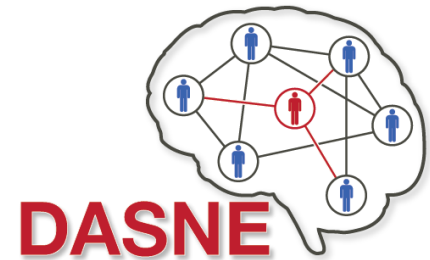


Fall 1



„Unkoordinierte Wesensänderung“

Exome-Diagnostik eines multisystemischen Krankheitsbilds

Carlo Wilke

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
und Zentrum für Neurologie, Universität Tübingen

DASNE 2019

Fall 1

Anamnese bei Erstkontakt (58j.)



58j., alleinlebend

ärztliche Zuweisung

alltagsrelevante kognitive Defizite:
Aufgabe der Arbeitstätigkeit (52j.)
sozial unangemessenes Verhalten,
Disinhibition



Beschwerden des Patienten

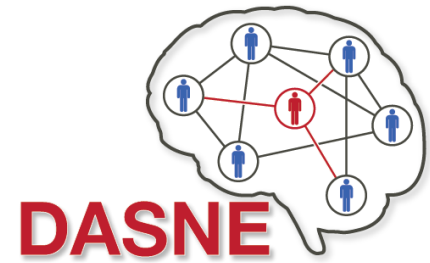
progrediente Sprechstörung (52j.)
progrediente Gangunsicherheit
keine weitere Beschwerdeeinsicht,
Verwunderung über ärztliche Sorge

Fremd-/Familienanamnese, medizinische Dokumentation:

nicht erhebbar bzw. nicht vorhanden

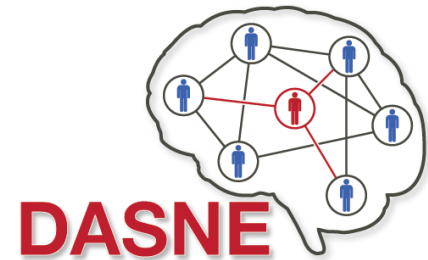
Fall 1

Klinischer Eindruck bei Erstkontakt (58j.)



Fall 1

Klinisches Syndrom und Zusatzbefunde (58j.)



Systembeteiligungen

Frontallappen: Disinhibition, Manierenverlust, Aufmerksamkeitsdefizite, Frontalhirnzeichen

Zerebellum: Sakkadendysmetrie, Dysarthrie mit skandierender Sprache, breitbasiges ataktisches Gangbild, Extremitätenataxie

unteres Motoneuron: Muskelatrophie der Beine

Basalganglien: leichte Hypomimie

Montreal Cognitive Assessment

26/30 Punkte

Defizite: Wortflüssigkeit und Gedächtnisabruf

MRT

milde insuläre und zerebelläre Atrophie

EMG

Faszikulationen der Beinmuskeln proximal und distal, keine Floridität

Liquor

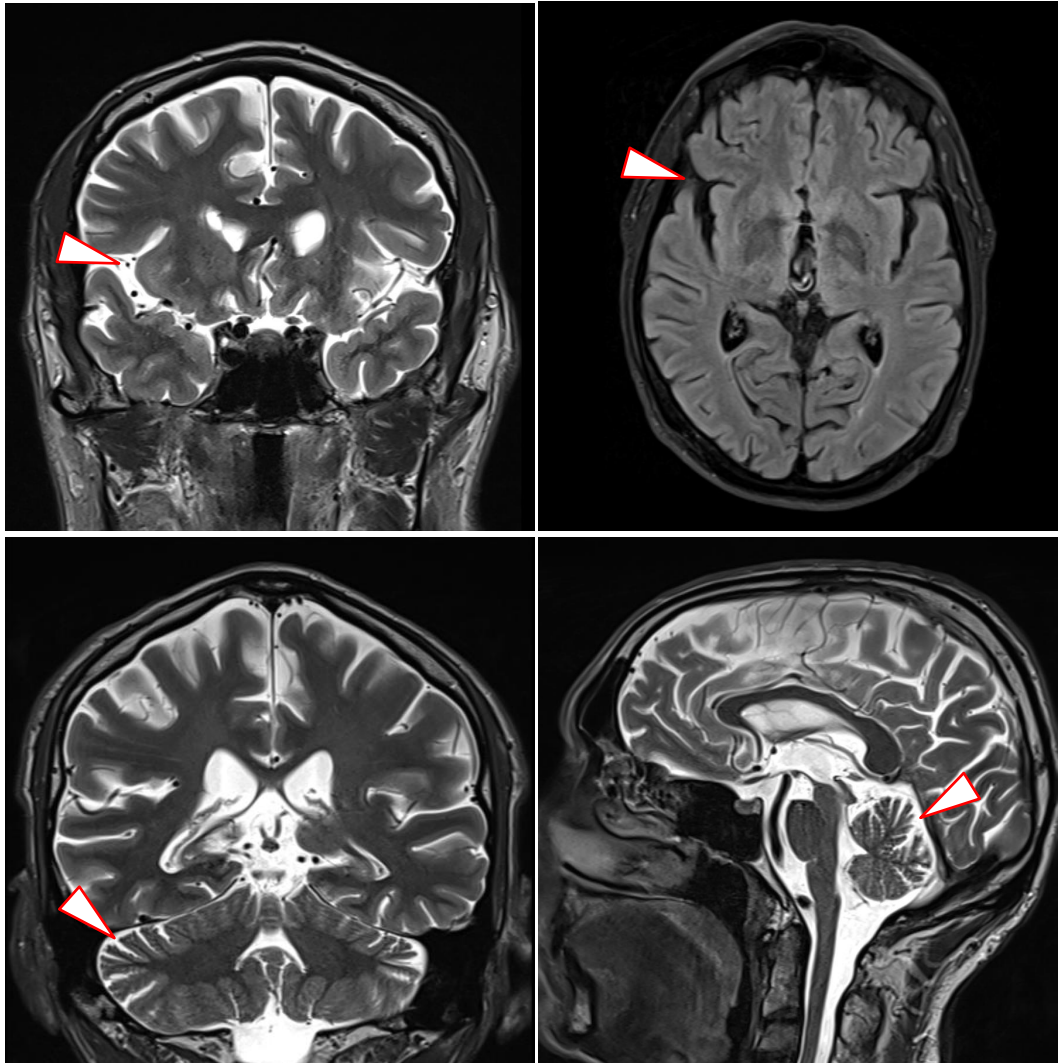
NfL 2.362 pg/ml (<830): erhöht
β-Amyloid, t-tau, p-tau, Laktat: normal

EKG/Echokardiographie

Normalbefunde

Fall 1

MRT (58j.)



Fall 1

Differenzialdiagnose: Ihre Meinung?



multisystemische Degeneration

Frontallappen & Insula

Cerebellum

unteres Motoneuron

Differenzialdiagnose?
bvFTD-Ataxie Syndrom

- a. *C9orf72*-Repeat Expansion
- b. adulter Tay-Sachs (Hexosaminidase A Defizienz)
- c. spinozerebelläre Ataxie (SCA2 oder SCA3)
- d. Mitochondriopathie (nukleäre DNA oder mtDNA)
- e. malnutritiv-toxische Genese



DASNE

Fall 1

Exom-Sequenzierung nach *C9orf72*-Ausschluss



CHCHD10: c.[176C>T];[=], p.[(Ser59Leu)];[(=)]

Proteineigenschaften

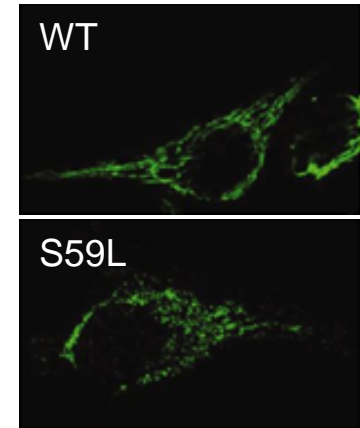
Lokalisation: mitochondrialer Intermembranraum

Beteiligung an der oxidativen Phosphorylierung

Pathogenität der Variante

- ✓ Frequenz: nicht gelistet in in-house Datenbank, gnomAD, 1000g
- ✓ Austausch einer evolutionär hoch konservierten Aminosäure
- ✓ als pathogen beschrieben: *Assoziation mit zerebellärer Ataxie**
- ✓ funktionell: Fragmentation des mitochondrialen Netzwerks und pathologische Cristae-Struktur (HeLa Zellen)*

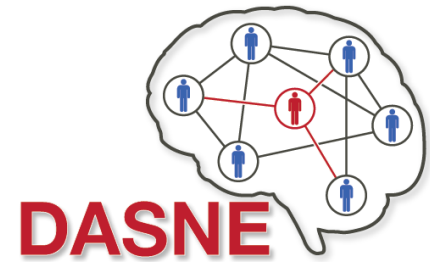
*Bannwarth et al. 2014. *Brain*. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through *CHCHD10* involvement. PMID: 24934289.



CHCHD10-Färbung

Fall 1

Take-Home Messages



bvFTD-Ataxie-Syndrom bei *CHCHD10*-Mutation

- Mitochondriopathie bei FTD-ALS-Spektrum berücksichtigen
- zerebelläre Ataxie bei spezifischen *CHCHD10*-Mutationen?