



Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen
Jahrestreffen vom 22. – 24. November 2023, Eisenach



Chroniken 2023

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

Fall 1:

Präsentierende: Fleszar, Zofia (Tübingen)

Moderator: Assmann, Birgit (Heidelberg)

Synopse:

Komplexes Syndrom mit mentaler Retardierung, Epilepsie und gemischter Bewegungsstörung.

Zusammenfassung:

Anamnese/Leitsymptome:

- Aktuell 50 J alte Frau
- Pädiatrischer Beginn ab ca 5 J.: Absencen und frgl. leichte Lernbehinderung und Haltetremor mit langsamer Progredienz
- Ab ca. 42 J. Zunahme insb. durch emotionalen Stress, Beginn progred. Gangstörung
- Hauptschulabschluss, Hauswirtschaftshelferin, Partnerschaft, Arbeitsunfähigkeit wegen „Tremor“
- Befund mit 50 J: Verhalten u. Kognition auffällig
- „irregulärer Tremor“ Extremitäten>Rumpf
- Orofaziale Myoklonien + Extr. + Rumpf, Aktions- und Stressverstärkt
- Intentionstremor, Gangataxie, SARA 16.5/40 Pkte
- „Tremor-Myoklonus-Ataxie-Syndrom mit general. Epilepsie und Intelligenzminderung“
- EEG 3/sek spike-waves, cMRT unauffällig

Diskussion:

- Eher Myoklonien als Tremor
- Nicht funktionell (gering in Ruhe, verstärkt bei Trinken)
- Keine signifikante Intelligenzminderung anzunehmen
- Gangstörung scheint nicht sicher cerebellär, evtl. vorsichtig wegen Angst vor Sturz bei Myoklonien
- GLUT1, MERFF, Unverricht Lundborg.u.ä. seltene Myoklonuserkrankungen alle nicht passend
- Dr. Bültmann: evtl. minimale Atrophie cMRT, nicht signifikant

Genetik:

- Exom (short reads) und Segregationsanalyse:
- 2 Varianten, von denen eine mt-Variante nicht ursächlich eingeschätzt wird,
- De novo Variante Klasse 5 DHDDS-Gen: Dehydrodolichyldiphosphat synthase subunit >>> endoplasm. Retikulum, Glykosilierungswege
- *Galosi et al, Brain 2022:145;208-223, n=25 pats.*
- Breites Spektrum, Phänotyp passend
- Kein pos CDG-Suchtest, keine multisystemische Erkr. Obwohl Interferenz mit Glykosilierung



Fall 2:

Präsentierende: Nümann, Astrid (Berlin)

Moderator: Synofzik, Matthis (Tübingen)

Synopse:

Zerebelläres Syndrom mit spätem Beginn

Zusammenfassung:

Diagnose: FGF 14

Fall 3:

Präsentierende: Petry-Schmelzer, Jan Niklas (Köln)

Moderator: Deschauer, Marcus (München)

Synopse:

Schlichte Phänomenologie mit komplexem Hintergrund.

Zusammenfassung:

- **Phänomenologie:** Schlichte Phänomenologie mit komplexem Hintergrund: 41-jährige Index-Patientin mit seit Jahren schmerzhaften Crampi der Extremitätenmuskulatur nach körperlicher Belastung und in Ruhe. Belastungsintoleranz, aber keine Muskelschwäche. Bekannte Katarakt. Drei Söhne mit gleichen muskulären Beschwerden.
- **Relevante Befunde:**
 - Milde bzw. moderate HyperCKämie bei allen Betroffenen
 - cMRT mikroangiopathische Veränderungen, cMRT Sohn Aneurysma
 - EMG und ENG regelrecht
 - Muskelbiopsie Sohn unauffällig
 - Genetische Testung:
 - „Myotonie-Panel“ und myotone Dystrophie negativ
 - Exom-Sequenzierung: Heterozygote Variante in *COL4A1*: c.1547G>A, p.Gly516Asp, die zwar nicht als pathogen gelistet ist aber in einer funktionell relevanten Region liegt und in der Familie segregiert.
- **Differentialdiagnosen:** Myotonie (insb. Myotone Dystrophie Typ 2 wegen Katarakt), endokrine Myopathie, metabolische Myopathie, Myalgie-Faszikulations-Crampus-Syndrom, Neuromyotonie, HANAC-Syndrom
- **Therapieoptionen:** Carbamazepin mit geringem Effekt eingesetzt. Bei unbekanntem Pathomechanismus Therapie der Crampi und Myalgien probatorisch
- **Diagnose (bei gelösten Fällen):**
 - HANAC-Syndrom (**H**ereditary **A**ngiopathy with **N**ephropathy, **A**neurysms and **M**uscle **C**ramps) bzw. aus dem HANAC-Spektrum

Fall 4:

Präsentierende: Buchberger, Anne (München)

Moderator: Wunderlich, Gilbert (Köln)

Synopse:

28-jährige Patienten mit Bein- und Armschmerzen und progredienten Beinpareisen

Zusammenfassung:

- **Phänomenologie:** Langsam progrediente Tetraparese und Myalgien ab dem 27. Lebensjahr
- **Relevante Befunde:** Deutliche CK-Erhöhung (im Verlauf bis zu 14.000 U/l), Muskelbiopsie (vereinbar mit einer Myositis bzw. aufgrund der (vereinzelt) Muskelfasernekrosen und Myophagozytosen mit einer nekrotisierenden Myopathie), Nachweis von Pm-Scl-75-Antikörpern (Myositis-spezifische Antikörper negativ), MRT (wechselhaft ausgeprägtes Ödem sowohl in der ventralen als auch dorsalen Oberschenkelmuskulatur, keine Gadoliniumaufnahme), Erregersuche (einschließlich Parasiten) und Diagnostik im Hinblick auf eine paraneoplastische Genese unauffällig
Verlauf: Kein Ansprechen auf die eskalierte immunsuppressive Therapie (einschließlich IVIG und Plasmaseparation).
Genetik: Nachweis von zwei Varianten im *DYSF*-Gen, „Compound-Heterozygotie“ nachgewiesen, eine Variante wird als wahrscheinlich pathogen, die andere als Variante unklarer Signifikanz klassifiziert
Kontrolle: kein Nachweis von Dysferlin in der Immunfluoreszenz, Western-Blot ausstehend
- **Differentialdiagnosen:** Inflammatorische Myopathie (Polymyositis, nekrotisierende Myopathie), degenerative (hereditäre) Myopathie/Muskeldystrophie
- **Therapieoptionen:** Keine ursächliche Therapie möglich, nur symptomatisch (Physiotherapie)
- **Diagnose (bei gelösten Fällen):** LGMD 2R (Dysferlinopathie)
- **Nachlese:** Auch degenerative (hereditäre) Muskelerkrankungen wie (typischerweise erst ab dem 20. Lebensjahr oder später manifestierende) Gliedergürteldystrophien können mit entzündlichen Veränderungen in der Muskelbiopsie einhergehen (außer der Dysferlinopathie z.B. auch die Anoctaminopathie oder die Fukutin-Related-Proteinopathie).
Gegen eine inflammatorische Myopathie sprechen die Unwirksamkeit jeglicher immunsuppressiven Therapie, die fehlende Gadoliniumaufnahme im MRT sowie die nicht vorhandene extramuskuläre Beteiligung.

Fall 5:

Präsentierende: Erdmann, Hannes (München)

Moderator: Spielmann, Malte (Lübeck)

Synopse:

3-Monate altes Mädchen mit klassischem Syndrom und genetischen Besonderheiten.

Zusammenfassung:

Diagnose: Tuberöse Sklerose

Fall 6:

Präsentierende: Sailer, Sebastian (Heidelberg)

Moderator: Balint Bettina (Zürich)

Synopse:

Patient mit langsam progredienter Hemiparese links, zunehmenden kognitiven Defiziten und Hirnläsion.

Zusammenfassung:

- **Phänomenologie:** initial nicht näher definierter „Schwindel“, dann progrediente Hemiparese und schliesslich Liquorabflussstörung bei 52-jähriger Patientin
- **Relevante Befunde:**
 - im cMRT T2-hyperintense Raumforderung mit solider Textur p.m. im Splenium und rechts periventriculär parietal mit ausgedehnten flächigen, perifokalen T2-Signalveränderungen bis ans Kortexband reichend und mittellinienüberschreitend, keine Nekrosen, kein Einblutungen, keine KM-Anreicherung; Biopsie a.e. im Randbereich der eigentlichen RF; MR-spektroskopisch reduzierter NAA-Peak und etwas erhöhter Cholin-Peak, passend zu Neuronenverlust und erhöhtem Membran-Turnover
 - Stereotaktische Biopsie Heidelberg 09/2022: Kein Anhalt für Malignität, reaktive Gliose, reduzierte Dichte von Axonen, Nachweis von axonalen Sphäroiden, fokale perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate
 - ctDNA im Liquor (auf Forschungsbasis): Fraglich IDH Mutation R132H, geringere AF; TERT Promotormutation mit hoher AF
- **Differentialdiagnosen:** V.a. primären ZNS-Tumor, a.e. diffuses Astrozytom, adult type o.ä.
 - **Therapieoptionen:** Je nach molekularer Diagnose
- **Diagnose (bei gelösten Fällen):** n.a.
- **Nachlese/Hausaufgaben:** Anfrage Nuklearmedizin zur besseren differentialdiagnostischen Einordnung, Re-Biopsie der Läsion.

Fall 7:

Präsentierende: Marcellino, Ana (Berlin)

Moderator: Brockmann, Knut (Göttingen)

Synopse:

9-jährige Patientin mit langsam progredientem zerebellären Syndrom und kognitiven Einschränkungen

Zusammenfassung:

- **Phänomenologie:**
 - 9-jähriges Mädchen
 - Seit ca. 4 Jahren progrediente Ataxie



- e. kognitive Beeinträchtigung (IQ zuletzt 54!) wahrscheinlich eher i. S. Abbaus zunächst normaler kognitiver Fähigkeiten; primäre Intelligenzminderung eher unwahrscheinlich
- **Relevante Befunde:**
cMRT: progrediente ausgeprägte Kleinhirnatrophie, sonst unauffällig.
Liquor: Normalbefunde.
E-Neurographie, SSEP normal.
VEP: Hinweis auf Leitungsstörung der Sehbahn.
Ophthalmologie: Normalbefund, auch Fundus unauffällig.
Genet. Labor: Trio-ES unauffällig. Kein Nachweis Repeat-Expansion FXN, ATXN2 (SCA2), ATXN3 (SCA3), ATXN7 (SCA7),
 - **Differentialdiagnosen:**
Genetische (AR? AD?) Ataxie plus Demenz
DD Autoimmun-Cerebellitis??
 - **Therapieoptionen:**
 - Probatorisch Rituximab??
 - **Diagnose (bei gelösten Fällen): ?**
 - **Nachlese/Hausaufgaben:**
ES-Daten-Re-Evaluation
Genom
Autoantikörper-Diagnostik erweitern: Zöliakie?
Liquor auf Maushirn-Schnitte
Neurophysiologie: nochmals VEP, E-Neurographie.

Fall 8:

Präsentierende: Borsche, Max (Lübeck)

Moderator: Schüle, Rebecca (Tübingen)

Synopse:

Junger Mann mit globaler Entwicklungsverzögerung, zerebellärem Syndrom und prominenter Okulomotorik-Störung

Zusammenfassung:

Diagnose: FRMD5 assoziierte Erkrankung

Fall 9:

Präsentierende: Becker, Leonie (Lübeck)

Moderator: Klopstock, Thomas (München)

Synopse:

Junge Frau mit in der Kindheit begonnenem nicht L-Dopa responsivem Parkinsonsyndrom und kognitiven Einschränkungen

Zusammenfassung:

Diagnose: MRD 56

Fall 10:

Präsentierende: Butryn, Michaela (Magdeburg)

Moderator: Krägeloh-Mann, Inge (Tübingen)

Synopse:

30 Jahre MS ohne OKB? - 52jähriger Mann mit unklarer Leukencephalopathie und schwerster, flüssiger Aphasie.

Zusammenfassung:

- **Phänomenologie:** chronisch schubförmig verlaufende Erkrankung ab dem 22 LJ. mit Gangverschlechterung, Doppelbilder, später Anfälle. Unter Diagnose einer MS Behandlung mit Azathioprin, Betaferon, Steroide. Im 46 LJ. akut aufgetretene Aphasie und Apraxie bei DD Encephalitis ohne Erregernachweis. Aktuell (52 Jahre): schwere, nicht-flüssige Aphasie mit hochgradig eingeschränktem Sprachverständnis, wohl auch kognitiver Störung; leichte Paraspastik (MAS1)
- **Relevante Befunde:** Elektrophysiologie 2011, 2018, 2022: Medianus- und Tibialis-SEP bds. pathologisch, VEP bds. Pathologisch. MRT im Verlauf: Leukenzephalopathie mit multifokalen, asym. Signalanhebungen T2w periventrikulär, im zentralen Marklager, Balken, cerebellären ML und spinal ohne enhancement oder Diffusionsstörung; Im Rahmen des enzephalit. Schubs Schwellung linker Temporalhorn. Im Verlauf schwere Atrophie supratentoriell. Exom ohne Nachweis einer klinisch relevanten Variante insb. hinsichtlich Vaskulopathien. Liquor auch bzgl Auto-AK ohne wegweisenden Befund. Augenhintergrund unauffällig
- **Differentialdiagnosen:** klassische Leukodystrophie unwahrscheinlich (nicht passend: Schubförmiger Verlauf, kleinfleckig multifokal asym Signalanhebung). Vaskulär bedingte Leukenzephalopathie unwahrscheinlich (es fehlen Mikroblutungen, Pattern der Verteilung untypisch, insbes. spinale Beteiligung nicht passend); eher doch ausgebrannte MS und davon unabhängig enzephalitischer Schub 2014?!
 - **Therapieoptionen:** keine aktuellen aus der Diskussion ableitbar, ggf abh von erneuter Diagnostik (s.u.)
- **Diagnose (bei gelösten Fällen):**
- **Nachlese/Hausaufgaben:** Interferonsignatur; Wiederholung Auto-AK (incl. MOG); MRZ Liquor; Wiederholung Elektrophysiologie (sensorisch/motorischer Anteil?); Hirnbiopsie erwägen.

Fall 11:

Präsentierende: Alber, Michael (Tübingen)

Moderator: Lerche, Holger (Tübingen)

Synopse:

Kanalopathie.

Zusammenfassung:

Diagnose: KCNT1



Fall 12:

Präsentierende: Wilpert, Nina (Berlin)

Moderator: Schöls, Ludger (Tübingen)

Synopse:

2-Jähriges Mädchen mit ossären Fehlbildungen, Chiari-Malformation, Entwicklungsstörung und abnormer Schreckhaftigkeit.

Zusammenfassung:

Diagnose: HUWE 1?

Fall 13:

Präsentierende: Brüggemann, Norbert / Borsche, Max (Lübeck)

Moderator: Lerche, Holger (Tübingen)

Synopse:

Chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie look-alike

Zusammenfassung:

Diagnose: CHRNA1 Mutation