

**Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen**  
Jahrestreffen vom 09. – 11. November 2022, Eisenach



## Chroniken 2022

→ [Hier](#) Kontakt zu Vortragenden oder Expert\*innen aufnehmen  
(das DASNE-Team leitet Ihre Anfrage weiter)

### Fall 1:

**Präsentierende:** Ebrahimi-Fakhari, Darius (Boston)

**Moderator:** Assmann, Birgit (Heidelberg)

#### Synopse:

3-Monate alte Zwillinge mit refraktärer frühkindlicher Epilepsie mit infantilen Spasmen, orofazialen Dyskinesien, fokaler Handdystonie und episodischer, generalisierter Dystonie.

#### Zusammenfassung:

##### Anamnese:

- Eineiige, männliche Zwillinge, ca 36 Schwangerschaftswochen, 2.9 und 2.8 kg
- Erste Symptome ab Neugeborenenalter mit ausgeprägter Hypotonie u. Trinkschwäche
- Alter 6 Wochen: Epilepsie mit Hypsarrhythmie, klin. Infantile Spasmen, fokale klonische u. tonische Anfälle. Epilepsie therapierefraktär auf Prednisolon, Vigabatrin und Levetiracetam
- Daneben **nicht-epileptische Paroxysmen** mit dystoner, teilweise choreatiformer Bewegungsstörung, markant auch orolingual
- Arme > Beine, Dauer max. 30-60 Min.
- BEGINN 4 Tage nach Dosissteigerung Vigabatrin!
- **BEFUND, 3 Mo:** ausgeprägte axiale Hypotonie, dystone Tonuserhöhung der Beine, dystone Handhaltung, fehlender Blickkontakt

##### Wegweisende Befunde:

- **MRT Gehirn:** In Thalami DD dezente Diffusionsstörung, kein typ. Befund für Vigabatrin assoziierte Enzephalopathie
- **Rapid whole exome:** ohne path. Befund
- **Weitergehende Exomanalyse:** Duplikation einer Poly-Alanine-Region im ARX-Gen (aristaless-related homeobox gene,Xp21.3), wurde bei Routineanalyse nicht gefunden.

##### Diskussionspunkte:

- Vigabatrin-induzierte Enzephalopathie könnte Dyskinesien verursachen, MRT wäre deutlich pathologischer.
- Zungenprotrusionen dieser Art in Erwachsenen-Neurologie vornehmlich bei Neuro-Akanthocytose, in Neuropädiatrie nicht spezifisch und weniger selten
- DD paroxysmale Bewegungsstörungen mit epileptischer Enzephalopathie: Mito, u.a. POLG, GNAO, PDH, Kanalerkrankungen... alle nicht passend
- **Handdystonie sehr speziell b. ARX** (Daumenadduktion)
- Lebensverwartung bei extrem breitem Spektrum variabel
- Seit Herbst 21: „repeat-expansion-hunter“ software (M. Spielmann, Lübeck)
- **Take-home messages:**
  1. Hier zunächst Vigabatrin-induzierte Bewegungsstörung plausibel scheinend, jedoch



MRT nicht passend und bei ARX-Enzephalopathie im Rahmen der Grunderkrankung erklärt

- 2. Handdystonie bei Säugling mit epileptischer Enzephalopathie fast pathognomonisch für ARX, insbesondere mit adduzierten Daumen
- 3. Duplikationen mit Poly A-Expansionen sind bei Routine-Exomanalyse kaum zu finden.

### **ARX-associated Phenotypes**

(Suri, Dev Med& Child Neurol., 2005 (vol 47; 133-137)

- Genotype-dependent, X-linked
- Brainmalformations with ambiguous genitalia (3 clinical syndromes on severe end of spectrum)
- Partington Syndrome (= this case): no specific MRI, infantile epileptic encephalopathy with infantile hand dystonia and paroxysmal dyskinesias or milder variants
- X-linked Westsyndrome
- X-linked retardation without further symptoms
- X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability (Scheffer et al, Australia)

## **Fall 2:**

**Präsentierende:** Wilpert, Nina Maria (Berlin)

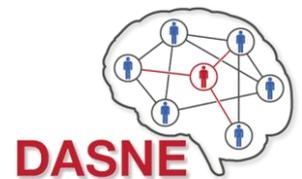
**Moderator:** Münchau, Alexander (Lübeck)

### **Synopse:**

9-jähriger Junge mit globaler Entwicklungsstörung, episodenhaft gesteigertem Muskeltonus und opistotoner Körperhaltung sowie persistierender komplexer Bewegungsstörung mit Paraspastik, Ataxie, Dysarthrie und aktionsinduzierter Dystonie bei bildmorphologisch nachgewiesener zerebellärer Atrophie

### **Zusammenfassung:**

- **globale Entwicklungsstörung mit spastisch-ataktischer Bewegungsstörung, aktionsinduzierter Dystonie der Extremitäten, zervikaler u. trunkaler Muskelhypotonie**
- Bei Reanalyse der Exom-Daten wurde Mutation im DKC1 Gen (NM\_001288747.2; c.426G>C; p.Leu142Phe) gefunden
- **Bewertung durch Malte Spielmann:** seltene X-chromosomale Variante der Klasse 3, also Variante unklarer Signifikanz. Mutationen in DKC1 bedingen typischerweise: --> **Dyskeratosis congenita**. Ganz selten führen diese Mutationen auch zum --> **Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom**, das mit Knochenmarkversagen, intrauteriner Wachstumsverzögerung, **Mikrozephalie**, Immundefizienz und **cerebellärer Atrophie** einhergeht. Dabei "recurrent infections, pancytopenia due to bone marrow failure, and short leukocyte telomere lengths". Letzteres sollte überprüft werden
- **Empfehlungen des Panels:** Re-Phänotypisierung inkl. augenärztliche Vorstellung (s. ophthalm. Spektrum der Erkrankung s. folgende Folie), dermatologische Untersuchung (Haare/Nägel/Haut), Sonographie des Abdomens (Entartungsrisiko: Raumforderungen?), Blutentnahme (Blutbildungsstörungen?, Immundefekt?) und Verlaufskontrolle der Elektrophysiologie.  
Sollte Phänotyp in Spektrum der DKC1 Mutationen passen (mit milderem Verlauf),



sollte sich Segregationsanalyse der Familie mütterlicherseits anschließen und eine Suche anderer Fälle mit milderem Phänotypen bei GeneMatcher.

Ansonsten Genom-Sequenzierung (gerne im Inst. für Humangenetik, Lübeck)

### **Fall 3:**

**Präsentierende:** Cordts, Isabell (München)

**Moderator:** Schöls, Ludger

#### **Synopse:**

19-jähriger Patient mit mäßiger spastischer Gangstörung und milder zerebellären Funktionsstörung.

#### **Zusammenfassung:**

Ein 19-jähriger Patient berichtete über eine seit dem Alter von 15 Jahren bestehende Gangstörung. In der neurologischen Untersuchung zeigte sich eine mäßige Spastik der Beine, der Patient konnte nicht rennen. Zudem waren eine leichte Ataxie und eine diskrete Dysarthrie auffällig. Die neuropsychologische Untersuchung ergab eine leichte kognitive Dysfunktion mit Gedächtnisstörungen. Die weitere Diagnostik inkl. Liquoruntersuchung und cMRT verblieb unauffällig. Es bestand der Verdacht auf eine hereditäre spastische Paraparese (HSP). Eine Trio-Exomanalyse ergab biallelische Missense-Varianten im *COQ4*-Gen, die initial als Klasse 3 eingestuft wurden. Varianten in *COQ4* sind bei Patienten mit neonataler letaler Enzephalopathie, infantiler mitochondrialer Multiorganerkrankung sowie einer Ataxie im Kindesalter, manchmal mit schlaganfallartigen Episoden, beschrieben. Patienten mit späterer Erstmanifestation waren nicht bekannt. Zur weiteren Einordnung wurde eine Muskelprobe des Patienten untersucht, jedoch waren der CoQ<sub>10</sub>-Spiegel und das CoQ<sub>10</sub>/Citrat-Synthase-Verhältnis normal und auch die histologische und biochemische Analyse war unauffällig. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den *COQ4*-Varianten und dem Phänotyp des Patienten erschien unwahrscheinlich.

Erst die systematische Untersuchung einer großen genetischen Datenbank einige Jahre später lieferte neue Hinweise. Es wurden weitere adulte Patient\*innen mit *COQ4*-Varianten identifiziert: zwei Patienten mit dem Phänotyp einer HSP und zwei Schwestern mit vordergründig zerebellärer Ataxie. Untersuchungen in Fibroblasten der Patient\*innen (inklusive des oben beschriebenen Falles) ergaben ein vermindertes COQ4-Protein, verringerte CoQ<sub>10</sub>-Konzentrationen und erhöhte Werte des Stoffwechselforms 6-Demethoxyubiquinon.

Diese Patient\*innen zeigen wichtige Aspekte auf: manche Erkrankungen mit üblicherweise Erstmanifestation im Kindesalter und multisystemischer Beteiligung müssen auch im Erwachsenenalter beachtet werden. Biochemische Defekte sind nicht in jedem Gewebe gleichermaßen nachweisbar. Ob eine orale Substitution mit CoQ<sub>10</sub> auch bei adulten Patienten wirksam ist, muss sich noch zeigen. Auch ist offen, ob Fibroblasten-Untersuchungen zur Bestätigung der COQ4-Defizienz verlässlich sind und welche molekularen Biomarker geeignet sind. Dies würde auch im Kontext der genetischen Beratung gesunder Angehöriger weiterhelfen.



## Fall 4:

**Präsentierende:** Grasshoff, Ute (Tübingen)

**Moderator:** Spielmann, Malte (Lübeck)

### Synopse:

41-jähriger Patient mit leichter Intelligenzminderung und seit 20 Jahren bestehender Fußhebeschwäche.

### Zusammenfassung:

Ein erwachsener Mann stellt sich primär mit distaler betonter Fußheberschwäche vor. Im Rahmen der Untersuchung fällt eine leichte Entwicklungsverzögerungen auf.

Diskutierte Differentialdiagnostische Überlegungen:

- Entwicklungsverzögerung/leichte geistige Behinderung; Verdacht auf syndromale Ursache
- Fußheberschwäche beidseits ohne verringerte Nervenleitgeschwindigkeit

Bei dem Patienten wurde eine umfangreiche neurologische Diagnostik inklusive Nervenleitgeschwindigkeit durchgeführt. Diese zeigte keine Auffälligkeiten.

Auch eine umfangreiche molekular genetische Diagnostik mittels Genom wurde durchgeführt.

### Ergebnis der Genomanalyse:

Deletion von 2 Exons im KMT2A Gen pathogen (klasse 4) für das **Wiedemann-Steiner-Syndrom**. Symptome sind kurze Statur, starke Körperbehaarung, Auffälligkeiten im Gesicht (weiter Augenabstand, lange Wimpern, dicke Augenbrauen, abgeschrägte, hängende(s) Augenlid(er), breite Nasenbrücke, breite Nasenspitze, großer Abstand zwischen Nase und Lippe), Entwicklungsverzögerung und leichte bis mittlere Intelligenzminderung.

Bilder des Patienten zeigen auch die fazialen Aspekte, aber die Fußheberschwäche hat nichts mit dem Wiedemann-Steiner-Syndrom zu tun.

**Nachlese/Hausaufgaben:** Erneute neurophysiologische Untersuchung (EMG, ENG)

## Fall 5:

**Präsentierende:** Schäfer, Jochen (Dresden)

**Moderator:** Prüß, Harald (Berlin)

### Synopse:

52-jährige Patientin mit chronischen diffusen Muskel- und Gelenkschmerzen, CK-Erhöpfung ohne Paresen und sekundär rasch progredienter Schwäche der axialen und Gliedergürtel-Muskulatur sowie respiratorische Insuffizienz.

### Zusammenfassung:

- Klinik/Schlüsselbefunde: 52-j. Patientin mit progredienten Lähmungen (Gliedergürtel, Rumpf), Kachexie, Myositis (Biopsie), respirator. Insuffizienz. Wegen pos. Ro/La-Ak V.a. Sjögren-Syndrom, allerdings ohne sonstige Zeichen. MGUS, ANA 1:1280, cN1A-Ak ++++. Keine Besserung unter MTX/Chloroquin.
- Differentialdiagnostische Überlegungen:

- DD 1: FSHD – in Genetik mögliche Translokation 4q35/10q26 unklarer Relevanz
- DD 2: Kollagenose/Sjögren mit Begleit-Myositis
- Diskutierte Tests/Therapieoptionen: überwiegend Zweifel an Sjögren, da diagnostische Kriterien nicht erfüllt u. respirat. Insuffizienz bisher nicht beschrieben. Unwirksamkeit der Immuntherapie nicht belegt, da MTX vergleichsweise milde/nicht ausreichend für eine schwere Myositis ist. Re-Biopsie könnte durchgeführt werden sowie Exom/Genom.
- Nachlese/Hausaufgaben: angesichts der Myositis unabh. v. Ätiologie überwiegende Empfehlung zur deutlich intensivierten Immuntherapie, z.B. Cyclophosphamid. Weitere Diagnostik mittels BioNano und Methylierungsanalysen sinnvoll.

## Fall 6:

**Präsentierende:** Prasuhn, Jannik (Lübeck)

**Moderator:** Brockmann, Knut (Göttingen)

### Synopse:

22-jähriger Patient mit einer langsam progredienten cerebellären Ataxie mit okulärer Apraxie seit dem 9. Lebensjahr

### Zusammenfassung:

- 22-j. Mann, mit im späten Kindesalter beginnender langsam progredienter cerebellärer Ataxie, Dysarthrie, horizontaler okulärer Apraxie (OA), milder Chorea, diskreten Teleangiektasien der Konjunktiven. Somatische und kognitive Entwicklung normal.
- Labor: AFP gering erhöht. Cholesterin normal. Elektroneurographie nicht durchgeführt.
- WES: kein Nachweis ursächlicher Varianten.
- Diskutierte Differentialdiagnostische Überlegungen: Kombination aus Ataxie und okulärer Apraxie gibt es bei AOA1 (*APTX*), AOA2 (*SETX*), Ataxia telangiectasia (*ATM*, hier wäre eine milde Variante denkbar), anderen DNA-repair-Störungen.
- Da neben Ataxie und OA auch milde Chorea und erhöhtes AFP vorliegen, stellt *SETX* ein Kandidaten-Gen dar. Auftrag an die Humangenetik: nochmals auf *SETX*-Mutation prüfen.
- MLPA (Gen-Dosis-Untersuchung): homozygote Deletion des Exons 7 des *SETX*-Gens.
- **Diagnose:** Ataxie mit okulärer Apraxie Typ 2 (AOA2), Synonym: Autosomal rezessive spinocerebelläre Ataxie mit axonaler Neuropathie Typ 2 (SCAN2).
- Kommentar aus der Humangenetik: dass eine homozygote Deletion in der WES übersehen wird, sollte eigentlich nicht passieren – kann aber. Daher bei starkem klinischen Verdacht: Nachhaken des Kliniklers!

## Fall 7:

**Präsentierende:** Stendel, Claudia (München)

**Moderator:** Deschauer, Marcus (München)

### Synopse:

35-jährige Patientin, die im 16. Lebensjahr eine paranoide Schizophrenie entwickelte bei seit Kindheit bestehender Gangunsicherheit und Sprechstörung, sowie positiver Familienanamnese für paranoide Schizophrenie und spastisch-ataktische Gangstörung.

### Zusammenfassung:

**Fallbericht:** Zwei Geschwister (heute 35 und 38 Jahre alt) nicht konsanguiner Eltern mit Diagnose einer Schizophrenie in Adoleszenz und progredienter Gang- und Sprechstörung im Erwachsenenalter

**Klinische Befunde:** Psychomotorische Verlangsamung, leichte Okulomotorikstörung (sakkadierte Blickfolge, vertikale Blickparese), Dysarthrie, Trendelenburg-Gang, lebhafte Beinreflexe, Ataxie, extrapyramidale Zeichen (möglicherweise durch Neuroleptikaeinnahme bedingt)

**Zusatzdiagnostik:** cMRT regelrecht, EMG myopathisch, Muskelbiopsie regelrecht  
Phänomenologische Einordnung: Kombination von Enzephalopathie mit psychiatrischer Manifestation und Bewegungsstörung mit peripherer Störung mit prox. Muskelschwäche mutmaßlich myopathisch

**Diskutierte Differentialdiagnosen:** Spinozerebelläre Ataxien, Niemann-Pick-Typ C, Metachromatische Leukodystrophie, Tay-Sachs-Erkrankung, Alpha-Mannosidose

**Wegweisende Diagnostik:** Stoffwechsellabor zur Suche nach lysosomalen Erkrankungen im Blut:  $\beta$ -Hexosaminidase A bei beiden Geschwister vermindert

Sequenzierung HEXA-Gen: Beide Geschwister compound-heterozygote Missense-Varianten (eine als pathogen vorbeschrieben, die andere nicht)

**Diagnose:** Late onset Tay-Sachs-Erkrankung (GM2-Gangliosidose), Phänotyp passt gut bis auf Myopathie, vielleicht bei Pat. doch neurogene periphere Schwäche, die bei der Erkrankung vorkommt, Fall aber als gelöst einzustufen

**Therapie-Ansätze:** Chaperon, Substratreduktion, hämatopoetische Stammzelltransplantation, Gentherapie

**Fazit:** Erwachsenenneurologen sollte an Stoffwechsellabor aus Blut zur Suche nach lysosomalen Erkrankungen denken, bei Auffälligkeit gezielte genet. Diagnostik ohne Exom/Genom möglich

## Fall 8:

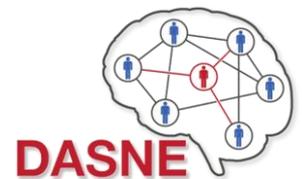
**Präsentierende:** Brüggemann, Norbert (Lübeck)

**Moderator:** Krägeloh-Mann, Inge (Tübingen)

### Synopse:

32-jährige Patientin mit seit der Kindheit progredientem Tremor-Spastik-Ataxie-Syndrom und ausgeprägter Leukoencephalopathie, deren Tremor sich partiell nach L-Dopa-Gabe und im Verlauf sehr gut durch thalamische Tiefe Hirnstimulation besserte.

### Zusammenfassung:



- Kurze Zusammenfassung: langsam progrediente Symptomatik seit späterem Kindesalter mit Spastik, dann grobem Tremor, später insbesondere sakkadierte Blickfolge, makrosakkadische Intrusionen,
- Diskutierte Differentialdiagnostische Überlegungen:
  - DD 1 SPG-Formen, insbesondere SPG35/Fahn (FA2H-Gen)
  - DD 2 Leukenzephalopathien
  - Therapieoptionen: L-Dopa verbessert Tremor, tiefe Hirnstimulation thalamisch noch deutlicher
- Fall ist gelöst: VPS13D – schon beschrieben bei ,progressive spastic ataxia; Phänotyp wohl relativ variabel. VPS13D spielt Rolle bei endosomal-peroxisomalem und endosomal-mitochondrialem pathway;
- Nachlese/Hausaufgaben: Bewußtsein erhöhen für VPS related disorders (Hinweis VPS11 u.a. involviert im endosomal-lysosomalen pathway)

## Fall 9:

**Präsentierende:** Bevot, Andrea (Tübingen)

**Moderator:** Brüggemann, Norbert (Lübeck)

### Synopse:

12jährige Patientin mit generalisierter Dystonie, Gangataxie und okulomotorischer Apraxie unklarer Ursache mit rascher Progredienz bis hin zur Bettlägrigkeit, Sonden- und Beatmungspflichtigkeit.

### Zusammenfassung:

Unklare Diagnose.

## Fall 10:

**Präsentierende:** Müller, Peter (Tübingen)

**Moderator:** Lerche, Holger (Tübingen)

### Synopse:

Junge mit einer nach 6 Monaten aufgetretenen schweren fokalen Epilepsie mit zyanotischen Anfällen, der gegenüber 7 Medikamenten therapieresistent war.

### Zusammenfassung:

Diagnose: KCNA1 assoziierte Erkrankung



## **Fall 11:**

**Präsentierende:** Abicht, Angela (München)

**Moderator:** Schöls, Ludger (Tübingen)

### **Synopse:**

Zwei Fälle mit genetischen Besonderheiten im SMN1-Gen

### **Zusammenfassung:**

Diagnose: SMA

## **Fall 12:**

**Präsentierende:** Boßelmann, Christian (Tübingen)

**Moderator:** Lerche, Holger

### **Synopse:**

Therapie bei UDP-Galaktolactose Transporter-Defekt.

### **Zusammenfassung:**

Diagnose: UDP-Galaktolactose Transporter-Defekt

## **Fall 13:**

**Präsentierende:** Lauerer-Braun, Robert (Tübingen)

**Moderator:**

### **Synopse:**

Zwei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie auf dem Boden von gain-of-function-Mutationen im KCNH1-Gen und sehr unterschiedlichem therapeutischen Ansprechen.

### **Zusammenfassung:**

KCNH1 assoziierte Erkrankung

## **Fall 14:**

**Präsentierende:** Lerche, Holger (Tübingen)

**Moderator:** -

### **Synopse:**

Potentielle Therapie bei Therapie bei Cacna1e-Enzephalopathie/DEE.

### **Zusammenfassung:**

Cacna1e-Enzephalopathie