

# Fallpräsentation

---



Dr. med. Federica Montagnese  
Friedrich Baur Institut – LMU München

Symposium der DASNE; Eisenach 25.-27.11.2021

# Anamnese



## Anamnese incl. Vorgeschichte

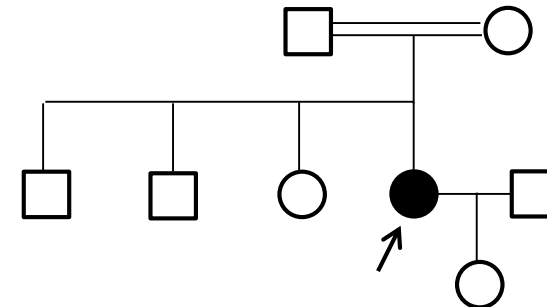
- 27 jährige Patientin, unauffällige, zeitgerechte Geburt;
- Psychomotorische Entwicklung regelrecht
- Keine Vorerkrankungen
- Keine Dauermedikation

## Epikrise:

- Seit ca. 6 Mo. (nach Entbindung) Sensibilitätsstörungen re. Arm, fluktuierend (Dauer Stunden-Tagen) und subj. Kraftminderung re. Arm
- Sonst keine Beschwerden

## Familien und Sozialanamnese

- Herkunft: Türkei
- Eltern konsanguin
- Keine NME bekannt



# Phänotyp / Körperliche Untersuchung

---



## Befund

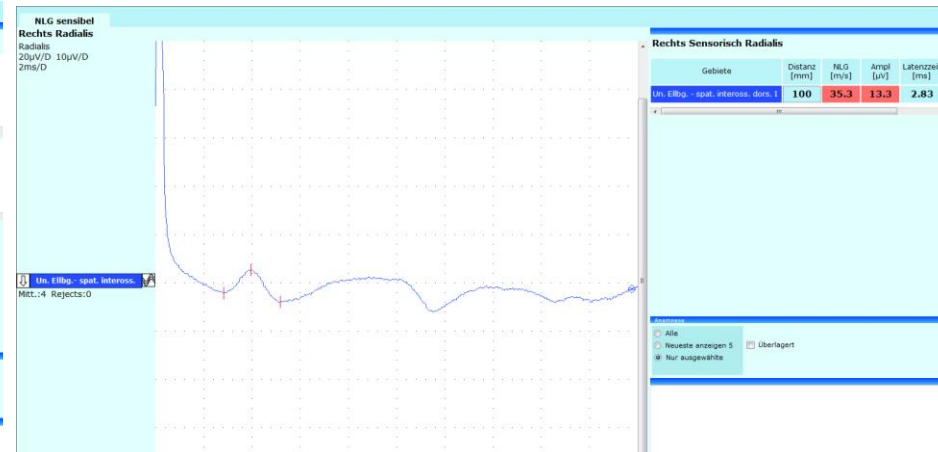
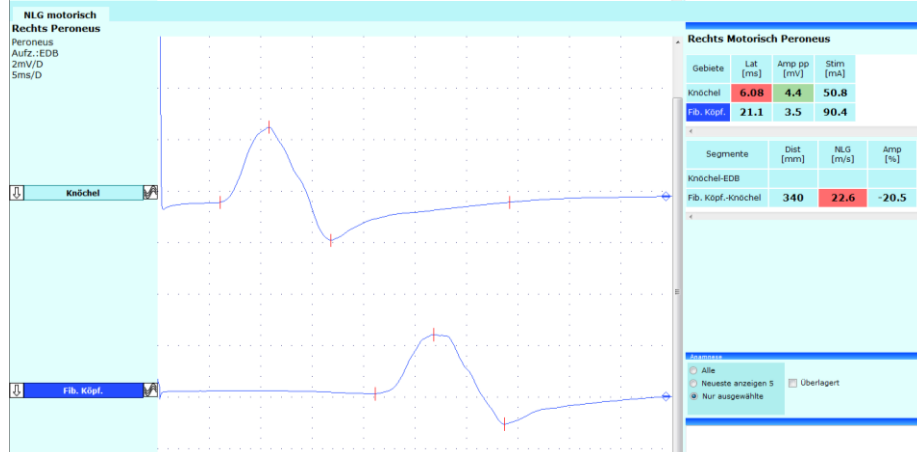
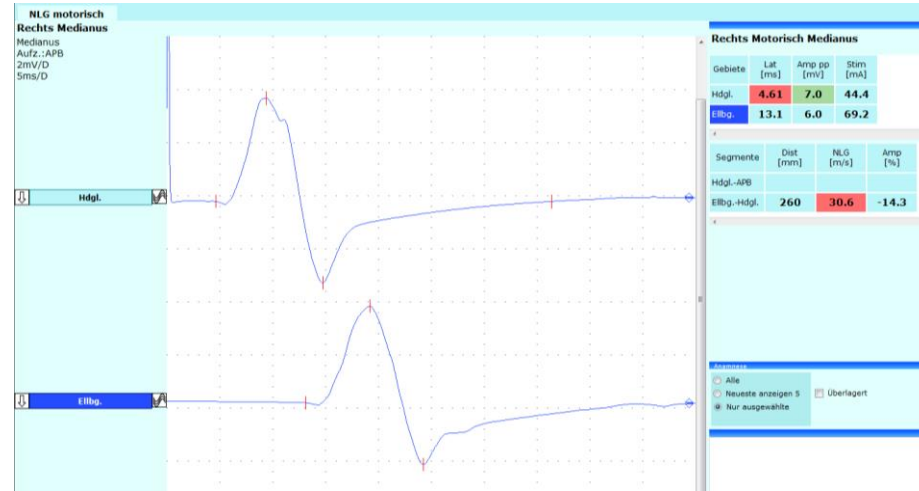
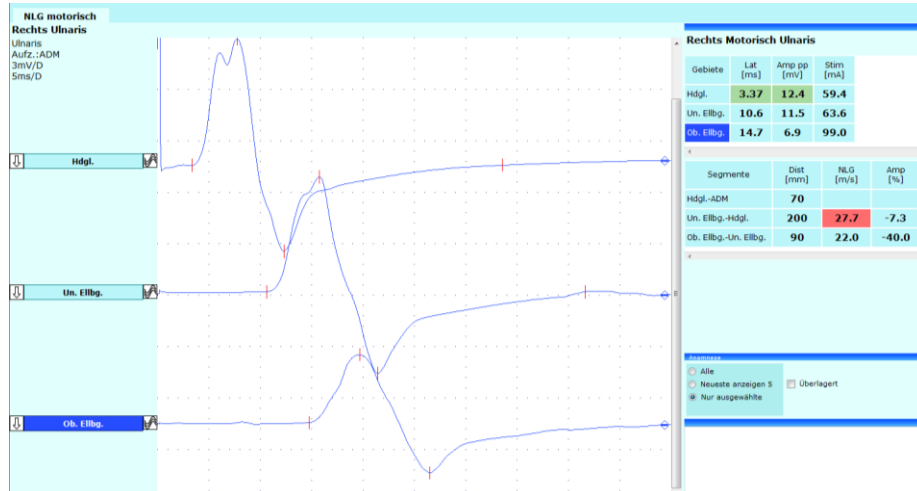
- Kopf und HN: opB
- Gang: opB
- Muskeltonus/-Trefik/-Kraft: opB
- MDR: allseits erloschen; kein PBZ
- Sensibilität: opB
- Koordination: opB

-> (V.a.) Polyneuropathie

# Entscheidende Zusatzbefunde (1)

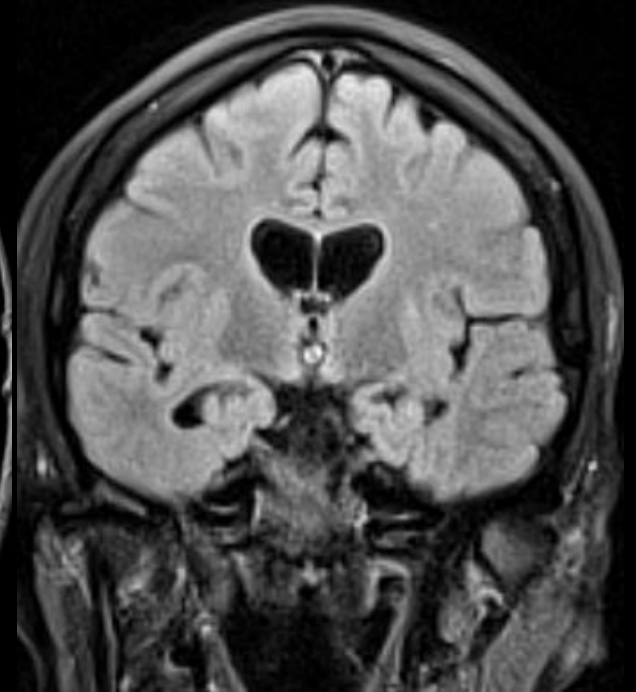
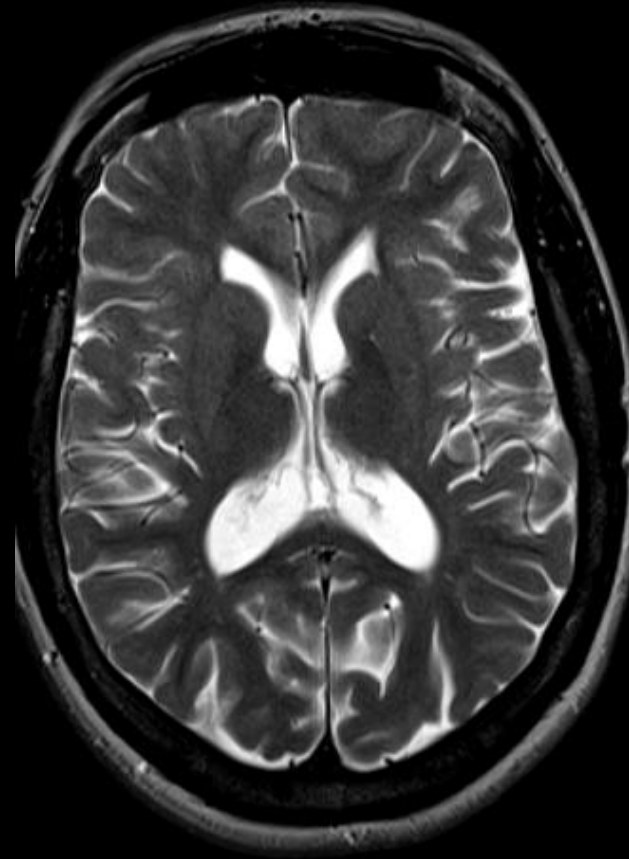
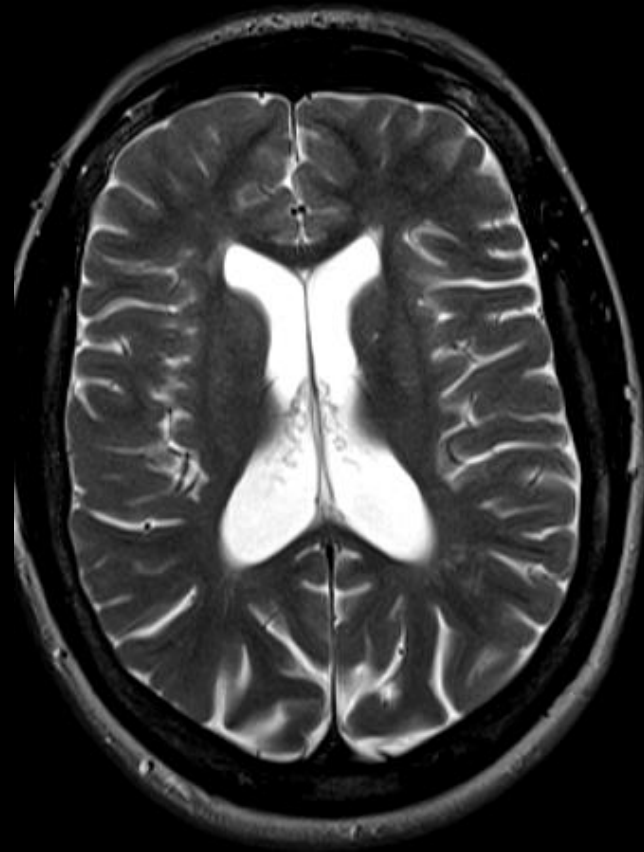


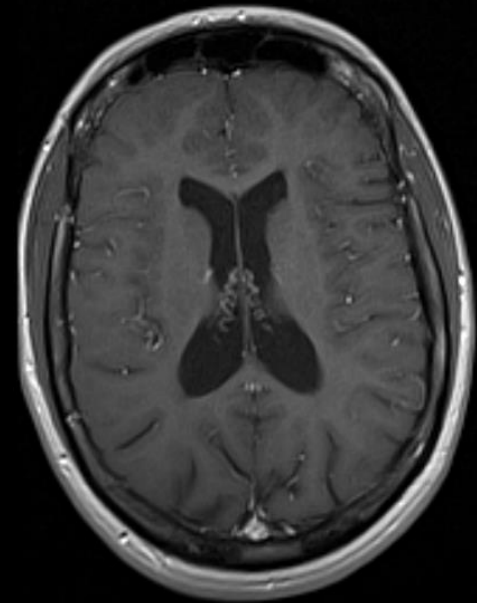
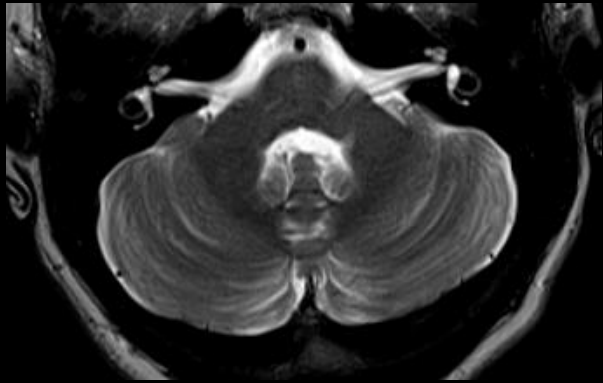
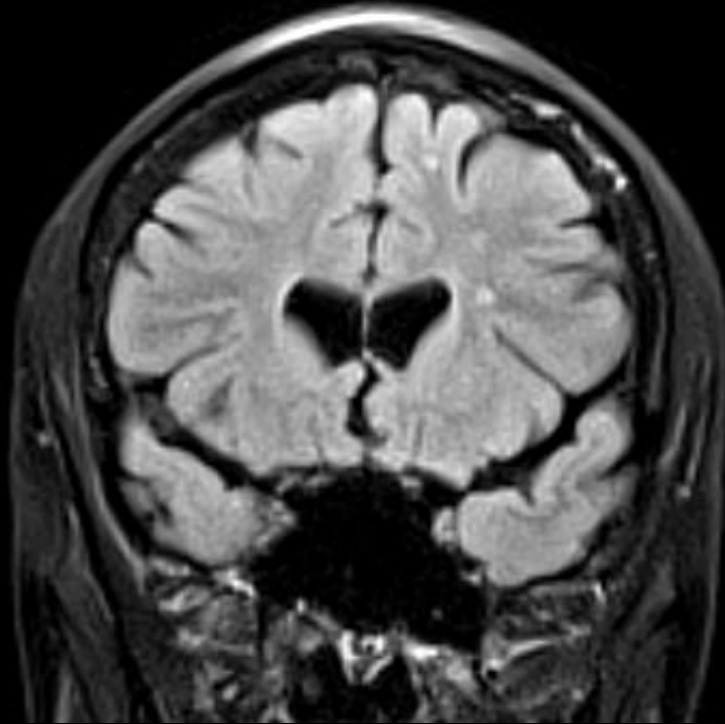
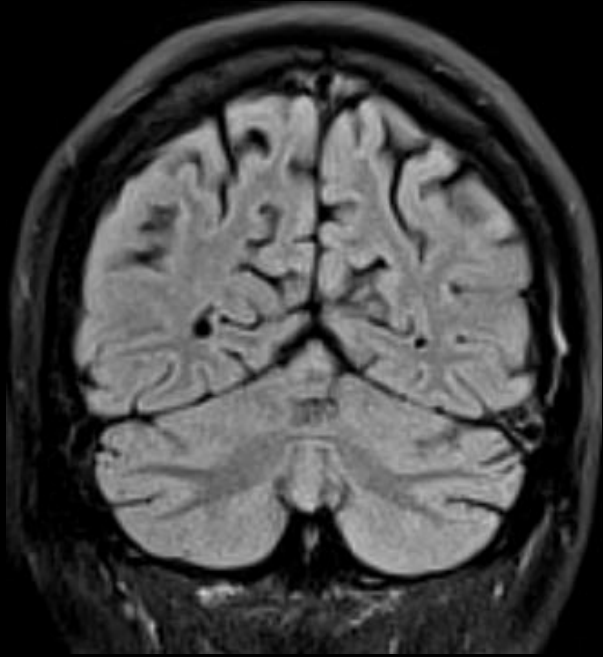
**DASNE**



-> Sensomotorische demyelinisierende Polyneuropathie a.e. hereditär

27j Frau





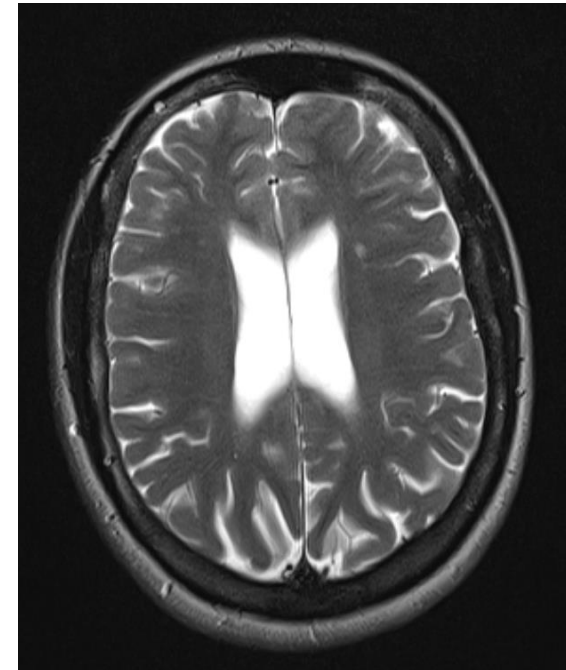
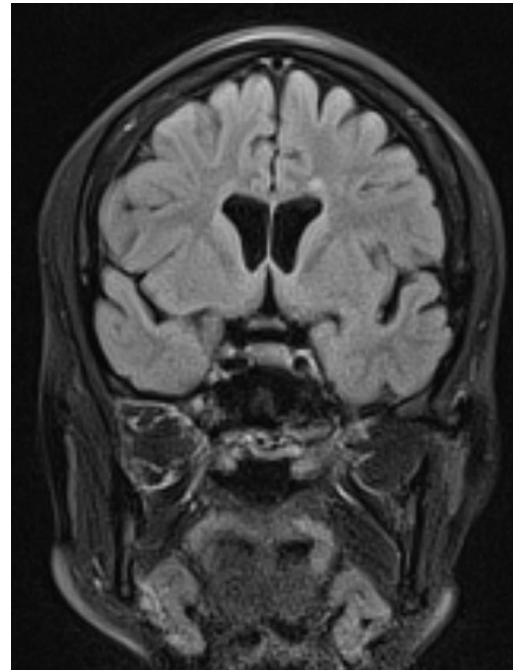
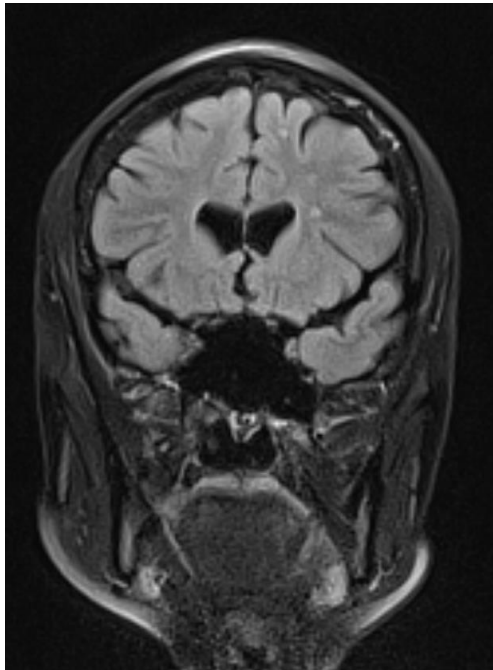
- Für das Patientenalter fortgeschrittene Zeichen der Neurodegeneration:  
Atrophie (infra- und supratentoriell), innen betont
- Dünnes Corpus callosum
- Wenige kleinfleckige T2-signalintense Marklagerläsionen
- Keine Diffusionsrestriktion
- Kein KM-Enhancement

## Zusatzbefunde (2)



### Befund

- cMRT: „geringe peri- und paraventrikuläre Leukoenzephalopathie bifrontal und links temporookzipital“
- Neuropsychologische Testbatterie: opB



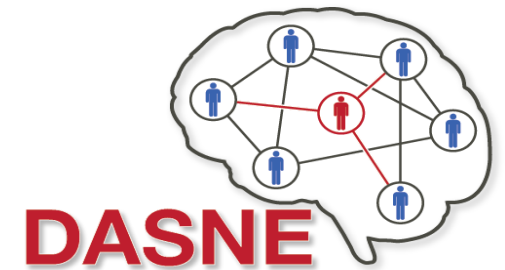


# Diskussion

---



# Genetische Bestätigung „late-onset“ Fall



<b>Indikation</b>	V.a. HNPP DD CMT1, Taubheit rechter Arm, ENG: demyl. PNP, Eltern konsanguin		
<b><u>ERGEBNIS</u></b>	<b>PATHOLOGISCHER BEFUND</b>		
<b>Panel-ID 369.03</b>	siehe Tabelle		
<b>ARSA (NM_000487.5)</b>			
<b>Assoziierter Phänotyp</b>	Metachromatic leukodystrophy	AR	OMIM #250100
<b>Variante</b>	<a href="#">Gen. Variante entfernt</a>	chr22:51064067	
<b>Frequenz (MAF)</b>	gnomAD:1.62563x10 <sup>-5</sup> (AC: 4; 0x hom)	rs74315479	
<b>Vorhersage</b>	Aminosäure-Ebene: nicht einheitlich	Spleißstellenveränderung: Splice Defekt, skipping von Exon 7	
<b>LSDB/Literatur</b>	ClinVar: Pathogenic/Likely pathogenic; HGMD: Metachromatic leukodystrophy-	1) Barth et al.; 1993. Hum Mol Genet 2: 2117:Missense mutations in the arylsulphatase A genes of metachromatic leukodystrophy patients. 2) Shotelersuk et al.; 2004. Int J Mol Med 14: 683:ASA E382K disrupts a potential exonic splicing enhancer and causes exon skipping, but missense mutations in ASA are not associated with ESEs.	
<b>ACMG-Klassifikation</b>	Klasse 5 (PS3, PS4, PM2, PP3)	<b>Fallbezogene Einschätzung:</b>	<b>pathogen/ möglicherweise krankheitsklärend</b>

-> Adult onset metachromatische Leukodystrophie

# Zusammenfassung Diskussion im Panel

---



Klinische Zusammenfassung: 27-jährige Patientin mit konsanguinem Familienhintergrund mit sensomotorischer, demyelinisierender Polyneuropathie und milder supratentorieller Atrophie und kleinfleckigen T2-signalintensiven Marklagerläsionen.

Diagnose: Adulte Form der Metachromatischen Leukodystrophie

Diskussion: Die beiden Fälle, vorgestellt von Frau Dr. Montagnese und Herrn Dr. Gröschel, gaben uns die Möglichkeit das Krankheitsbild der Metachromatischen Leukodystrophie aus zwei Perspektiven zu betrachten. Der Fall einer Patientin mit “Adult-onset” Metachromatischer Leukodystrophie zeigte uns:

- 1) Die Differentialdiagnose der hereditären peripheren Neuropathien im jungen Erwachsenenalter.
- 2) Die seltene Manifestation der metachromatischen Leukodystrophie im Erwachsenenalter.
- 3) Die seltene, erstmalige Präsentation der metachromatischen Leukodystrophie als isolierte periphere Polyneuropathie.
- 4) Die Diagnose der metachromatischen Leukodystrophie über biochemische Laborparameter (Arylsulfatase A Defizienz, Sulfatid-Anhäufung im Urin) und molekulare Diagnostik (bi-allelische Varianten im *ARSA* Gen)

Ein Teil der Diskussion zentrierte sich auf die *ex vivo* lentivirale Gentherapie für die Metachromatische Leukodystrophie als neu zugelassene Therapieoption (für prä-/früh-symptomatische spät-infantile/früh-juvenile Formen). Die Patientenselektion und die Vor- und Nachteile einer Therapie, z.B. auch bei asymptomatischen Geschwistern oder bei adulten oligosymptomatischen Formen, wurde diskutiert.