

Fall 2



Ein Tiger mit Punkten

Bewegungsstörungen und Demenz bei drei Geschwistern

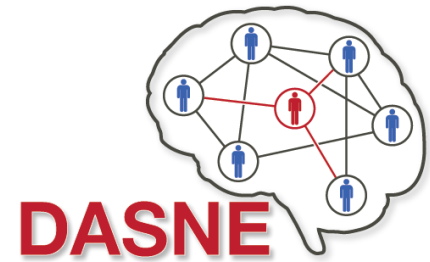
Carlo Wilke

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

DASNE 2021

Fall 2

Anamnese bei Erstkontakt (52j.)



Führende Beschwerden

progrediente **Gangstörung** (45j.)

progrediente **Sprechstörung** (47j.)

alltagsrelevante **kognitive Defizite**,
Schwierigkeiten im Arbeitsalltag (50j.)

zuvor **geringeres Leistungsniveau**
als bei gesunden Geschwistern

Video entfernt

Fall 2

Klinischer Eindruck bei Erstkontakt (52j.)



Video entfernt

Video entfernt

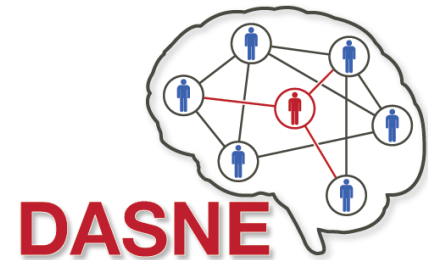
Video entfernt

Video entfernt

Video entfernt

Fall 2

Neurologisches Syndrom (52j.)



Führende Beschwerden

progrediente **Gangstörung** (45j.)

progrediente **Sprechstörung** (47j.)

alltagsrelevante **kognitive Defizite**,
Schwierigkeiten im Arbeitsalltag (50j.)

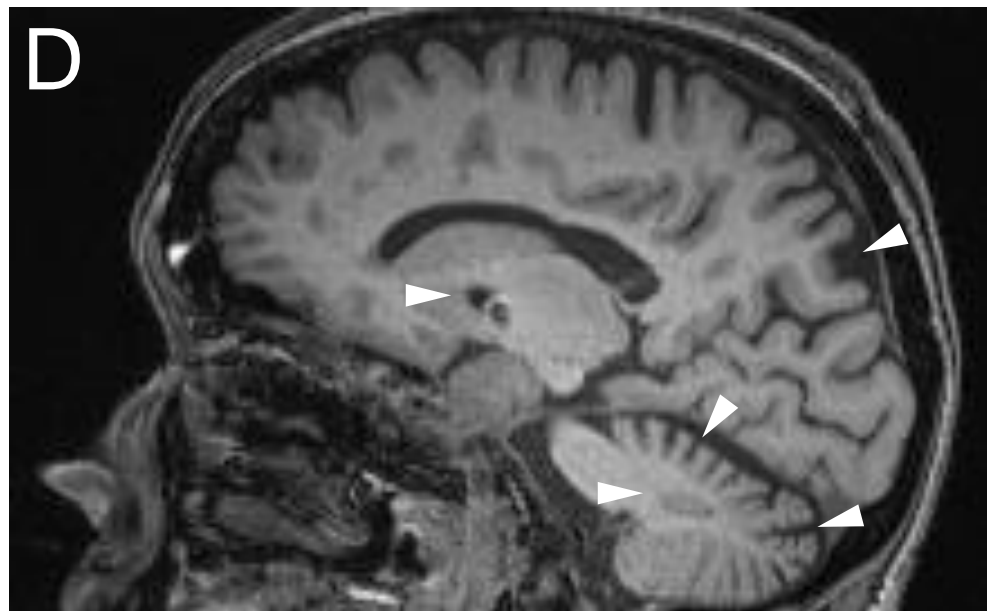
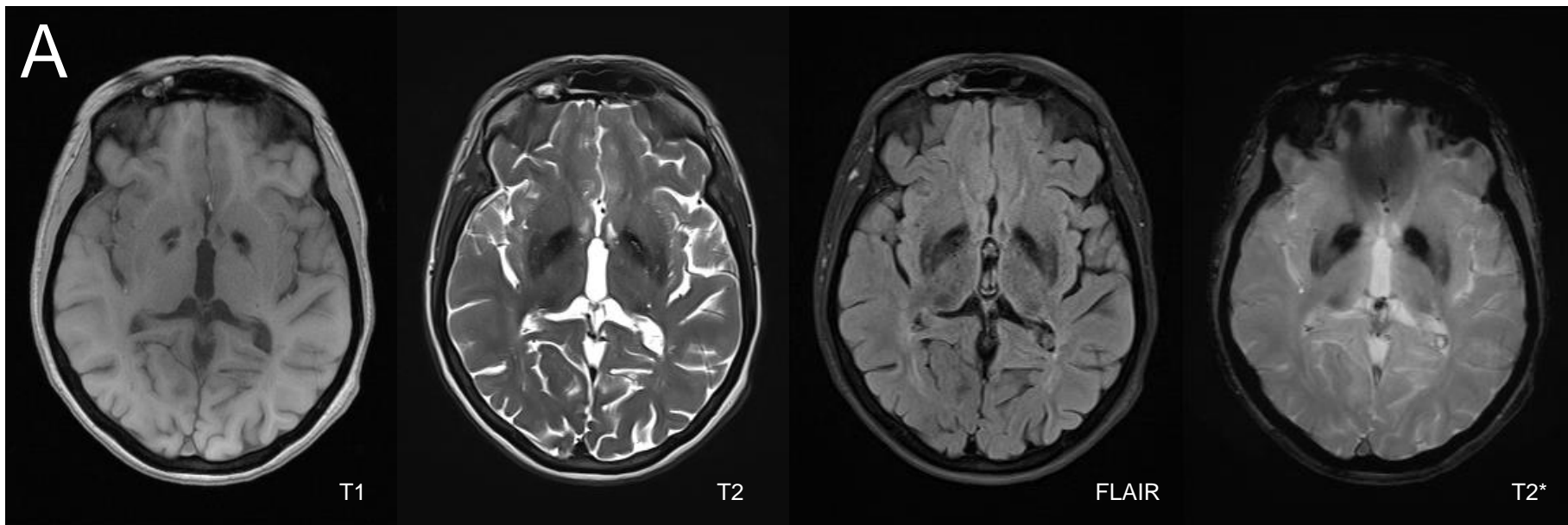
zuvor **geringeres Leistungsniveau**
als bei gesunden Geschwistern

Neurologisches Syndrom

Zerebellum: ataktisches Gangbild,
Extremitätenataxie, sakkadierte Blickfolge,
milde Dysarthrie mit Verschlechterung bei
Silbenrepetition

Basalganglien: Hypomimie, Hypokinesie,
striatal toe

Kognition: mnestische, exekutive, sowie
visuell-räumliche Defizite (Montreal Cognitive
Assessment: 17/30 Punkte)



Fall 2

Zusätzliche Befunde und Familienanamnese

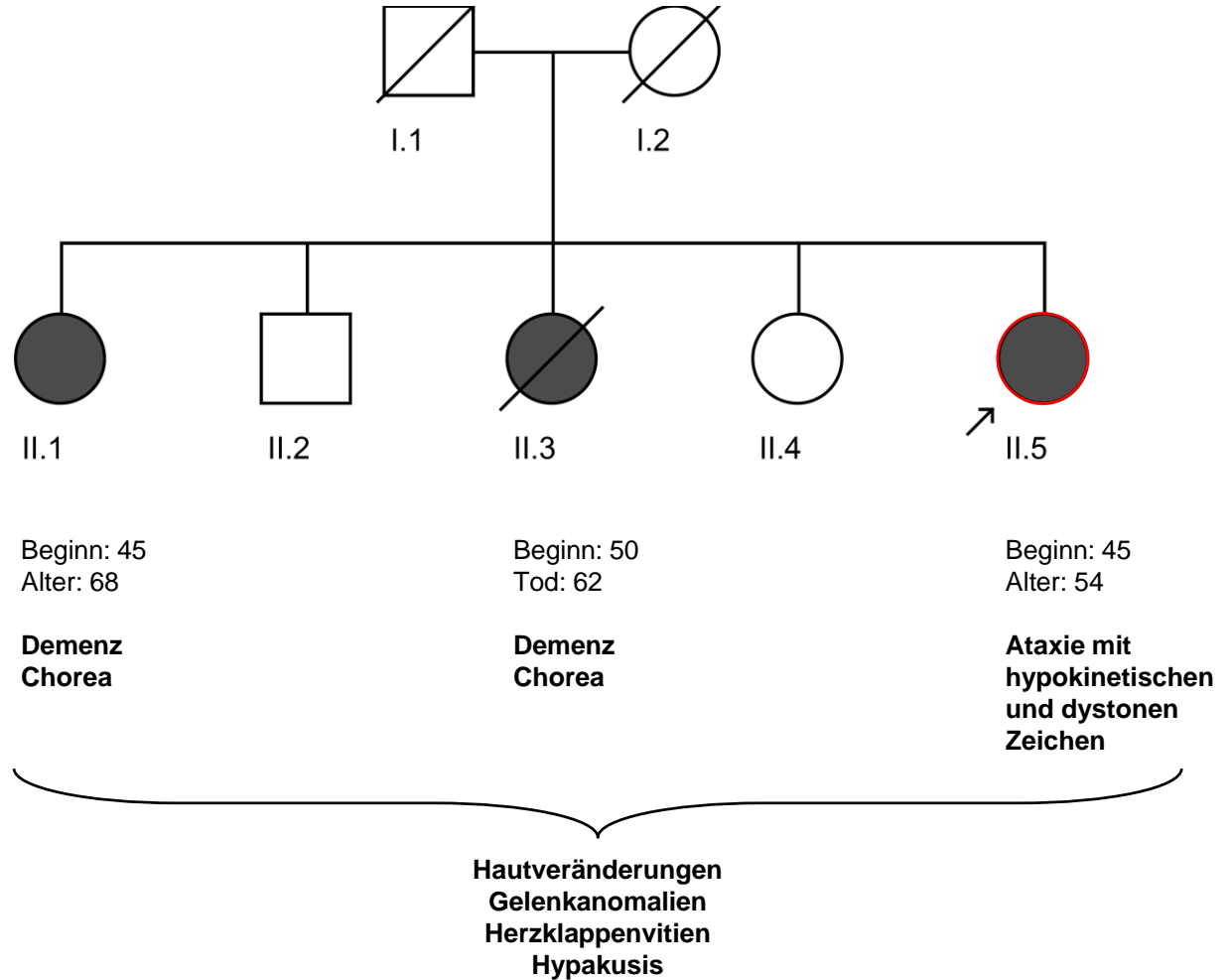
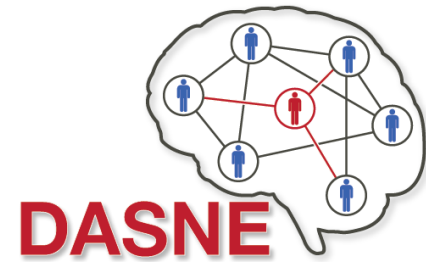


Bild entfernt

Fall 2

Differenzialdiagnose: Ihre Meinung?



Multisystemisches Krankheitsbild

- zerebelläre Ataxie, Basalganglien-Affektion, frühbeginnende Demenz
- *eye-of-the-tiger* Muster im MRT
- charakteristische Hautveränderungen

Differenzialdiagnose?

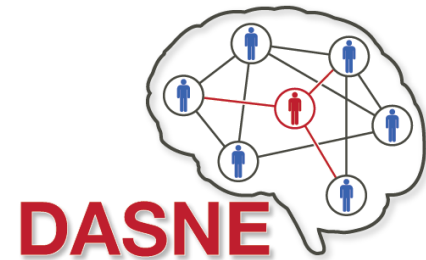
- a. Morbus Wilson
- b. adulte Form des Morbus Niemann-Pick Typ C
- c. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation
- d. atypische Verlaufsform des Morbus Fabry
- e. Erkrankung aus der Gruppe der Oligosaccharidosen



DASNE

Fall 2

Exom-Sequenzierung und Segregationsanalyse



Fucosidose: compound-heterozygote Varianten im Gen *FUCA1*

(1) Gen. Variante entfernt

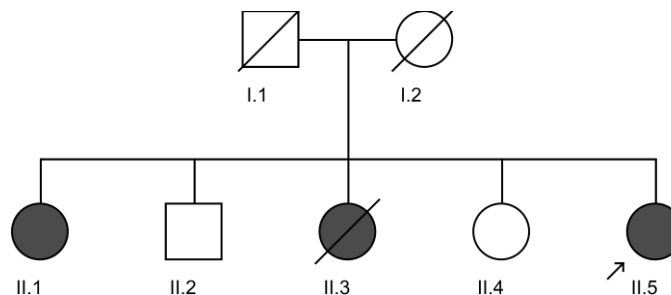
✓ *gesicherte Pathogenität (Referenz entfernt)*

(2) Gen. Variante entfernt

✓ *Frequenz:* Variante nicht gelistet in gnomAD / in-house Datenbank

✓ *in silico Prädiktion:* gestörtes Splicing (Übergang Exon 2 / Intron 2)

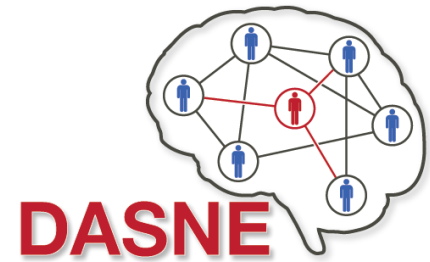
✓ *funktionell:* α -Fucosidase-Aktivität massiv reduziert in Plasma (3%)
und fehlend in Leukozyten (0%) und Fibroblasten (0%)



Gen. Varianten entfernt

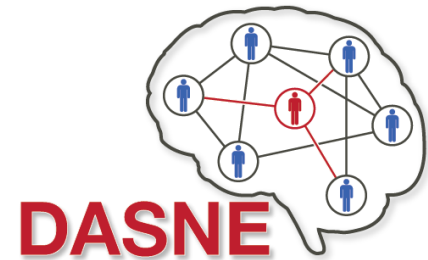
Fall 2

Take-Home Messages



- Fucosidose als seltene Ursache frühbeginnender Demenzen mit begleitenden Bewegungsstörungen
- vielfältige Differenzialdiagnose des *eye-of-the-tiger* Zeichens

Zusammenfassung: Diskussion im Panel



Fallbeschreibung:

- 3 Schwestern mit Kombination aus zerebellären, extrapyramidalen und kognitiven Störungen ab dem mittleren Erwachsenenalter (eine Schw. verstorben). Außerdem Hautveränderung (multiple kleine rote „Flecken“)
- Eltern verstorben, seien gesund gewesen, eine gesunde Schwester und ein gesunder Bruder
- Im MRT Basalganglienveränderungen, die an eine Eisenspeicherung denken lassen (fragl. „Eye of the tiger sign“)

Vom Referenten 5 Differentialdiagnosen vorgeschlagen, die diskutiert wurden:

- a. Morbus Wilson: Hautveränderungen und MRT passen nicht
- b. adulte Form des Morbus Niemann-Pick Typ C: Hautveränderungen und MRT passen nicht
- c. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: MRT passt bedingt (kein klassisches „Eye of the tiger sign“), Hautveränderungen passen nicht, recht späte Manifestation
- d. atypische Verlaufsform des Morbus Fabry: Hautveränderungen passen (Angiokeratome), MRT passt nicht, Geschlecht nicht typisch
- e. Erkrankung aus der Gruppe der Oligosaccharidosen: Könnte vielleicht passen, wobei Panel mit den Erkrankungen wenig Erfahrung hat, selbst in der Neuropädiatrie sehr selten

Exom-Sequenzierung als nächster Schritt: Zwei compound-heterozygote Varianten im Gen *FUCA1* (eine bekannte pathogene Variante und eine neue Splice-Site-Variante) bei beiden untersuchten Schwestern

Biochemie: α -Fucosidase-Aktivität im Blut massiv reduziert, fehlend in Leukozyten und Fibroblasten

Diagnose geklärt: Autosomal-rezessiv vererbte Fukosidose, späte Manifestation mit Angiokeratomen und neurodegenerativem Phänotyp bekannt