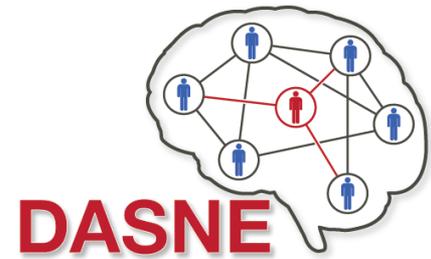


# Fallpräsentation Fall B.A. (ii) interessanter gelöster Fall

---



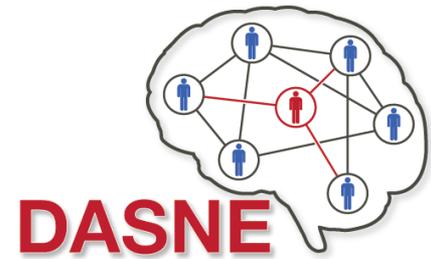
Herr B. A., \*1997

Dr. med. Alma Osmanovic  
Klinik für Neurologie  
Medizinische Hochschule Hannover

Symposium der DASNE; Wartburg / Eisenach 27.-29.11.2019

# Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf

---



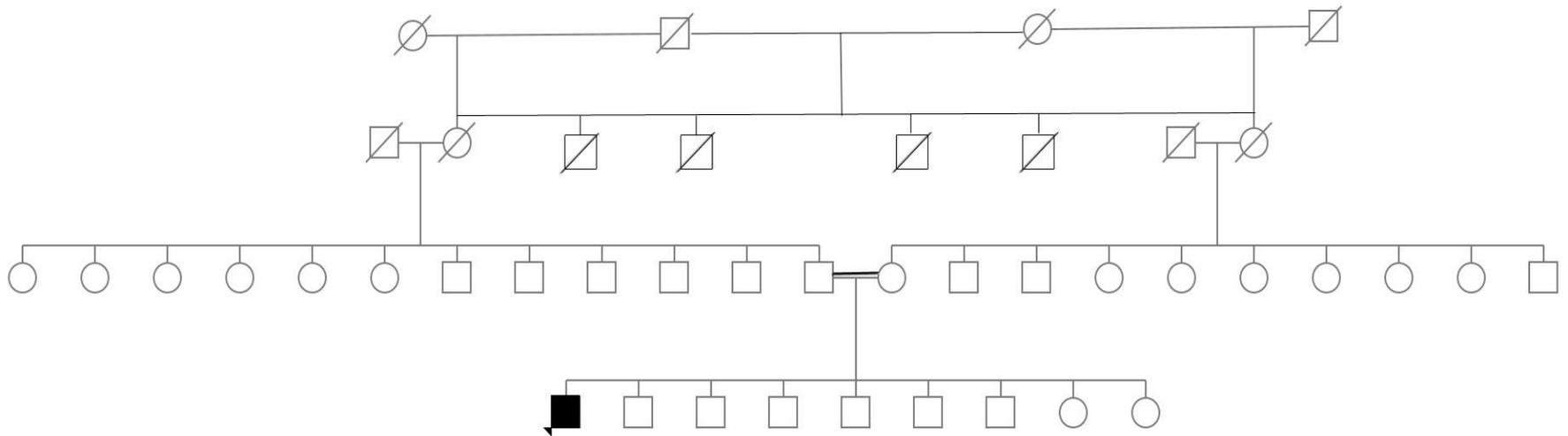
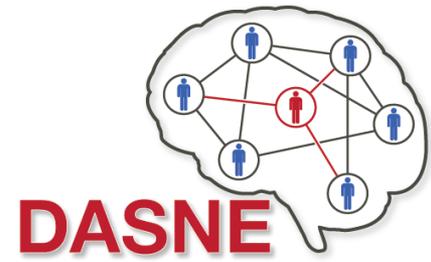
## **Anamnese incl. Vorgeschichte**

- 22 jähriger Patient, aus dem Irak stammend, seit 2015 in Deutschland
- In der Kindheit häufig in Krankenhäusern vorstellig bei Untergewicht  
Diagnose Diabetes Mellitus (Therapie: Metformin bis ca. 2016)
- Seit der Kindheit: häufig Durchfall, Bauchschmerzen
- Intermittierende Kopfschmerzen und das Gefühl einer allgemeinen Kraftlosigkeit
- Ab ca. 18 Jahren: Kribbelmissempfindungen und Verkrampfungen der Füße

## **Familien und Sozialanamnese**

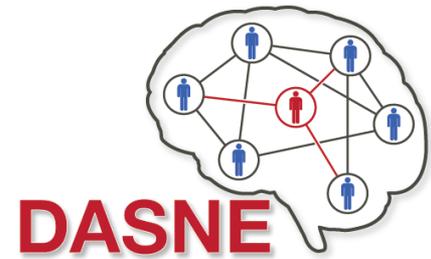
- FA leer, Konsanguinität der Eltern, Abitur

# Stammbaum



# Phänotyp / Körperliche Untersuchung

---

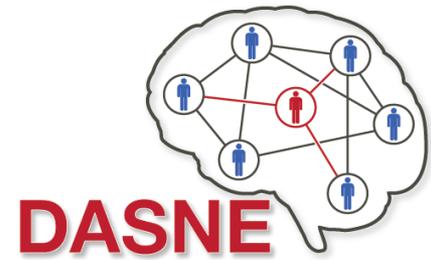


## Befund

- Asthenischer Habitus; freundlich zugewandt, kognitiv keine Einschränkung
- Größe: 170cm Gewicht: 56,6Kg
- Bds. Ptosis
- Okulomotorik: bds. inkomplette Ophthalmoplegie, Doppelbilder beim Seit- und Aufblick
- Allseits erloschene Reflexe
- Pallhypästhesie
- Leichte Parese der Zehen und Fußheber bds. 4/5
- Hohlfüße und Krallenzehen bds.

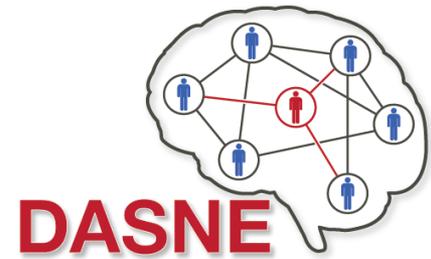
Patientenvideo

---



Patientenvideo entfernt

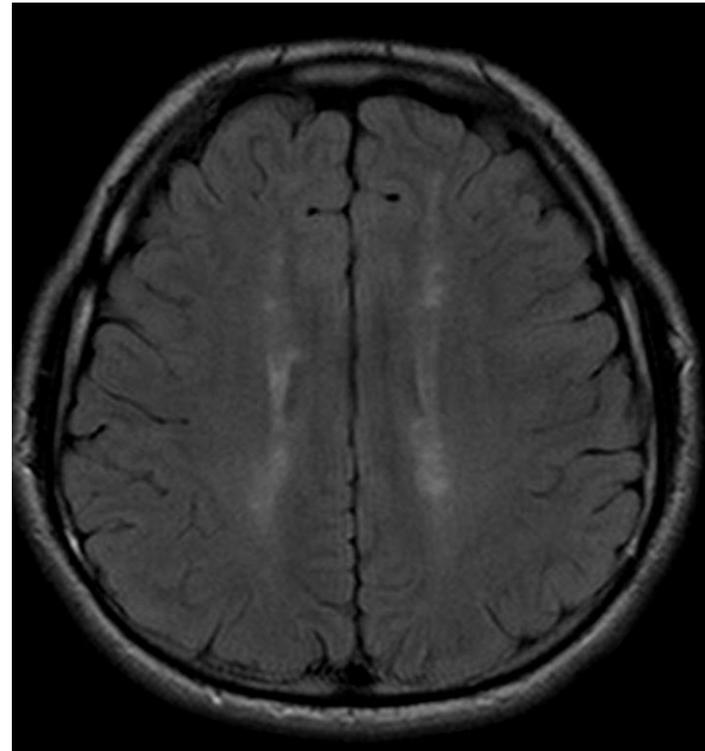
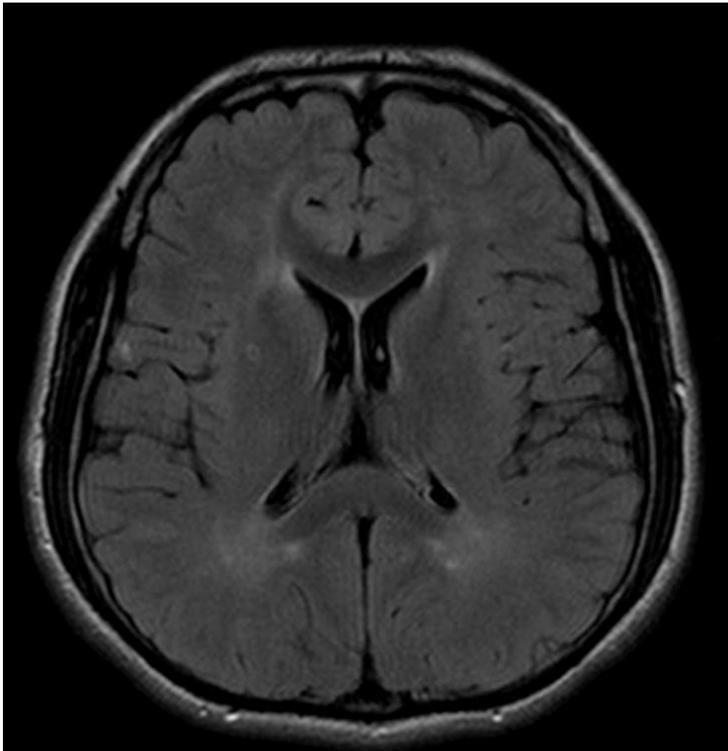
## Entscheidende Zusatzbefunde (1)



Januar 2017: cMRT mit KM (ambulant) bei Kopfschmerzen

„Fleckförmige konfluierende Signalanhebungen in FLAIR und T2 im periventrikulären Marklager und frontal subkortikal; keine Diffusionsstörung, Keine KM Anreicherung“

→ V.a chronisch-entzündliche ZNS Erkrankung

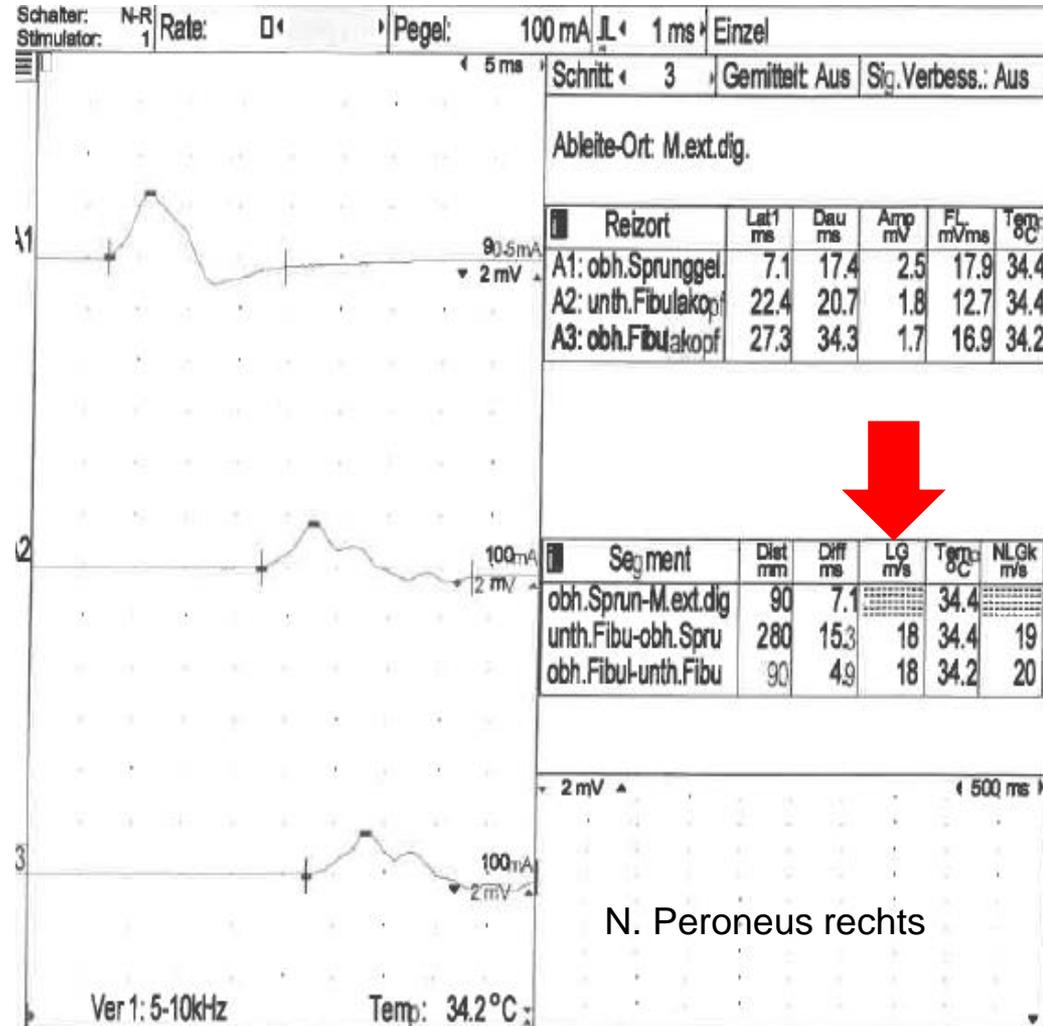


# Entscheidende Zusatzbefunde (2)



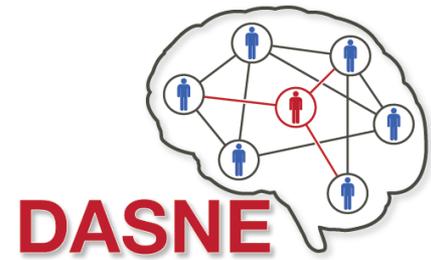
**DASNE**

- EEG: ohne Pathologien
- LP: 2 Zellen/ $\mu$ l, OKB Typ 1, Keine intrathekale IG Synthese
- Labor: CK opB;  $\uparrow$  GPT 77 U/l (<50 U/l)  $\uparrow$  GOT 48 U/l (<36 U/l)
- Elektrophysiologie: primär demyelinisierende sensorimotorische PNP
- MMST: 30/30 Punkten
- Suralis PE 2017: „hochgradiger Verlust stark myelinisierter Axone, a.e. einer Neuropathie vom axonalen Typ entsprechend. keine „Zwiebelschalen“
- Abdomen-Sono: leichte Steatosis Hepatis



# Differentialdiagnose

---



- Refsum-Syndrom : Normale Phytansäure im Serum
- Adrenoleukodystrophie : überlangkettige Fettsäuren: normwertig
- Deymelinisierende HSMN

Genetik: Ausschluss Deletion und Duplikation PMP22, zudem MLPA: GDAP1, GJB1, HSPB1, MFN2, MPZ unauffällig

- Weiterführende Diagnostik: WES

# Fallpräsentation

---



## Symposium der DASNE

Wartburg / Eisenach 27.-29.11.2019



*Dr. Florentine Radelfahr*

*Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik*

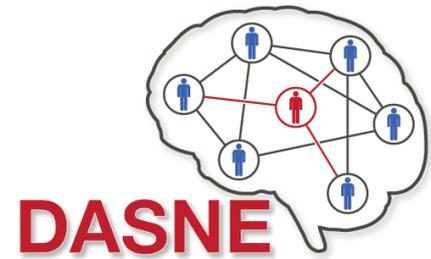
*Klinikum der Universität München*

## Anamnese / Verlauf



- 
- S.G., 31 J., Vorstellung mit den zwei ebenfalls erkrankten Geschwistern
  - **Leitsymptome: Kachexie, Muskuläre Schwäche, Gangunsicherheit**
  - Beginn im Alter von 10 Jahren mit häufigen Diarrhoen
  - VE: residuale Parese nach Polio-Erkrankung mit Spitzfuß links und Kontrakturen d. Kniegelenks, Gehstock
  - Adoptiert aus Indien mit 2 Geschwistern
  - Gelernter Goldschmied
  - Lebt mit Geschwistern bei seinen Adoptiveltern

# Phänotyp / Körperliche Untersuchung



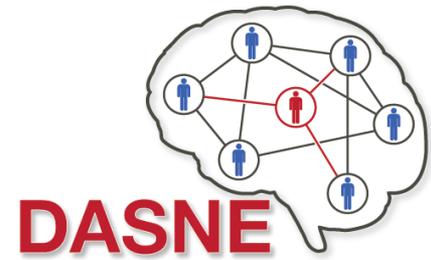
## Befund

- Gewicht 30,85 kg, Größe 163,5 cm, **BMI 11,54 kg/m<sup>2</sup>**
- Leichte Ptosis, Augenmuskelparesen mit Doppelbildern beim Seitblick
- Muskelatrophie mit geringgradiger Tetraparese, Kontrakturen der Kniegelenke, Hohl- und Spitzfußstellung
- MER schwach auslösbar
- Hypästhesie der Finger bds., Pallästhesie bimalleolär 5/8
- Koordination: FNV ataktisch, KHV erschwert, Romberg positiv, Dysdiadochokinese, erschwerte Gangproben nicht durchführbar, Gehen mit Gehstock, Aufstehen aus der tiefen Hocke nicht möglich
- SARA:11/40 P
- Internistisch: Tachykardie, abdominal lebhaft DG
- Keine wesentlichen neuropsychologischen Auffälligkeiten

**>> Kachexie, CPEO, Tetraparese, Hypästhesie, Extremitäten- und Gangataxie**

## Patientenfoto

---



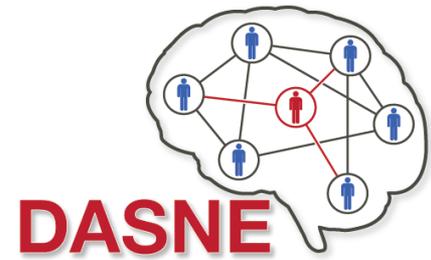
Entfernt: Abbildung aus Publikation.

Doi: 10.34297/AJBSR.2019.01.000510

Schwester des Patienten

MRT

---

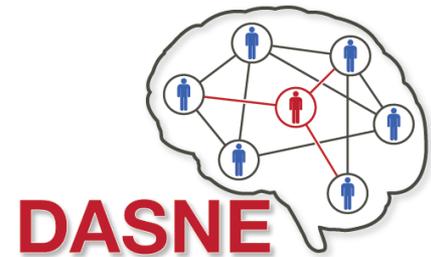


Entfernt: Abbildung aus Publikation.

DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5507>

## Entscheidende Zusatzbefunde (1)

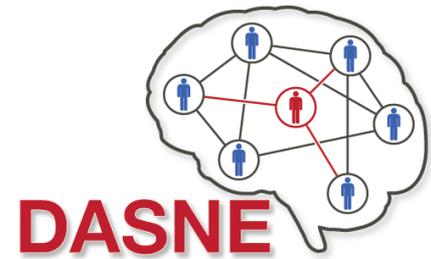
---



- Labor: Vitamin D-Mangel
- Gastro-/Koloskopie: Funktionelles Kurzdarmsyndrom mit Fehlbesiedlung und Pseudoobstruktion
- Elektrophysiologie: primär demyelinisierende sensomotorische Polyneuropathie
- Kardiale Verlaufskontrolle opB

# Differentialdiagnosen

---



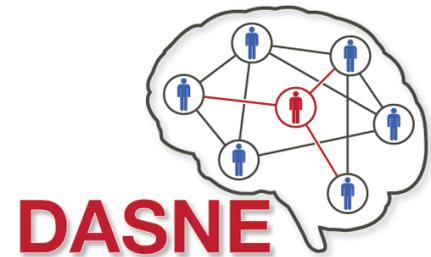
- Anorexia nervosa
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Syndrom der oberen Mesenterialgefäße
- M. Whipple
- Malassimilations/Malabsorptionssyndrom
- Chronische Pseudoobstruktion
- Myasthenis gravis
- CPEO
- Hereditäre Polyneuropathie (CMT)
- CIDP
- Leukencephalopathy
- :



**DASNE**

---

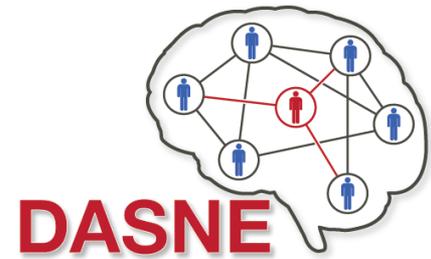
# Genetik



- Nachweis der homozygoten Mutation c.605G>A, pArg202Lys im ECGF1-Gen
  - Defekt der Thymidin-Phosphorylase (TYMP) -> Akkumulation von Thymidin und Desoxyuridin (dThd und dUrd) (HPLC Bestimmung)
  - Nachweis von multiplen mtDNA Deletionen durch Dysbalancen im Nucleotid-Pool der Mitochondrien
  - Atmungsketten-Defekte

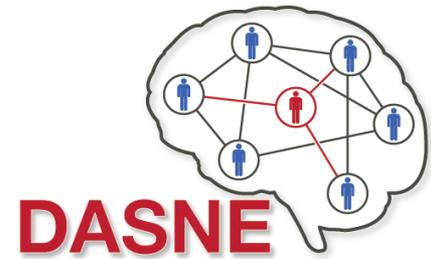
➤ Mitochondriale Neurogastrointestinale Enzephalomyopathie (MNGIE)

# Verlauf



- Exazerbationen mit massiven Diarrhoen und Gewichtsverlust -> parenterale Ernährung
  - Umfängliche internistische Abklärung zur ätiologischen Einordnung
  - Zunächst mit Hickmann-Katheter -> Teilthrombose d. V. subclavia links
  - Anlage einer PICCC-Katheters
  - Medikation mit Rifamycin
  - Tinctura opii ohne anhaltenden Effekt
- Schluckstörungen
- Massive Atrophie der Unterarmextensoren mit resultierenden Kontrakturen der Finger
- Schlaganfall-ähnliche Episode mit Sprachstörung und orofazialen Automatismen
- Depression
- Immobilisierung
- Suizidale Gedanken, fehlender Lebenswille
- Belastende Psychosoziale Faktoren

## Verlauf



- 
- Behandlung auf Palliativstation
  - Verlegung ins Hospiz
    - Beendung der parenteralen Ernährung
  - †Patient verstirbt im Alter von 35 Jahren
  - Häufigste Todesursache sind GI-Komplikationen [Garone et al 2011]

## Fazit



- 
- Nukleäre Mutation können Ursache für mitochondriale Erkrankungen sein
  - Interdisziplinäre Betreuung der Patienten erforderlich
  - Mangelndes Verständnis der Pathomechanismen erschwert symptomatische Therapie
  - Es gibt bereits heute vielversprechende Therapieansätze
  - Lösung für Dilemma um Entwicklungskosten und niedrige Patientenzahlen wird benötigt



---

- Vielen Dank für die Aufmerksamkeit -





**DASNE**

---

# Hintergrundinformationen

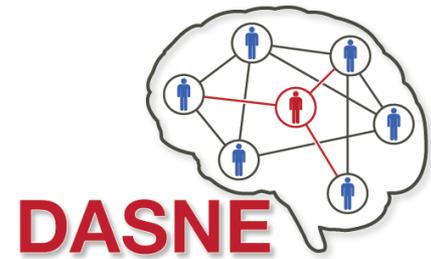
# Therapieoptionen



- Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHSCT)
  - Probleme:
    - AZ
    - Passender Spender
    - Schlechte Überlebenszahlen bei Pat. >30 Lbj. [Halter et al 2015]
- Lebertransplantation
  - Vielversprechend, geringere Morbidität als bei AHSCT

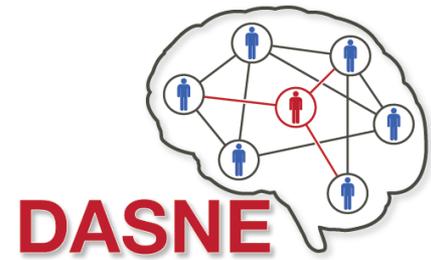
# Neue Therapieansätze

---



- Thrombozytentransfusionen in Einzelfällen (Effekt für ~5d) [Lara et al 2006]
- Erythrozyten-enkapsulierte Thymidinkinase [Moran 2008] (NCT03866954)
- Hepatische Gentherapie

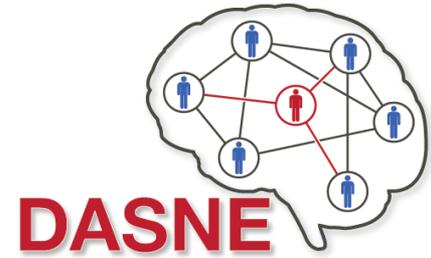
# MNGIE



- 
- Geschätzte Inzidenz von 11-22 Fällen/Jahr in Europa
  - Keine Prävalenzdaten verfügbar (>1:10 000 000)
  - Pathophysiologie

Entfernt: Abbildung aus Publikation.

# MNGIE



---

Klinisches Spektrum:

**Entfernt: Abbildung aus Publikation.**

**DOI: 10.1016/s0960-8966(00)00159-0**