und eine Quantifizierung notwendig ist (siehe unten). Zudem können die mitochondrialen Auffälligkeiten theoretisch Folge der Bestrahlung sein. Hierzu konnten jedoch keine spezifischen Beiträge beigebracht werden.

3. Weitere Differentialdiagnosen bei dem Leitsymptom axiale Myopathie mit dropped-head Syndrom, die jedoch bereits weitestgehend ausgeschlossen werden konnten, sind: (i) spinale Ursachen wie Skoliose oder M. Bechterew, (ii) neurologische Bewegungsstörungen wie atypische Parkinsonsyndrome und (iii) neuromuskuläre Erkrankungen wie Motoneuronenerkrankungen, Neuropathien, Myasthenien und Myopathien.

**Empfehlungen:**

Durchführung eines Southern Blot zur Quantifizierung und Größenbestimmung der mtDNA

## Fall 6 Generalisierte Dystonie bei einer jungen Frau (Ungelöst)

**Präsentierende:** Janis Bedarf

**Moderator:** Markus Wolff

**Chronist:** Alexander Münchau

### Fragen aus dem Panel / von Teilnehmern:

- Bestand eine Störung der Okulomotorik?

-> Nein

- War der Tremor alkohol-responsiv?

-> Unklar, die Patientin trinkt keinen Alkohol

- Nachfragen zur Panel-Untersuchung: Wurde auch auf Mutationen im SGCE-Gen getestet?

-> Ja, keine auffälligen Befunde

### Diskussion:

Zusammenfassend handelt es sich um eine generalisierte isolierte Dystonie mit Beginn gegen Ende der Schulzeit. Die Dystonie hat teilweise hypermobile Elemente; eindeutige Hinweise für zusätzliche Myoklonien oder Chorea fanden sich nicht. Ebenso bestand Übereinkunft darin, dass sich über die Dystonie-bedingte Verlangsamung hinaus keine eindeutigen Belege für eine Bradykinese fanden; insbesondere bestand keine pathologische Ermüdbarkeit ("Fatiguing"). Klinisch fanden sich zusätzlich eine leichte Ptosis und ein Exophthalmus.

**Empfehlung zur Untersuchung:** besser Finger-Nase-Testung mit ausgestreckten Armen, nicht mit gebeugten, nah am Körper gehaltenen Händen.

Ungewöhnliches an diesem Fall: z.T., so wurde berichtet, seien dystone Verkrampfungen bei der Patientin schmerzhaft. Während dies bei Erwachsenen mit isolierter Dystonie insbesondere der Nackenregion (zervikale Dystonie) häufig der Fall ist, wird es von Kindern / Jugendlichen mit generalisierter Dystonie selten beklagt (dixit Tony Lang).

Kommentar zur Neuroferritinopathie: Da bei der Erkrankung eine abnorme Eisenablagerung den Haupt-Mechanismus darstellt, spricht das Fehlen einer auffälligen Eisen-Ablagerung im Gehirn (normales MRT) klar gegen diese Diagnose.

### Differentialdiagnosen:

1. Nach Verlauf und klinischer Phänomenologie wurde insbesondere eine Dystonie durch Mutationen im KMT2B erwogen, allerdings einschränkend darauf hingewiesen, dass, wie bei KMT2B-Mutationen häufig der Fall, weder Mikrozephalie noch kognitive Einschränkungen vorlagen. Auch spricht das Fehlen einer Dysarthrie gegen diese Annahme.

2. Dystonie bei Mutationen im ANO-3 Gen

3. Ataxia teleangiectatica: Diese Erkrankung kann sich selten als isolierte Dystonie manifestieren. Teleangiektasien können fehlen. Das AFP kann im Normbereich liegen.

4. Da bei der Patientin auch eine Hypothyreose besteht, wurde eine benigne hereditäre Chorea als Ursache erwogen (Mutationen im NKX2.1-Gen), allerdings wegen der ganz im

Vordergrund stehenden Dystonie und fehlenden Familienanamnese als wenig wahrscheinlich erachtet.

5. Dystonie als Hauptsymptom bei einer spinocerebellären Ataxie, z.B. Typ 14.

**Empfehlungen:**

Bestimmung des AFP

Sofern i. R. des Dystonie Panels noch nicht erfolgt, sollten Testungen auf Mutationen im KMT2B- und ANO3- und NKX2.1-Gen erfolgen.

Falls negativ, Erweiterung der genetischen Diagnostik -> whole exome Sequenzierung

Zusätzlich sollte auch auf SCA Repeat-Erkrankungen untersucht werden.

Sollte sich eine KMT2B-Mutation als ursächlich herausstellen, wäre therapeutisch eine Tiefe Hirnstimulation zu erwägen.

## **Fall 7 Progrediente Bewegungsstörung bei einer 19-jährigen Patientin**

**Präsentierende:** Sinem Tunc

**Moderator:** Thomas Klopstock

**Chronist:** Dagmar Wieczorek

### **Fragen aus dem Panel / von Teilnehmern:**

White matter changes?

s. Beurteilung MRT-Schädel durch Prof. Schramm

Hormonelle Störungen?

Hormonelle Kontrazeption bei verstärkten Blutungen bekannt

Sind die groben Gesichtszüge familiär?

Ja, Mutter hat auch grobe Gesichtszüge

Kommentar Prof. Lang:

keine konkrete Idee, Multisystemerkrankung mit cerebellärer Beteiligung

### **Diskussion:**

Zusammenfassend handelt es sich um eine progrediente Bewegungsstörung mit Tremor, Myoklonien und milder Ataxie sowie Intelligenzminderung. Nach zunächst normaler Entwicklung, Entwicklungsknick in der Grundschule, IQ 78. Fettleber (Leberbiopsie: V.a. toxische/metabolische Genese der Fettleber). Zunahme der Symptomatik bis jetzt. Klinisch Ptosis, Dysdiadochokinese, Dystonie, Tremor.

### **Empfehlung zur Untersuchung:**

MRT-Schädel-Beurteilung durch Herrn Prof. Dr. Schramm:

mit 11 Jahren: mild weite innere Liquorräume

mit 17 Jahren: innere und äußere Liquorräume weit, weiße Substanz zu hell

MRT-spektroskopisch: kein Hinweis auf mitochondriale Erkrankung

### **Differentialdiagnosen:**

M. Wilson (genetische Analyse ergab keine kausale Mutation)

Trio-Exom-Analyse: keine sicher pathogene Variante

SPG11: keine Mutation

kein Hinweis auf Niemann-Pick Typ C, lysosomale Speichererkrankung

eher keine Mitochondriopathie (Laktat normal)

Prof. Schöls denkt, dass die white matter changes das klinische Leitsymptom und der Schlüssel zur Diagnose sein müssen. Es gibt aber keine konkrete Verdachtsdiagnose.

Vorschlag: 4H-Syndrom: lt. Prof. Boltshauser klinisch auszuschließen, da sich insbes. die MRT-Befund unterscheiden

Cortical tremor syndrome: Prof. Lang glaubt an diese DD nicht

**Empfehlungen:**

- Hepatologen um einen dezidierten Leberbefund bitten
- Transferrin-Elektrophorese (Glykosylierungsstörung?)
- Trio-Exom-Analyse nachbefunden (insbesondere mit der Fragestellung, ob eine Glykosylierungsstörung oder Niemann-Pick Typ C übersehen wurde)

## **Fall 8 Einschränkung der räumlichen Vorstellungskraft und des Gedächtnisses bei einer 42-jährigen Patientin (gelöster Fall)**

**Präsentierende:** Norbert Brüggemann

**Moderator:** Betina Balint

**Chronist:** Gabriele Gillessen-Kaesbach

### **Fragen aus dem Panel / von Teilnehmern:**

- wurde die klinische Diagnose einer Chorea Huntington bei Vater der Patientin und 2 seiner Geschwister molekulargenetisch gesichert?

-> Nein, bei der Indexpatientin zeigte sich bei 2 unabhängigen molekulargenetischen Untersuchungen, ein unauffälliger Befund

-hatte die Patientin um einen asiatischen Hintergrund?

-> Nein

### **Diskussion:**

Autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit im Vordergrund stehender choreatischer Bewegungsstörung, Psychose und kognitiven Defiziten. Im MRT zeigten sich eine globale Volumenminderung einschließlich Cerebellum sowie ein supratentorieller Infarkt.

### **Differentialdiagnosen:**

1. SCA 17, Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung unauffällig
2. Neuroankothose-Syndrome ( *VPS13*, *AXK* )
3. Benigne hereditäre Choreaathetose (*ADCY5*, *TITF-1*)
4. Rezessive Ataxien (AOA2, ATM)
5. "HDL" (ATN-1, JPH3)
6. c9orf72

### **Lösung:**

*Dentatorubral-Pallidolusian Atrophy (DRPLA)*

Es wurde eine Mutation im *ATN1*-Gen nachgewiesen

Die Dentatorubrale-Pallidolusiale Atrophie (DRPLA) ist bei Erwachsenen durch eine Ataxie, eine Choreaathetose und Charakterveränderungen bzw. eine zunehmende Demenz gekennzeichnet. Bei einigen Patienten zeigt sich nur eine choreatiforme Bewegungsstörung, von daher ist die Chorea Huntington eine wesentliche Differentialdiagnose. Im MRT zeigen sich vorwiegend-wie auch bei der vorgestellten Patientin- atrophische Veränderungen von Kleinhirn und Hirnstamm, nach längerem Verlauf mit diffusen Signalanhebungen der weißen Substanz (T2).

Die DRPLA wird durch die Verlängerung eines CAG-Nukleotidtripletts im *ATN1*-Gen (Chromosom 12p13.31) verursacht. Die CAG-Tripletts kodieren für eine Abfolge von Glutaminresten im *ATN1*-Genprodukt. Die DRPLA wird autosomal dominant vererbt und tritt vor allem in der asiatischen Bevölkerung auf.

## **Fall 9 Hypomyelinisierungssyndrom (Gelöster Fall)**

**Präsentierender:** Wolfgang Köhler (Leipzig)

**Moderator:** Alexander Münchau

**Chronist:** Christos Ganos

25-jähriger Patient.

Unkomplizierte Geburt.

Normale frühkindliche Entwicklung.

Mit 16 J. progredientes Tremorsyndrom plus Ataxie und Visusstörung.

Familienanamnese: Großvater väterlicherseits und Tante mütterlicherseits mit Demenz.

Es wurden Bilder demonstriert und diskutiert, ob in diesen eine Hypomyelinisierung zu sehen wäre. Dabei stellte sich die Frage, ob es möglich ist bei einem Hypomyelinisierungssyndrom, dass die klinischen Symptome erst in der Adoleszenz auftreten.

Es wurde zusammen mit den Neuroradiologen diese Thematik weiter diskutiert. Der Fall wurde mittels Exom Sequenzierung gelöst. Es wurden Mutationen im ERPS (glutamyl-prolyl-tRNA synthetase) Gen gefunden. Der Phänotyp wurde kurz geschildert.

## Fall 10 PADMAL (gelöster Fall)

**Präsentierender:** Marcus Grobe-Einsler (Bonn)

**Moderator:** Matthis Synofzik

**Protokol:** Ludger Schöls

Klinik + Verlauf + Therapie (Details siehe Fallpräsentation)

- Bei Erstvorstellung 34 J Mann mit Drehschwindel, unscharfem Sehen + Oszillopsien
- Anamnese: 1.LJ Fieberkrampf, 5.LJ Krampfanfall, Grundschule: motorische Ungeschicklichkeit
- Ab 27. LJ rezidivierende akute Verschlechterungen mit variabler Symptomatik und nur geringen zwischenzeitlichen Besserungen
- HLAB27 mit Iritiden
- Wiederholt kein entzündliches Liquorsyndrom und unauffällige OKBs
- Therapie unter V.a. Vaskulitis der kleinen Gefäße: Immunsuppression mit Steroiden, Methotrexat, Cyclophosphamid ohne erkennbares Ansprechen  
Aktuell: ASS + Clopidogrel

MRT (Bilder waren vorab nicht für Vorbereitung verfügbar):

- pontine Läsionen + Balkenläsionen von Konfiguration nicht typisch für entzündliche Genese (Bültmann)
- Snake-bite artige cervikale Läsion (in Höhe HWK6) nicht passend zu Insult/vaskuläre Genese

Genetik: Variante ██████████ COL4A1 in (potentiell) regulierender Sequenz, als VUS4 eingestuft

Diagnose: V.a. PADMAL: Pontine Autosomal Dominante Mikroangiopathie und Leukencephalopathie

Diskussion:

- MRT:
  - o Longitudinale, strang-gebundene Ausdehnung der cervikalen Läsion? Grobe-Einsler: Nein!
  - o DWI-positive Läsionen bei akuten Verschlechterungen? Nie frische Ischämie nachgewiesen in DWI (Grobe-Einsler)
- Genetik
  - o COL4A1-Variante ist nicht kodierend → Pathogenität fraglich!
- Therapie:
  - o Mikroblutungen bei PADMAL beschrieben → ASS + Clopidogrel kritisch

Empfehlungen:

- Häm-sensitive MRT-Sequenzen mit Frage Mikroblutungen
- Segregationsanalyse der COL4A1-Variante. De novo Varianten?
- Vergleichbare Mutationen für COL4A1 vorbeschrieben?
- Funktioneller Effekt der Variante? Prüfung von Dieter Gläser (Ulm) angeboten

## **Fall 11 Subakut aufgetretene, progrediente Ataxie bei einer 55-jährigen Frau (Noch nicht ganz gelöster Fall)**

**Präsentierender:** Max Borsche (Lübeck)

**Moderator:** Harald Prüß

**Chronist:** Markus Wolff

### **Fragen aus dem Panel / von Teilnehmern:**

Autonome Symptome? (Multisystem-Atrophie?)

-> Nein

Schlafstörungen? (IgLON5-Encephalopathie?)

-> Nein

Nachfragen zur Ak-Untersuchung: Wurde auch auf DPPX-Ak getestet? (hier wären als weitere Symptome u.a. typisch: Durchfall, Tremor)

-> Ja, keine auffälligen Befunde

### **Diskussion:**

Zusammenfassend handelt es sich um eine subakut aufgetretene, klinisch progrediente Ataxie, während die bildgebenden Befunde (milde cerebelläre Atrophie) im Verlauf nicht progredient sind. Die Diskrepanz ist nicht typisch für eine genetische Erkrankung, so dass eine erworbene immunologische Ursache wahrscheinlich erscheint.

Vollständigkeit der Antikörper-Suche wurde diskutiert. Tumorsuche bislang negativ.

### **Auflösung:**

Anti-Sez612-Antikörper positiv (Ak gegen ein Membranprotein in Hippocampus und Cerebellum). Rezente Erstbeschreibung (Yaguchi et al, 2014) bei einer Patientin mit progredienter Ataxie und Retinopathie.

Rituximab-Therapie wurde initiiert, Verlauf bleibt abzuwarten.