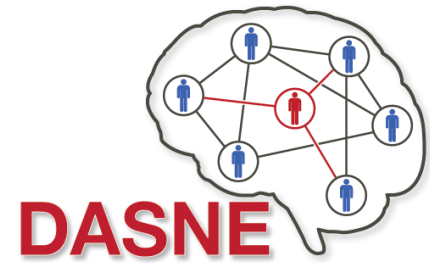


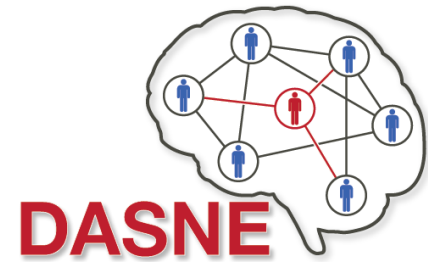
Fallpräsentation



Ivan Karin, Friedrich-Baur-Institut, LMU München

Symposium der DASNE; Wartburg / Eisenach 27.-29.11.2019

Anamnese und Verlauf / Familienanamnese



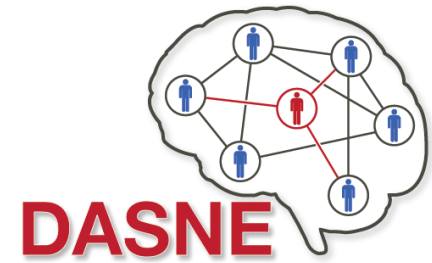
Anamnese inkl. Vorgeschichte

- 63jährige Patientin (*1956); am Institut bekannt seit 2008
- Seit ca. 1994 progrediente okulopharyngeale Symptomatik
 - Leichtgradige Ptosis bds.
 - Progrediente Dysphagie (mittlerweile nur noch pürierte Kost)
 - Mittelgradige Dysarthrophonie
- Im Verlauf zunehmende muskuläre Belastungsintoleranz
 - Benutzung eines Rollators für längere Strecken
- Chron. Schmerzsyndrom

Familienanamnese

- Mutter ebenfalls betroffen:
 - Beginn mit ca. 45 Jahren mit beidseitiger Ptosis
 - Mit 67 Jahren an einem Herzinfarkt verstorben
- Schwester lt. Patientin gesund
- Pat. kinderlos

Klinisches Bild / Familienanamnese



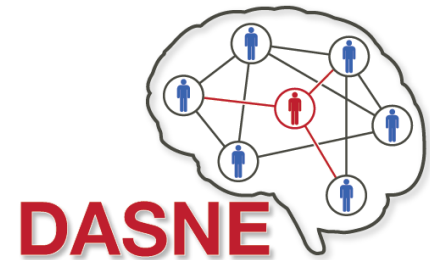
Patientin (ca. 18 Jahre)

Patientin (rechts; ca. 54 J.) mit Schwester (links; ca. 52 J.) und Nichte der Patientin

Patientin (ca. 32 Jahre) mit Mutter (ca. 55 Jahre)

Patientin (ca. 55-60 Jahre)

Körperliche Untersuchung

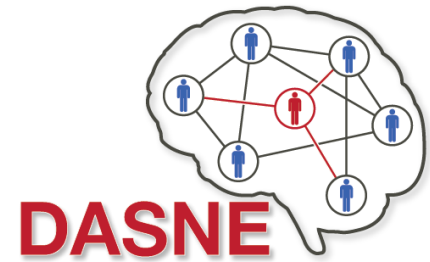


Befund bei WV 2019

- Facies myopathica
- Dysarthrophonie ('nasale Sprache')
- Leichtgradige Ptosis bds.; Abduktionsdefizit bds. bis ca. 50° (erstmalig 2017 beschrieben; vorher keine PEO); leicht sakkadierte Blickfolge; Makroglossie
- Schlaffe Tetraparese; an den OE distal betont; an den UE proximal betont
- Nackenbeuger- und Nackenstreckerschwäche
- Atrophie der Unterarmmuskulatur und der Handbinnenmuskulatur
- MER: TSR, RPR, ASR bds. nicht erhältlich; Babinski-Zeichen bds. negativ
- Hypästhesie Dig. III-V des linken Fußes, ansonsten Sensibilität intakt
- Unspezifisch verlangsamtes Gangbild, keine Gangataxie

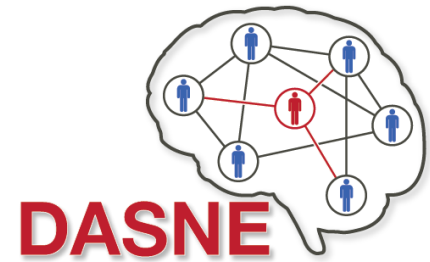
→ **Myopathischer Phänotyp**

Weitere Diagnostik



- Muskelbiopsie 2005 (M. deltoideus rechts): geringgradig, unspezifisch myopathisch verändertes Muskelparenchym; keine ragged red fibres oder COX-negativen Fasern nachweisbar
- CK-Wert: schwankend zwischen 168 U/l – 678 U/l
- Genetik:
 - 2007: Ausschluss OPMD
 - 2008: Nachweis multipler mtDNA-Deletionen aus Muskel-DNA
 - Kein Nachweis pathogener Mutationen in *POLG*, *POLG2*, *ANT1*, *Twinkle*, *OPA1*
 - 2015: Gen-Panel-Diagnostik (Nukleär kodierte Gene bei Mitochondriopathien)
 - Nachweis der heterozygoten Variante c.1202A>G in *DNA2* mit unklarer Signifikanz

(Genetische) Differentialdiagnostik bei multiplen mtDNA-Deletionen



- Bekannte, mit multiplen mtDNA-Deletionen assoziierte, nukleär kodierte Gene:
 - *POLG*, *POLG2*, *ANT1*, *Twinkle*, *RNASEH1*, *MGME1*, *DNA2*
 - Involviert in mtDNA-Replikations- und -Reparatur-Mechanismen
 - *DNA2*: Assoziation zwischen Mutationen in *DNA2* und dem Nachweis multipler mtDNA-Deletionen bei autosomal-dominantem Erbgang erstmals 2013 beschrieben (Ronchi et al. Am J Hum Genet. 2013)
- Weitere (enzymatische) Funktionsdiagnostik noch ausstehend
- Bei positiver Familienanamnese, passender Klinik sowie bei Nachweis multipler mtDNA-Deletionen nehmen wir eine Pathogenität der erwähnten Mutation in *DNA2* an