



Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen

21. November – 23. November 2018, Wartburg, Eisenach

Abbildung entfernt

Fall 1: 67-jährige Patientin mit Delir, Status epilepticus und Exitus letalis nach 4-monatigem Verlauf

Präsentierender: Jochen Schäfer (Dresden)

Moderator: Markus Krämer

Chronist: Thomas Klopstock

Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:

- Klinik und MR könnten auch mit einem spät beginnenden, inkompletten MELAS-Syndrom vereinbar sein: wurde darauf getestet?
→ keine genetische Diagnostik, aber Laktat im Liquor war oB
- wurden die neuronalen Antikörper auch am Hirnschnitt getestet?
→ nein
- wurde auf Prionen getestet?
→ ja, 2x negativ im Liquor, zudem kein Anhalt in Autopsie
- bestand eine Exposition zu Tieren (wg. Borna-Virus)?
→ nein
- wurde auf GABA-A-Antikörper getestet?
→ nein nur auf GABA-B-Antikörper

Diskussion:

Die Verdachtsdiagnose einer Amyloid- β -assoziierten Angiitis (ABRA) wird eher skeptisch diskutiert, da

- normaler Liquor
- nur wenig (altersentsprechend) Amyloid in der Hirn-Autopsie
- Hirnveränderungen nicht im Verlauf von Gefäßen

Differentialdiagnostisch werden diskutiert:

- Rein intravaskuläres Lymphom (J. Dalmau), früher auch „malignant endotheliomatosis“ genannt; von radiologischer Seite wird eingeworfen, dass das fehlende KM-Enhancement gegen diese Diagnose spricht, aber J. Dalmau kennt Fälle ohne KM-Enhancement
- Borna-Virus-Enzephalitis
- spät beginnendes, inkomplettes MELAS-Syndrom
- GABA-A-Antikörper-assoziierte Enzephalitis

Empfehlungen:

- Diagnostik auf die 4 genannten DD, soweit bei verstorbener Patientin noch möglich
- Bericht an die Akademie 2019

Fall 2: Eine atypische Ausprägung einer seltenen Antikörper-assoziierten Erkrankung

Präsentierender: Ulrich Hofstadt-van Oy (Dortmund)

Moderator: Brüggemann

Chronist: Höftberger

Fragen aus dem Panel / von Teilnehmern:

1. wurde eine HLA-Typisierung durchgeführt?

→ bislang noch nicht durchgeführt

2. Wie war der Antikörper-Titer im Verlauf?

→ im November 2017 lag der Titer im Serum bei 1:3200 und im Liquor bei 1:3.2; bei Befundkontrolle im August 2018 lag der Titer im Serum bei 1:1000, im Liquor waren keine Antikörper mehr nachweisbar.

3. Wie hat sich das ENG/EMG im Verlauf dargestellt?

→ das ENG war eher stabil/rückläufig, auch die Spontanaktivität im EMG war rückläufig

4. konnte in der Muskelbiopsie eine Komplementablagerung nachgewiesen werden?

→ nein

5. konnte ein Tumor nachgewiesen werden?

→ nein

Diskussion:

Zusammenfassend handelt es sich um eine 55-jährige Patientin mit einer IgLON5-Antikörper-assoziierten Erkrankung, welche sich initial in Form einer chronisch-progredienten axonalen sensomotorischen beinbetonten Polyneuropathie mit neuropathischen Schmerzen präsentierte, welche sich unter Gabapentin- und Amitriptilin-Therapie besserte. Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin jedoch Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen im Sinne einer links-temporalen und frontalen Störung. Bislang war die Polysomnographie unauffällig (3x durchgeführt).

Die neurologische Symptomatik mit axonaler Neuropathie ist für IgLON5-Antikörper sehr ungewöhnlich und in dieser Form in der Literatur noch nicht beschrieben. Auffällig ist, dass die IgLON5-Antikörper vorwiegend im Serum nachweisbar waren (zumindest im follow up). Weiterhin könnte auch ein für IgLON5 atypischer HLA-Haplotyp für die neurologische Präsentation eine Rolle spielen.

Empfehlungen:

1. Die Neurographie sollte im weiteren Verlauf wiederholt werden
2. Nach Möglichkeit sollte eine HLA-Typisierung durchgeführt werden, insbesondere auf Vorliegen von HLA-DRB1*10:01 – DQB1*05:01
3. Die Patientin sollte unbedingt weiterverfolgt werden

Fall 3: Jugendliche mit ausgeprägtem Dopaminmangel

Präsentation: Dr Max Borsche, Lübeck

Moderator : Dr. Prüß

Protokollant: Assmann

Fall Nr. 3: Jugendliche mit ausgeprägtem Dopaminmangel ab dem Alter von 10 Jahren. Trotz Risikofaktoren (Geb 35+6 SSW, Gestationsdiabetes (bedeutet Reifungsverzögerung des Feten), Blutungen) keine pathologische Entwicklung bis Alter 10 Jahre berichtet. Dizygote Zwillingsschwester unbeeinträchtigt. Die Symptomatik begann offenbar mit Verhaltensauffälligkeiten und Schluckbeschwerden und Gewichtsabnahme bei Familienstress, so dass zunächst lange psychiatrisch behandelt wurde. > Rollstuhl, „Mutismus“, „Verdrehungen der Augen nach oben“. > Neuropädiatrisch L-Dopa, LP mit erniedrigten Dopaminmetaboliten im Liquor. Wegen extrem starker Reaktion auf L-Dopa Suchtverhalten danach, hohe Dosen und starke Fluktuationen. Mit 12 J. Vorstellung in Lübeck.

MRT-Befundung vom Radiologen:

Laut Akte ein vorheriges MRT ohne pathologischen /wegweisenden Befund.

Aktuell vorliegendes MRT von 3/18: leichte Ausziehung der Hinterhörner (Anmerkung der Protokollantin: häufiger Befund nach Frühgeburt, hier 35+6 SSW)

Sonst keine Auffälligkeiten nativ, ebenso T1 nativ oder nach KM ohne path. Befund und TOF-Angiographie ohne path Befund.

MR Spektroskopie in mehreren Voxeln grauer und weisser Substanz ohne path. Befund

Diskussion:

Dosis L-Dopa-Benserazid >> Auf Nachfrage + 25% Benserazid, max 1000 mg bei schätzungsweise 30 bis 35 kg Patientengewicht ist das dreifache der vollen Substitutionsdosis, die etwa bei 10 mg/kg/d liegt, *falls* die Patienten diese Dosis tolerieren würden ohne Dyskinesien.

Bei Segawa Syndrom niedrigere Dosis (meist etwa 2-5 , auch 7 mg/kg/d). Problem bei dieser Patientin, dass sie ein Suchtverhalten nach L-Dopa zeigt und sehr viel einfordert.

Um den ausgeprägten Fluktuationen zu begegnen, wurde teilweise mit 7 Tagesdosen behandelt. In der Reha sei ein COMT-Hemmer zusätzlich eingesetzt worden ohne wesentliche Besserung. Details zur damit verordneten Dosis L-dopa/Benserazid und Anzahl der Einzeldosen waren nicht verfügbar.

Als DDs wurden anhand des Befundes der biogenen Amine erwogen:

Tyrosinhydroxylasemangel (TH), PTPS – defekt (PTPS=6-Pyruvoyl-tetrahydropterin-Synthase) und Dopamintransporterdefekt (DAT) sowie AADC (aromatische Aminosäure-Decarboxylase) Mangel.

-TH-Mangel könnte zum Liquorbefund passen, aber nicht zum Verlauf (bei so ausgeprägter HVA- (Homovanillinsäure, Dopaminabbauprodukt) Erniedrigung wäre eine Symptomatik vom Säuglingsalter an zu erwarten gewesen).

Bei PTPS-defekt wäre Hyperphenylalaninämie im Neugeborenen-screening aufgefallen, AADC-Mangel ist klinisch anders, bereits im Säuglingsalter manifest und hat anderes, charakteristisches Liquorprofil (Erniedrigung auch von HIAA (Serotoninabbauprodukt Hydroxyindolessigsäure) und Anstau von 3-ortho-Methyl-dopa).

Beim Dopamintransporterdefekt sind Dopaminmetabolit HVA und Quotient bislang immer deutlich erhöht, wobei late-onset cases beschrieben sind. Allerdings ist hierbei ein therapeutischer Effekt von L-Dopa nur zu erwarten, wenn eine relevante Restfunktion vorliegt. Daher keine hohe Wahrscheinlichkeit für DAT-Mangel-

Als weitere DD wurde erwogen:

ATP1A3 Mutationen, was klinisch keine Entsprechung in den drei beschriebenen Phänotypen Hemiplegia alternans (OMIM #614820), CAPOS Syndrom (OMIM#601338 - cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss) und rapid-onset-dystonia-parkinsonism (OMIM #128235, ehemals DYT12) hätte. Bei ATP1A3 Mutationen wurde auch bislang ein Dopaminmangel nicht als Phänotyp beschrieben und insbesondere bei rapid-onset-dyst-park ist klinisch nicht mit Dopa-Sensitivität zu rechnen.

Es wurde angemerkt, dass der in der Fallbeschreibung aus dem Arztbrief übernommene Begriff „Mutismus“ in Wahrheit vermutlich Manifestation der kompletten Akinese des Kindes war.

Es wurde gefragt, ob man im Fluoro-Dopa PET eine Hochregulation erwarten würde. Da es keine Normwerte für Kinder gibt und eine Strahlenbelastung des Gehirns gut gerechtfertigt werden muss, werden diese Untersuchungen wenigen individuellen Fällen vorbehalten und nicht als Routine-Diagnostik eingesetzt. Daher blieb die Frage letztlich unbeantwortet.

Weitere DDS zum Abklären – inklusive SANGER Sequenzierung wurden vorgeschlagen:

Akanthozyten,

Wilson-Diagnostik,

Wegen der Ptose POLG/ Mitochondriale Diagnostik,

BPAN (beta-propeller protein-associated neurodegeneration, eine Variante der „Neurodegeneration with brain iron accumulation“; NBIA5). Diskussion ob das unauffällige

MRT damit kompatibel wäre. (Anmerkung bei Nachbereitung, X-chromosomaler Erbgang spräche dagegen, ohne die Diagnose alleine ausschliessen zu können).

Feststellung, dass z.B. bei BPAN das MRT erst im Verlauf auffällig wird, aber letztlich Konsens, dass diese Patientin zulange zu ausgeprägt symptomatisch war, um bei den genannten DDs ein unauffälliges MRT zu zeigen.

Demonstration DAT-scan. Schlussfolgerung, dass die Dopaminproduzierenden Zellen offenbar nicht mehr existieren bzw funktionieren.

Frage aus dem Auditorium: War der Verlauf degenerativ? Antwort nein. Seit Manifestation im Alter von 10 Jahren stabil mit starken L-dopa-assoziierten Fluktuationen, jedoch nicht degenerativ erscheinend bislang.

Weitere erwogenene DDs: nuclear inclusion disease ? Hierfür ggf. Rektumschleimhautbiopsie zum Nachweis (Anmerkung: Vorschlag Dr Balint, klinische Details nicht erörtert)

Westphal-variante (M. Huntington) wäre mit Exom nicht zu erfassen. Hier fehlende Familienanamnese soweit bekannt, somit unwahrscheinlich, aber ggf. nachzuhaken.

Weitere DDs könnten evtl. Gene sein, die mit juvenilem Parkinson beschrieben wurden (wobei hier üblicherweise keine Neurotransmitterbefunde vorliegen), z.B. Parkin. Einwand: Diese Patienten können ausgeprägt L-Doparesponsiv sein, allerdings mit wesentlich geringeren Dosen. Entgegnung, dass die Dosierung bei 2 Nullmutationen evtl. plausibel sein könnte (Dr Balint).

Gene aus der DNAJC gruppe: DNAJC12 hätte auch Hyperphenylalaninämie im Neugeborenen screening, klinisch eher Dystonie-Parkinsonismus, doparesponsiv. DNAJC 6 wäre rezessiv. Also wenig wahrscheinliche DD.

Array falls nicht durchgeführt mit der Frage nach CATCH22 wurde noch vorgeschlagen, da damit auch ähnliche Phänotypen neben den typischen Di-George-Syndrom Patienten beschrieben worden seien.

Letztlich Genom (mit Transkriptom) wahrscheinlich die effizienteste diagnostische Methode.

Konkrete VORSCHLÄGE für Therapie von betreuendem Team und Publikum im Konsens besprochen:

Therapeutisch Reduktion non L-Dopa-Dosis anzustreben (Anmerkung der Protokollantin: Vorschlag, Pramipexol einzusetzen- zunächst überlappend aufdosieren während L-Dopa abdosiert wird . GGf Selegilin dazu (wobei COMT-Hemmer nicht erfolgreich war laut Bericht aus Reha))

Da der Eindruck besteht, dass das Problem medikamentös nicht befriedigend zu lösen sein wird, wurde Tiefenhirnstimulation erwogen (N subthalamicus als Zielstruktur).

Weitere Anmerkung der Protokollantin: Ohne direkte therapeutische Konsequenz zum aktuellen Zeitpunkt aber dennoch evtl. hilfreich zur Phänotypisierung könnte eine sonographische Darstellung der Substantia Nigra sein.

Fall 4: Susac-Syndrom mit Hypakusis, Vertigo, Diplopie und Enzephalopathie (gelöster Fall)

Präsentierende: Annemarie Brandhofe, Frankfurt

Moderator: Günter Höglinger

Chronist: Bettina Balint

Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:

Diskussion: Zusammenfassend handelt es sich um eine 64-jährige Frau, die subakut Hörstürze auf dem rechten und linken Ohr, Diplopie, Vertigo und eine Enzephalopathie (Verwirrtheit, Desorientiertheit) erlitt.

Aufgrund der Hörstürze/Hörminderungen wurde Susac-Syndrom als erste und wichtigste Verdachtsdiagnose genannt. Differentialdiagnostisch wurde von den Teilnehmern auch superfizielle Siderose hinsichtlich der Hörminderung und des Drehschwindels sowie einer ataktischen Gangstörung erwogen.

Überlegungen zum Untersuchungsbefund (ohne Video): die Anamnese war bereits charakteristisch für das Susac-Syndrom. In diesem Fall war die apparative Diagnostik diagnosesichernd: Das MRT zeigte T2-hyperintense, konfluierende Läsionen der weißen Substanz, der Basalganglien sowie eine Beteiligung des vorderen Balkens und des Spleniums, außerdem des zentralen Balkens. Nach Kontrastmittelgabe zeigten sich nur kleine Spots. In der SWI zeigte sich keine Siderose. Die retinale Fluoreszenzangiographie demonstrierte die Okklusionen retinaler Arterienäste und komplettierte die Susac-Trias (vestibulochochleäre Dysfunktion, Enzephalopathie, Okklusion retinaler Arterien).

Differentialdiagnosen:

Mögliche Differentialdiagnosen umfassten die eingangs erwähnte superfizielle Siderose (klinisch wären hierfür jedoch die Enzephalopathie und sowie der Verlauf untypisch), sowie eine Vaskulitis (allerdings wenig wahrscheinlich nach unspezifischer MRA, dem Liquorbefund mit Blut-Liquor-Schrankenstörung ohne intrathekale IgG-Synthese oder Zellzahlerhöhung und negativer Hirnbiopsie).

Empfehlungen: Aktuell umfasst die Therapie der Patientin IVIG, Kortikosteroide und Cyclophosphamid. Diskutiert wurden Therapieversuche mit Natalizumab, unter der Vorstellung einer primär T-Zell-vermittelten Genese der Endotheliopathie; außerdem wurde Rituximab in therapierefraktären Fällen angewendet.

Fazit: Dies war ein gelöster Fall – fulminante Präsentation eines Susac-Syndroms mit charakteristischer Klinik (Hypakusis, Enzephalopathie), und typischem MRT („snow ball lesions“ des Balkens) und Fluoreszenzangiographie (Okklusion retinaler Arterienäste).

Fall 5 – Systemische Sklerose plus

Präsentierende: Eva Doroszewski

Moderator: Frank Leypoldt

Chronist: Norbert Brüggemann

Darstellung des Falls:

Zusammenfassend entwickelte die 32-jährigen Patientin türkischer Herkunft mit vordiagnostizierter Kollagenose ein Syndrom aus Kachexie, neuronaler Hyperexzitabilität (Myoklonien, epil. Anfall, Schreckhaftigkeit) und zerebellären, bulbären sowie kognitiven Störungen.

Liquor: entz. Liquorsyndrom mit authochthoner IgG- und IgM-Synthese, ausgeprägte Schrankenstörung sowie leicht erhöhtes Liquorlaktat

MRT: multiple bilaterale hyperintense Läsionen im PICA- und AICA-Gebiet sowie subkortikal, eine punktuelle KM-aufnahme sowie Hinweise für ein zytotoxisches Ödem.

DSA: multiple Stenosen der Hirnbasisarterien

Labor: DPPX-Antikörper 1:100

Nach weiterer Verschlechterung mit Stammganglienblutung zeigten sich die bildmorphologischen Befunde unter Cyclophosphamid-Therapie bis auf Residuen nach 3 Monaten vollständig rückläufig. Die Patientin verstarb im Verlauf an den Folgen einer Sepsis.

Differentialdiagnosen:

1. Zerebrale Arteriopathie i,S. einer Vaskulitis:
Pro: bekannte ‚Kollagenose‘, entz. Liquorsyndrom, passende MRT- und DSA-Befunde
Contra: Hyperexzitabilität nicht gut dadurch erklärt
2. RCVS
Pro: MRT- und DSA-Befund, Rückbildung nach 3 Monaten
Contra: entz. Liquorsyndrom, Antikörpernachweis, Kollagenose
3. DPPX-Encephalitis:
Pro: Nachweis der Antikörper im Serum und Liquor, entz. Liquorsyndrom
Contra: multifokale Läsionen und Gefäßpathologien nicht dadurch erklärt

Conclusio: „Overlap“ → Als am ehesten möglich erscheint eine Kombination aus zerebraler Vaskulitis im Rahmen der vorbekannten Kollagenose, die sekundär zu Autoimmunität (DD durch Eröffnung der Blut-Hirn-Schranke und Ag-Präsentation) geführt haben könnte. Hierfür spricht auch der im Verlauf noch deutlich ansteigende Antikörper-Titer (1:100 >> 1:32.000).

Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:

Könnten die bildmorphologischen Befunde auch Ausdruck einer virusbedingten Vaskulopathie bei immunsupprimierter Patientin sein?

>> VZV: Veränderungen eher fokaler und begrenzter

>> EBV: durchaus möglich

>> Gegenargument: unauffällige Erregerdiagnostik

Passen die bildmorphologischen Befunde zu alleiniger DPPX-Encephalitis?

- >> Nein, da MRT i.d.R. unauffällig
- >> Hier: DD zerebrale Vaskulitis, DD RCVS

Was sind Befunde, die mit einer DPPX-Encephalitis vereinbar sind?

- >> insbesondere Hyperexzitabilität und psychiatr. Auffälligkeiten sehr gut passend
- >> aber auch Kombination mit gastrointestinalen Symptomen (Diarrhoe, Gewichtsverlust), die den neurologischen Symptomen vorausgeht, typisch, da Antigen sowohl im Hirn als auch im Darmplexus exprimiert

Passt der Liquorbefund zur DPPX-Encephalitis?

- >> IgG (1 und 4)-medierte Erkrankung
- >> IgM-Erhöhung bislang nicht beschrieben

Könnte ein anderer Trigger die Bildung von DPPX-Antikörpern getriggert haben?

- >> eher nein, u.a. PET-CT o.b. ohne Hinweis auf Tumor

Empfehlungen:

Die Patientin ist verstorben

Fall 6: Einseitiges Levodopa-resistentes Parkinson Syndrom mit konjugierter Augenbewegungsstörung

Präsentierende: Höglinger, Günter (München)

Moderator: Prof. Schöls, Tübingen

Chronist: Markus Krämer

Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:

- kein Bemühen Augen zu bewegen zu erkennen, keine Anspannung Musculus frontalis etc
- Neuroradiologisch wird eine fragliche parietale corticale Atrophie diskutiert im Seitenvergleich der T1 3D Datensatz Rekonstruktion

Diskussion:

- ein atypisches corticobasales Syndrom mit wahrscheinlich zugrundeliegender Tauopathie wird überlegt
- Diskussion über Begrifflichkeit okulomotorische Apraxie unter Beteiligung von Frau Balint, Herrn Schöls, Herrn Synofzik, Herrn Münchau; Formal handelt es sich bei „okulomotorischer Apraxie“ nicht um eine Apraxie im eigentlichen Sinne, da keine Störung der Handlungsplanung vorliegt, vielmehr eine zerebelläre Hand-Auge bzw. Kopf-Auge-Koordinationsstörung.
- kontroverse Diskussion über okulomotorische Apraxie, gating manœuvre
- Diskussion über Frage ob Autofahren zu erlauben wäre unter Beteiligung von Herrn Klopstock und Herrn Hoffstadt-van Oy

Überlegungen zum Untersuchungsbefund auf Video:.

- kein Bemühen Augen zu bewegen zu erkennen, keine Anspannung Musculus frontalis etc, Referent Höglinger widerspricht

Differentialdiagnosen:

1. PSP
2. CBD

Insgesamt wird mit größerer Wahrscheinlichkeit von einer CBD ausgegangen.

Dies war ein gelöster Fall, der Fall ist publiziert in Neurology2018;90:482-485.
doi:10.1212/WNL.0000000000005069.

Siehe auch ausführliche Diskussion im entsprechenden Case report.

Fall 7: 59-jährige Patientin mit Stiff-Person Syndrom, Hirnnervenbeteiligung GlyR-AK positiv (gelöst)

Präsentierende: Klimpe (Nierstein)

Moderator: Bettina Balint

Chronist: Frank Leypoldt

Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:

- keine

Diskussion:

Zusammenfassend handelt es sich um eine 59-jährige Patientin, welche seit 2010 über progrediente Gangstörung, Stürze und bipolar-affektive Symptomatik klagte. Seit 2011 progrediente Sehstörung und Dysphagie. Reevaluation der Erkrankung bei Verlegung zur PEG Anlage aus dem Pflegeheim. Retrospektive auch Angst vor Stürzen und vermehrte Schreckhaftigkeit. Syndromatisch progrediente „Tetraspastik“ und Hirnnerven-Störung. Konjugierte Blickparese nach rechts, Anisokorie re>li, Dysarthrie und -phagie, nukleäre Fazialisparese rechts. EEG allgemeinverändert. EMG kontinuierliche Muskelaktivität. Liquor o.B.

GAD und Amphiphysin negativ aber GlyR-AK positiv. Tumorsuche PET-CT Metastase LK mäßig differenziertes Mamma-Ca ohne Primärtumor.

Therapie Diazepam, Baclofen, ivIG, Steroide. Besserung im Verlauf. Tamoxifen.

Überlegungen zum Untersuchungsbefund (ohne Video):

Diskussion pontines Syndrom, Bickerstaff, PERM. Differenzierung Spastik versus stiffness und Dystonie versus stiffness. „Spastik“ häufige Fehldiagnose bei stiff person Syndrom.

Diskussion, ob spät in der Erkrankung insbesondere Spastik und stiffness verwechselt werden können. Unterscheidung möglich durch Testung der Geschwindigkeitsabhängigkeit (gegeben bei Spastik, nicht jedoch bei stiffness) und Nachweis weiterer Zeichen einer Pyramidenbahnläsion.

Hirnnervenbeteiligung typisch? Antwort durchaus möglich bei PERM/Plus-Varianten.

Differentialdiagnosen:

Stiff-Person-Spektrum-Erkrankung/Progressive Encephalomyelitis mit Rigidity und Myoklonien (PERM).

Empfehlungen:

- Exprimiert der Tumor GlyR (Differenzierung zwischen paraneoplastischer Genese vs. Koinzidenz). Evtl. Kontaktaufnahme mit Romana Höftberger, Wien.

Dies war ein gelöster Fall - "verspätete Diagnose eines Stiff-Person-Spektrum Syndroms/PERM mit GlyR-AK".

Fall 8: Eine seltene neurologische Ionenkanalerkrankung (Semi-gelöst)

Präsentierende: Joohyun Park (Tübingen)

Moderator: Assmann

Chronist: Günter Höglinger

Fallpräsentation

Anamnese incl. Vorgeschichte

- 22 jährige Patientin, unauffällige Entwicklung
- 2 J: Zittern beider Hände
- 17 J: Zunahme von „Zittern“, 2-mal auch am ganzen Körper, Verstärkung bei Aufregung
- Wurde in der Schule „gemobbt“ auf Grund des Zitterns
- Kognition normal, klagt über gelegentliche Wortfindungsstörungen und Vergesslichkeit (bspw. Name und Geburtsdatum der Mutter)

Familien und Sozialanamnese

- FA: Vater habe einseitigen Tremor nach einem Unfall, Tante oder Onkel der Urgroßmutter väterlicherseits habe Parkinson
- SA: In Ausbildung zur Pflegehelferin

Befund vor genetische Diagnostik

- Fraglicher rechtsbetonter Rigor unter Froment-Mannöver, aufgrund des Tremors eingeschränkt beurteilbar
- Beidseitig, rechtsbetonter feinschlägiger Halte- und Aktions-Tremor, kein Ruhetremor
- Fragliche Bradykinese im Sinne rechts vermindertes Mitschwingen

-> V.a. Juveniles Parkinsonsyndrom DD Morbus Wilson DD Essentieller Tremor


Zusatzbefunde

- Kupferausscheidung normwertig
- MRT unauffällig
- Fluordopa-PET unauffällig
- L-Dopa Test: Reduktion von UPDRS 11pt auf 6, jedoch insgesamt auch fluktuierend
- EEG unauffällig

Therapieversuche

- Betablocker wegen Bradykardie abgesetzt
- Primidon wegen Übelkeit und Erbrechen abgesetzt
- Wiederholt Propranolol eidosiert - nicht wirksam
- L-Dopa eidosiert – nicht wirksam
- Sonstige Therapieversuche unbekannt

Genetische Diagnostik: KCNC1 Gen (bekanntermaßen kausal für “Progressive Myoclonus Epilepsy (PME)” (Muona et al., Nature Genetics 2015; Oliver et al., Annals of Neurology 2017))

Familienmitglieder	Variante	Status	Erbgang	Bewertung	Klinische Relevanz
Index		Heterozygot	Autosomal-dominant	Unklare klinische Signifikanz (Klasse 3)	Unklar
Vater (gesund)	Wildtyp				Unauffällig
Mutter (gesund)	Wildtyp				Unauffällig

Falldiskussion

Mutationen im KCNC1 Gen sind ursächlich für progressive Myoclonus-Epilepsy (PME) beschrieben (Muona et al., Nature genetics 2015; Oliver et al., Annals of Neurology 2017))

Im aktuellen Fall ein neuer Phäntyp eines bekannten Gens?


Therapievorschläge? Derzeit wird tiefe Hirnstimulation zwischen den behandelnden Arzt und Patientin besprochen

Funktionell: Hinweis auf Loss-of Function. Pathogenität wird überprüft

Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:

- Klinisch imponierte die hyperkinetische, irreguläre, ‚jerky‘ Bewegungsstörung eher wie Myoklonus als Tremor.
- Besserung unter Canabinoiden berichtet: ja
- Besserung unter Alkohol: nein

Diskussion:

Zusammenfassend handelt es sich um eine 22-jährige Patientin mit 2-jähriger Anamnese von irregulären Hyperkinesen beider Hände, mitunter am ganzen Körper, ggf. reduziertem Mitschwingen des rechten Armes, ohne eindeutige kognitive Beteiligung. In Abwesenheit einer erklärenden symptomatischen Ursache und Nachweis einer heterozygoten de novo Mutation im KCNC1 Gen  mit unklarer klinischer Signifikanz ist ein neuer Phänotyp dieses mit Progressiver Myokloner Epilepsie assoziierten Gens wahrscheinlich.

Empfehlungen:

- Balint: Elektrophysiologische Untersuchung zur Objektivierung eines mutmaßlichen kortikalen Myoclonus.
- Höglinger: Wilson Abklärung sollte komplettiert werden. Klinische Verlaufsuntersuchungen zur Beobachtung der fraglichen kognitiven und akinetisch-rigiden Symptomatik.
- Münchau: Therapievorschlag: Levitiracetam, Piracetam.

Dies war ein semi-gelöster Fall - " KCNC1 Mutation unklarer klinischer Signifikanz".

Fall 9: Spastische Ataxie und Optikusatrophie (Gelöst)

Präsentierende: Florentine Radelfahr

Moderator: Thomas Klopstock

Chronist: Ludger Schöls

Darstellung des Falles:

46-jähriger Patient mit Gangstörung seit dem 5. LJ mit spastischer und ataktischer Komponente, eher regredient gegenüber Kindheit. Sehstörung (Visusminderung) ebenfalls seit der Kindheit bei Optikusatrophie; Visusverlust progredient.

Familienanamnese: Informativ und leer.

Untersuchung: Visus re- 6/7,5, links nur Fingerzählen. Leichte Abduktionsschwäche bds. Zeichen der zerebellären und pyramidalen Affektion.

Bildgebung: cMRT oB, Spinale MRT: oB

Labor: LP, HTLV1/2, lysosomale Enzyme oB

Genetik: Optikusatrophiepanel ohne Mutationsnachweis.

HSP-Panel mit VUS in ATL-1, KIF1A, PLA2G6, AP4B1, SIL1. ATL-1-Variante auch bei gesunder Mutter

Exom: Compound-heterozygote Mutation

im BTD-Gen – Diagnose: Biotinidase-Mangel.

Stoffwechseldiagnostik: Biotinidase-Aktivität im Serum 0,09 nmol/min/ml (2,61-8,11) ; 2% (49-151).

Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:

- Kombination aus Optikusatrophie und Ataxie ist verdächtig für mitochondriale Fehlfunktion
- Fehlende Progredienz oder sogar Regredienz der Gangstörung spricht gegen hereditäre spastische Spinalparalyse oder hereditäre zerebelläre Ataxie
- Fehlende Progredienz oder sogar Regredienz der Gangstörung wäre gut vereinbar mit entzündlicher Genese aber auch mit neurometabolischer Störung

Differentialdiagnosen:

1. Mitochondriopathie z.B. NARP oder Friedreich-Ataxie (aber afferente Ataxiekomponente fehlt)
2. Erkrankung aus dem Formenkreis der spastischen Ataxien:
 - a. ARSACS: aber Optikusatrophie und fehlende Progredienz untypisch
 - b. SPG7: aber fehlende Progredienz untypisch
 - c. Adrenomyeloneuropathie: aber Optikusatrophie und fehlende Progredienz untypisch
3. NMO-Spektrum: aber unauffälliger Liquor und unauffällige Bildgebung sprechen dagegen
4. Neurometabolische Erkrankung:
 - a. M. Krabbe: aber Optikusatrophie und fehlende Progredienz untypisch
 - b. Biotinidasemangel: Variabler Phänotyp!
5. Spinale Gefäßmalformation: Optikusatrophie paßt nicht

Diskussion:

- Zweimalige Paneldiagnostik ohne Lösung: Exom ist kosten- und zeiteffektiver
- Zwei Publikationen mit sehr ähnlichem Phänotyp (Wolf B. Mol Genet Metab 2015;116:113 und Raha S & Udani V. Pediatr Neurol 2011;45:261)
- Biotinidasemangel ist nicht so selten: Anlageträger: 1:120.
Erkrankung wurde erst seit 2005 ins allgemeine Neugeborenen-Screening aufgenommen
- Therapie: Biotin 10 mg/d ausreichend.
- Bislang 4 Monate Substitutionsbehandlung ohne Effekt. Aber Besserung prinzipiell möglich. Keine Besserung auf Optikusartrophie erwartet. Beste Effekte auf Alopezie und Hauteffloreszenzen vorbeschrieben.

Empfehlungen:

- Verlaufsbericht bei DASNE2019 im Rahmen der Nachlese erbeten

Fall 10: Zerebelläres Syndrom im mittleren Lebensalter (Gelöst)

Präsentierende: Elena Schlapakow

Moderatorin: Romana Höftberger

Chronist: Harald Prüß

Darstellung des Falles:

Mitte 50-jährige Patientin mit über mehr als 1 Jahr progredientem zerebellärem Syndrom bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit. Im cMRT isolierte Kleinhirnatrophie, Liquor mit geringer Pleozytose, kein Hinweis auf Infektion oder Tumor, keine orthostatische Dysregulation.

Basispanel anti-neuronaler Antikörper unauffällig, aber in der Immunfluoreszenz auf Ratten- und Affenhirnschnitten Nachweis eines hochtitrigen (1:320-1:1000) IgG-Antikörpers. Dieser wurde im Labor Stöcker als Anti-Sez6l2-Ak in Serum und Liquor identifiziert.

Neurodegenerationsmarker im Liquor zeigten beta-Amyloid erniedrigt, Gesamt-Tau erhöht und Neurofilament-light deutlich erhöht. Unter Steroidtherapieversuch kurzfristig (4 Wo) Stabilisierung.

Fragen/Kommentare aus dem Panel / von Teilnehmern:

- Kleinhirnatrophie zeigt rasch eingetretenen Neuronenuntergang an, eher (sub)akuter Prozess
- Das hohe NFL ist eher ein Argument gegen Neurodegeneration und für einen akuten Prozess
- mGluR1-Antikörper noch nicht bestimmt; könnten klinische Phänomenologie (u.a. Kopftremor) erklären.

Differentialdiagnosen:

1. Primär durch Sez6l2 AK vermittelte Degeneration mit Betonung des Kleinhirns
2. T-Zell-vermittelte Kleinhirndegeneration (+/- Tumor), die Sez6l2-Ak sind nur Biomarker
3. Primär neurodegenerative Erkrankung (mit sekundären oder davon unabhängigen Antikörpern)

Diskussion:

- Bisher 2 publizierte Fälle mit Sez6l2-Ak-assoziiertem zerebellärem Syndrom
- Funktioneller Nachweis der Pathogenität der Ak steht noch aus
- Paraneoplasie weiterhin denkbar
- Molekulargenetik bereits eingeleitet (Befunde noch ausstehend): Trinukleotid-Repeat-Erkrankungen und Whole-Exome-Sequencing (Ataxiegene, TDP-43-, FUS-/TLS-, C9orf72)
- Hinweise für immunvermittelte Kleinhirndegeneration überwiegen (Pleozytose, akuter Prozess, Auto-Ak)

Empfehlungen:

- Tumorsuche fortsetzen
- da entzündliche Kleinhirndegenerationen eine schlechte Prognose haben, ist eine Erweiterung der Immuntherapie indiziert
- eher Immuntherapie mit Beeinflussung der T-Zellen statt nur Rituximab zu verwenden, also z.B. Cyclophosphamid, Azathioprin, MTX, da zytotoxische T-Zellen ursächlich sein können und die Funktionalität des Sez6l2-Ak noch unklar ist
- im Forschungskontext Liquor-Zellen asservieren u. daraus monoklonale Sez6l2-Ak klonieren (Labor Prüß, Berlin); damit ließe sich die Funktionalität der Ak nachweisen

Fall 11: Leukodystrophie unklarer Ätiologie (ungelöst)

Präsentierende: Michaela Butryn (Neurologische Universitätsklinik Magdeburg)

Moderatorin: Alexander Münchau

Chronist: Knut Brockmann

Patient: 66-jähriger Zahnarzt mit einer CLL in der Vorgeschichte. Erstuntersuchung in der Neurologie 2016/2017 wegen seit 2014 progredienter Gangstörung, Dysarthrie, Harninkontinenz.

Klinisch-neurologisch: spastische Tetraparese, sensible Ataxie. Neuropsychologisch unauffällig.

Kraniale MR-Tomographie (Beurteilung durch Eva Bültmann): Leukoenzephalopathie, bilateral, fast symmetrisch, Aussparung der U-Fasern. Capsula interna und Corpus callosum betroffen. Im Mesencephalon streifige T2-Hyperintensität in den oberen Kleinhirnstielen, im mittleren Kleinhirnschenkel und in der Medulla oblongata.

MRT spinal: Longitudinale T2-Signalanhebung im zentralen Myelon in der sagittalen Schnittführung, im Querschnittsbild sind die dorsalen Stränge T2-Signal angehoben.

Liquor unauffällig, nur Laktat mit 2,4 mmol/l grenzwertig.

Muskelbiopsie unauffällig.

Hirnbiopsie nicht wegweisend.

Gesamt-Exom-Sequenzierung ohne wegweisenden Befund.

Im Serum Nachweis von Antineurochondrin-AK mit Anstieg von 1:100 bis auf 1:320, daraufhin Steroid-Pulstherapie ohne Besserung der Symptomatik, weiterer Anstieg der Antikörpertiter auf 1: 1000.

Zusammenfassend also **Leukodystrophie unklarer Genese.**

Fragen: Bedeutung der Antineurochondrin-AK? Therapeutische Optionen?

Diskussion:

Frau Höftberger: Antineurochondrin-AK sind wenig charakterisiert.

Herr Prüß: Bisher nur wenige Patienten mit Antineurochondrin-AK beschrieben, einzelne Patienten mit fraglich zerebellären Symptomen. Meist ALS-Phänotyp. Es ist unsicher, ob diese Antikörper pathogen sind.

Frau Bültmann: Sehr ausgeprägte MRT-Veränderungen mit supra- und infratentorieller Leukoenzephalopathie. Frage: Leukovaskulopathie? Am ehesten Adult-onset-Leukodystrophie.

Herr Brüggemann: Lymphoproliferative Erkrankung in der Vorgeschichte, möglicherweise pathogenetisch bedeutsam.

Differentialdiagnose: Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) wird als unwahrscheinlich angesehen, da die Hirnstammveränderungen zu flächig und homogen sind. Die supratentoriellen und spinalen Veränderungen passen hingegen zur LBSL.

Herr Brüggemann: GFAP-Enzephalitis?

Herr Prüß: Passt klinisch nicht.

Auto-AK werden insgesamt eher als pathogenetisch nicht bedeutsam angesehen. Also weiter nach genetischer Ursache suchen.

Herr Schöls: Ergänzung der Genetik in Uniklinik Tübingen, insbesondere DARS2-Gen (ursächlich für LBSL).