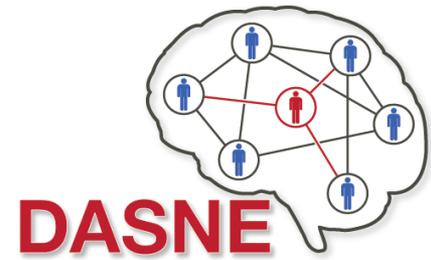


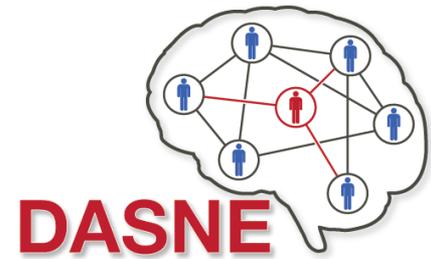
Fallpräsentation



Vassilena Iankova, Friedrich-Baur-Institut, LMU München

DASNE Fallkonferenz, 25.06.2021

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf

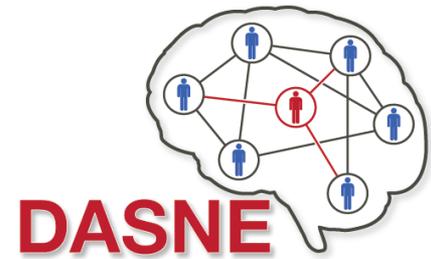


32-jähriger, männlicher Patient

Vorgeschichte:

- Motorische Entwicklungsverzögerung (freies Gehen mit 3,5 Jahren)
- Sprachliche Entwicklungsverzögerung (Sprechen mit 3 Jahren)
- Intelligenzminderung (IQ 72 im Alter von 12 Jahren)
- Verhaltensauffälligkeiten (Unruhe, Aggression, Distanzlosigkeit, verminderte Impulskontrolle usw.)
- In der Kindheit begonnene Koordinationsstörung (fragl. Ataxie)

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



32-jähriger, männlicher Patient

Aktuell:

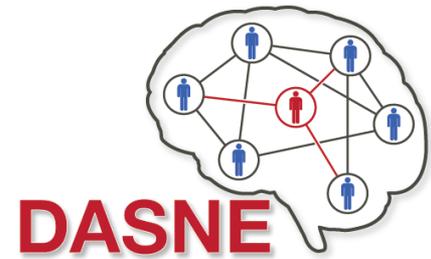
- Vorbeschriebene Symptomatik relativ stabil
- Progrediente Dysarthrie und Dysphagie (seit ca. 3,5 Jahren)
- Vermehrter Speichelfluss
- Gewichtsabnahme
- Gleichgewichtsstörungen

Familienanamnese:

- Patient adoptiert, kein Kontakt zur Familie
- Fragliche geistige Behinderung der Eltern

Medikamentenanamnese: Risperidon, Gastrozepin, L-Thyroxin, Mirtazapin, Tavor, Ibuprofen

Phänotyp / Körperliche Untersuchung



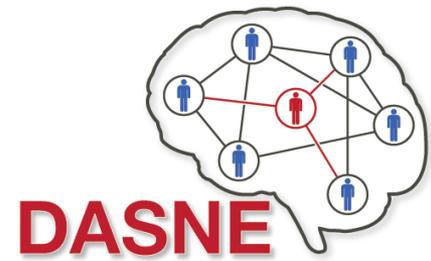
Untersuchungsbefund (Mai 2021)

- 178 cm, 65 kg, BMI 20.5 kg/m²

Inspektion:

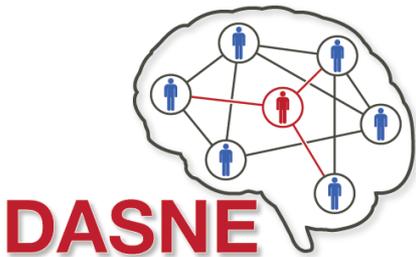
- Längliches Gesicht mit Hypomimie und offenem Mund
- Strabismus
- Hoher Gaumen, Zahnfehlstellung
- Hyperlordosierung der LWS
- Skoliose
- überstreckbare Ellenbogen bds.
- Trommelschlegelartige Veränderungen der Finger
- Genua und Pes valga

Phänotyp

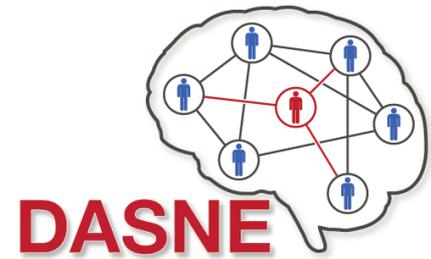


Bilder entfernt

Phänotyp



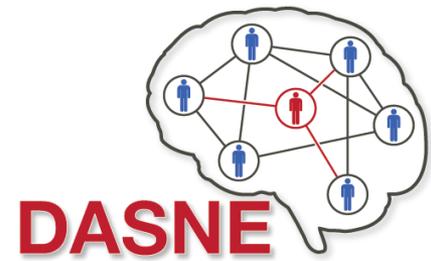
Phänotyp / Körperliche Untersuchung



Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund (Mai 2021)

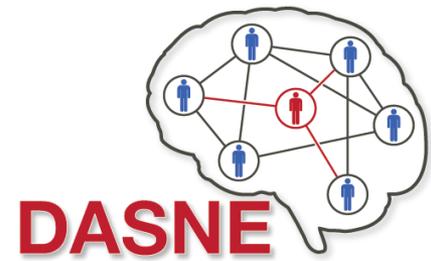
- Ausgeprägte Dysarthrie; keine Aphasie
- Verhalten: adäquat, hat einfache Anforderungen verstanden und umgesetzt
- Hirnnerven: weitgehend unauffällig (bei leicht eingeschränkter Kooperation)
- Motorik: normotone, normotrophe Muskulatur, allseits volle Kraft
- Reflexe: Areflexie der OEx, schwach auslösbare Reflexe der UEx
- Sensibilität: intakt
- Koordination: keine Extremitätenataxie, Feinmotorik intakt
- Gang: watschelnder Gang mit vermindertem Armschwung

Phänotyp



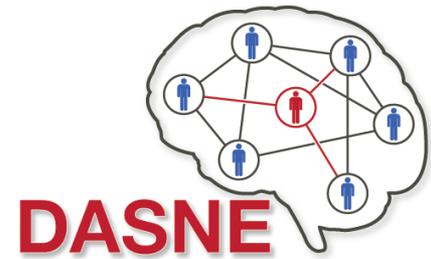
Video entfernt

Phänotyp



Video entfernt

Extern durchgeführte Diagnostik



Bildgebung:

- cMRT 1991 (Alter 3J): Corpus callosum Atrophie, fragliche Leukenzephalopathie parietal
- cMRT 2021 (Alter 32J): opB

Elektrophysiologie: kooperationsbedingt nicht durchführbar

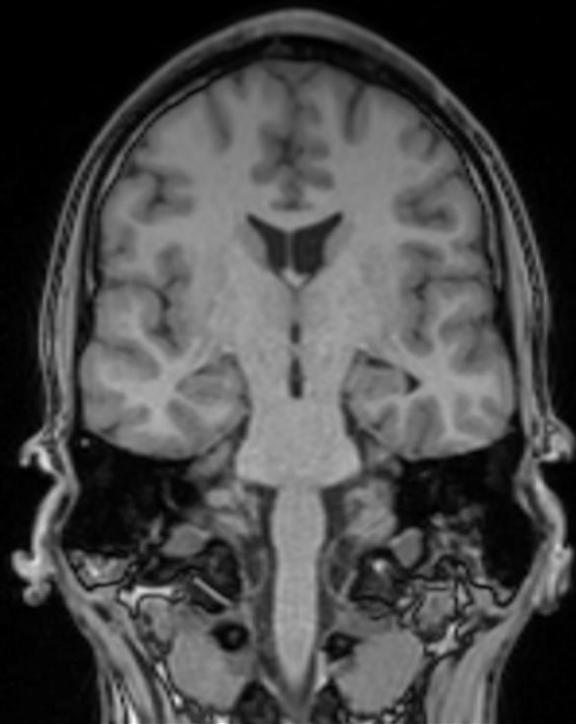
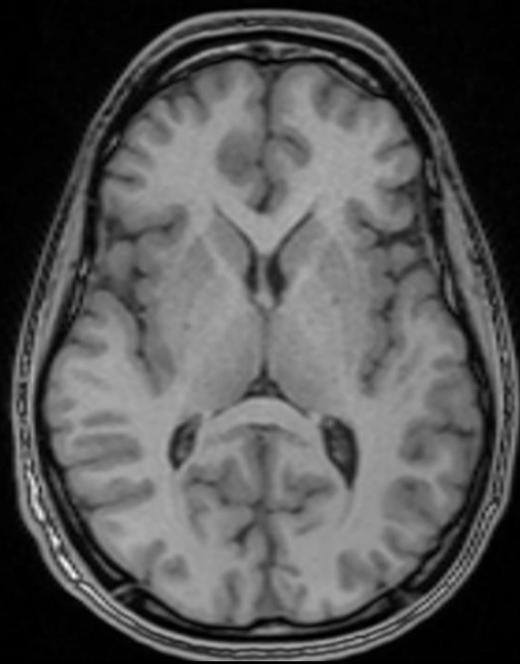
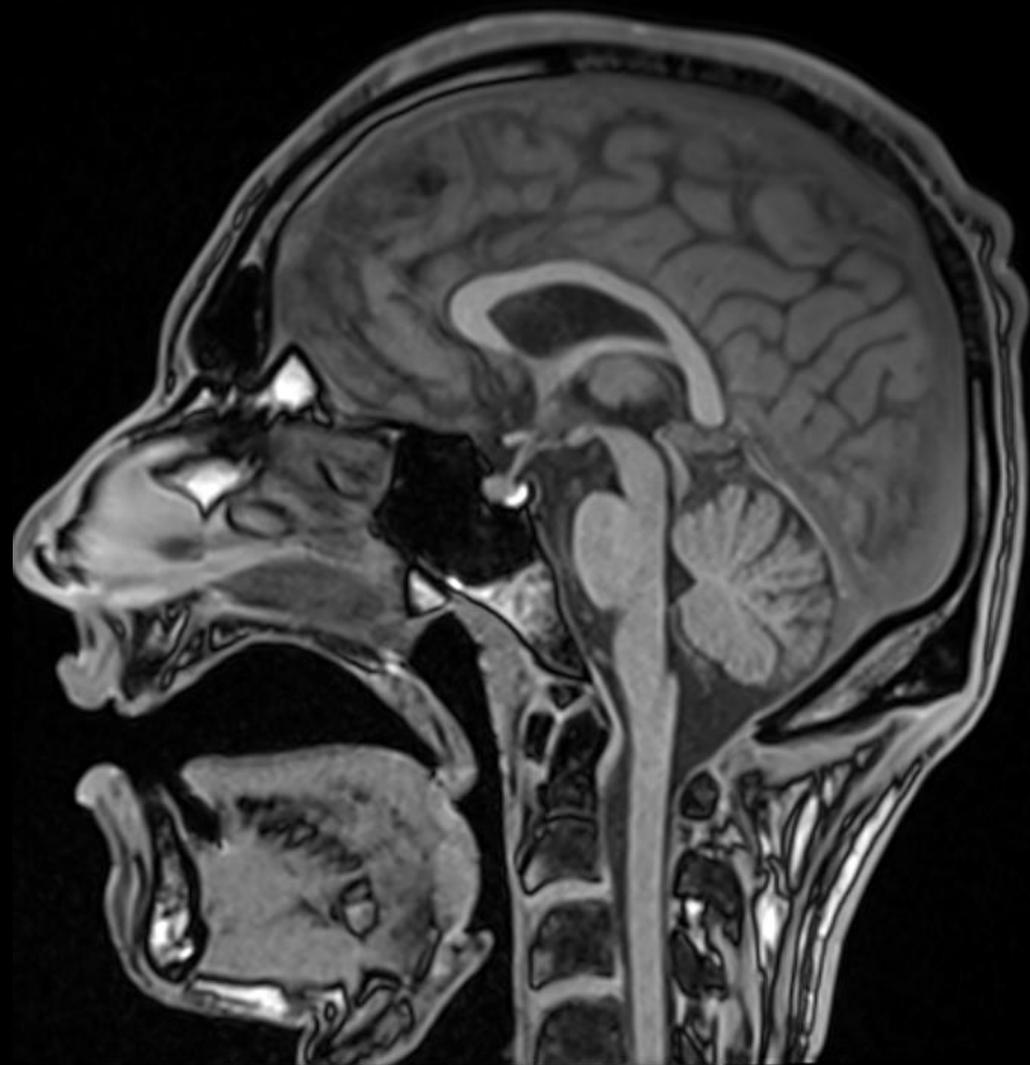
EEG: unauffällig

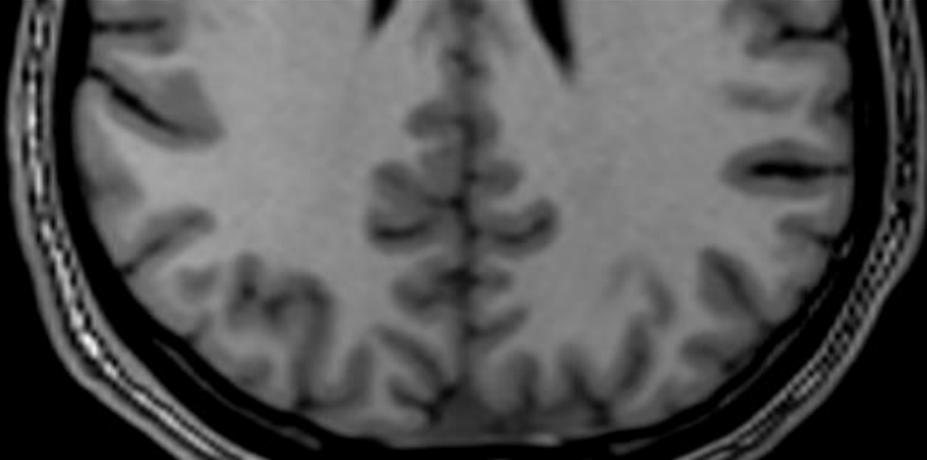
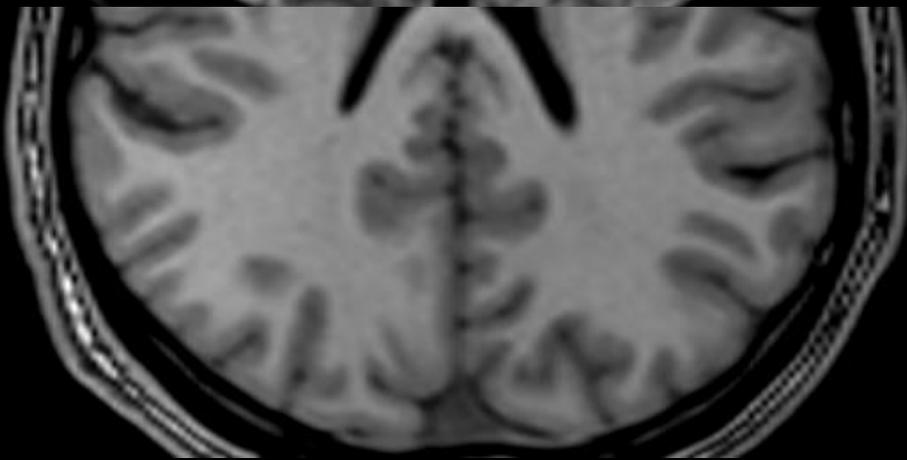
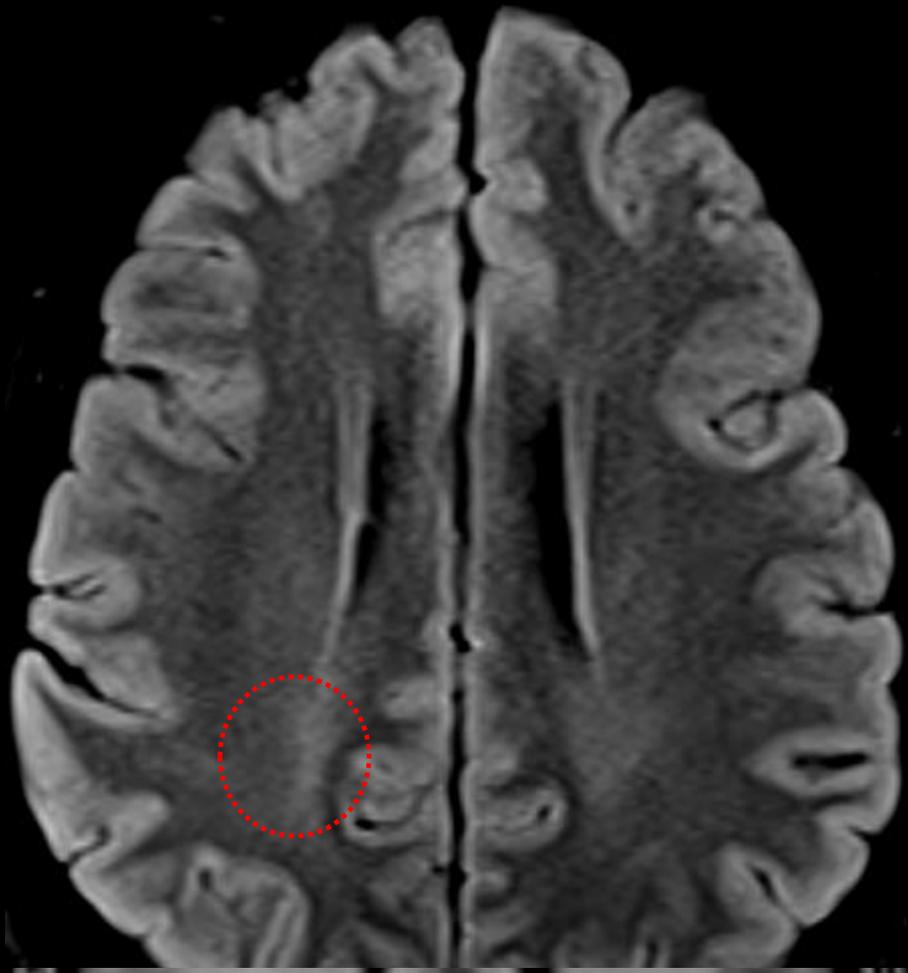
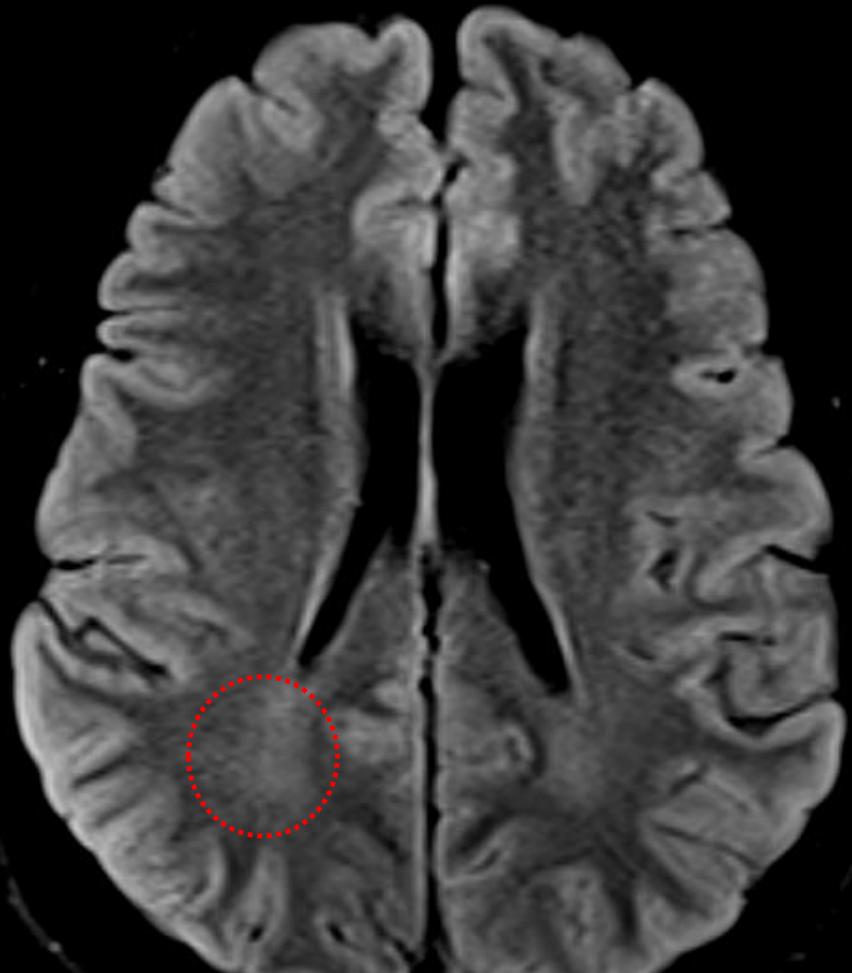
Genetische Untersuchungen:

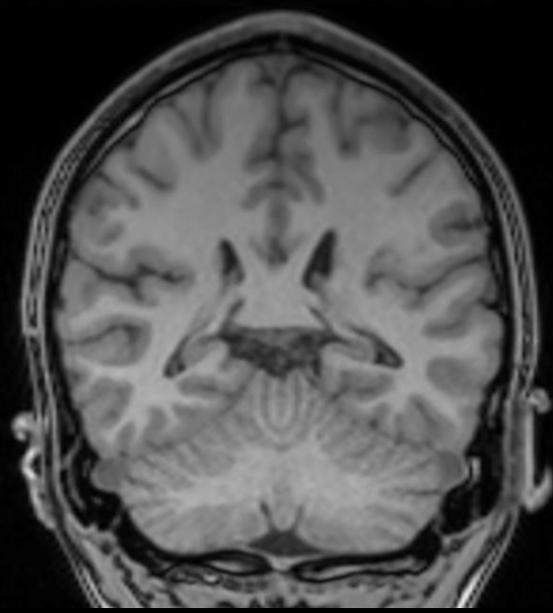
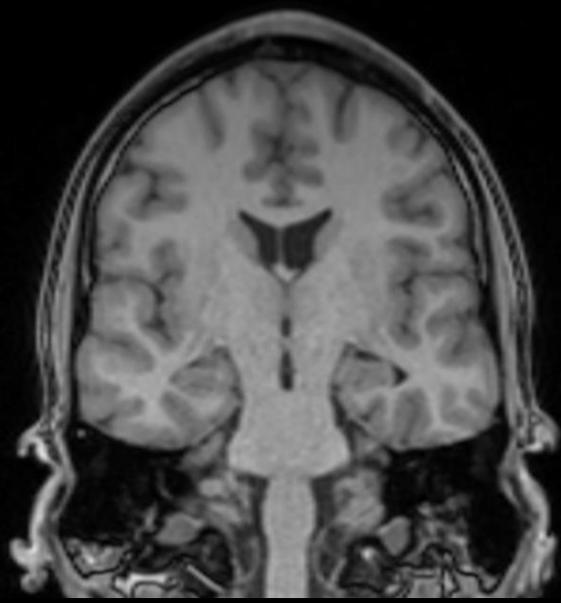
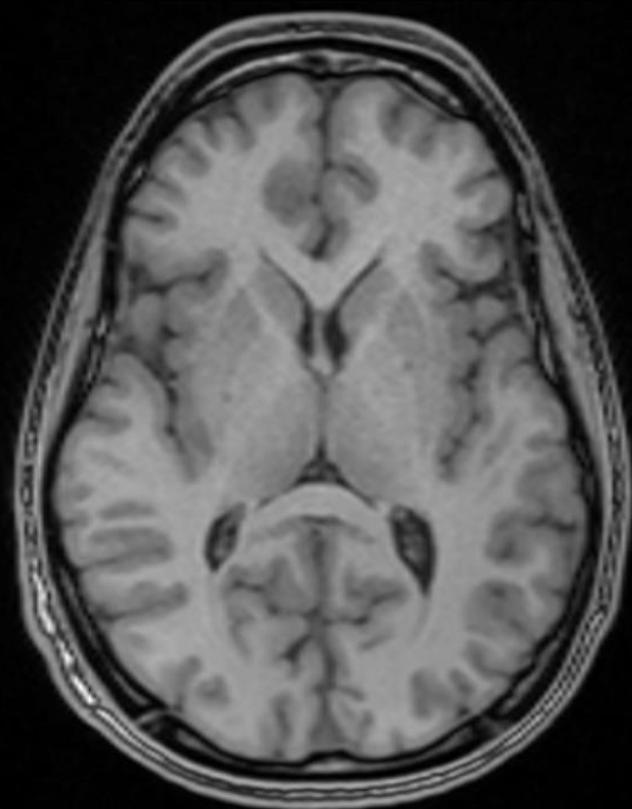
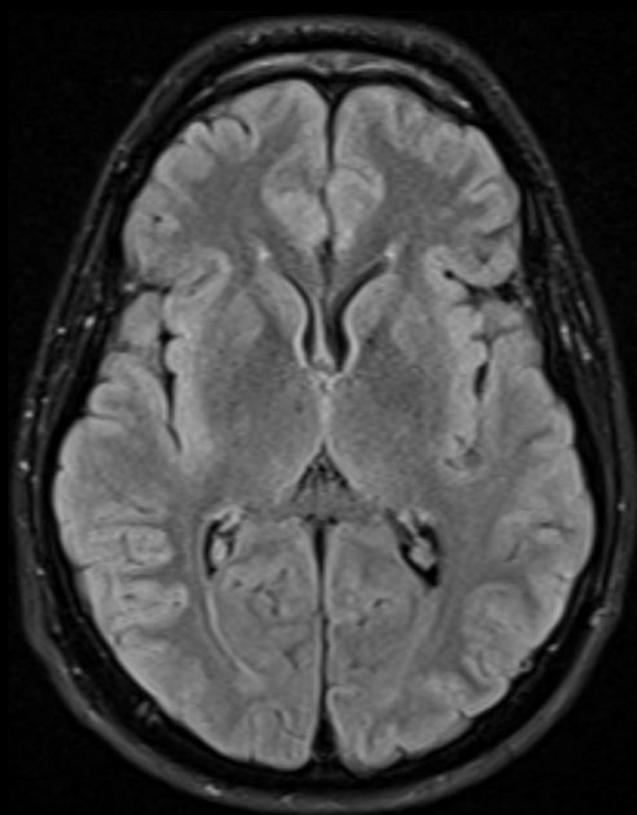
- Konventionelle Chromosomenanalyse: unauffälliger Karyotyp
- Ausschluss eines Fragiles-X-Syndrom

Antikörperuntersuchung:

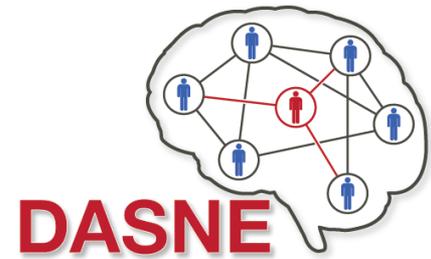
- 2020: MuSK-Ak und AChR-Ak negativ







Extern durchgeführte Diagnostik



Bildgebung:

- cMRT 1991 (Alter 3J): Corpus callosum Atrophie, fragliche Leukenzephalopathie parietal
- cMRT 2021 (Alter 32J): opB

Elektrophysiologie: kooperationsbedingt nicht durchführbar

EEG: unauffällig

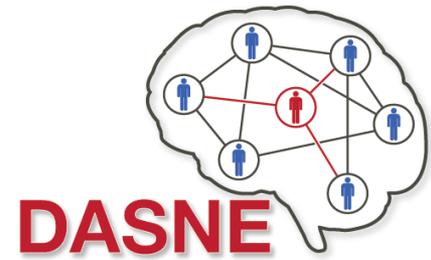
Genetische Untersuchungen:

- Konventionelle Chromosomenanalyse: unauffälliger Karyotyp
- Ausschluss eines Fragiles-X-Syndrom

Antikörperuntersuchung:

- 2020: MuSK-Ak und AChR-Ak negativ

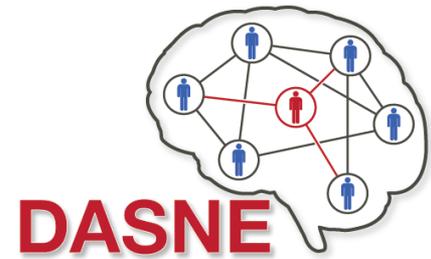
Zusammenfassend



32-jähriger Patient mit

- Psychomotorischer Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung
- Verhaltensauffälligkeiten
- Progredienter Dysarthrie und Dysphagie (seit 3,5 Jahren)
- Fazialen und muskuloskeletalen Auffälligkeiten
- A- bzw. Hyporeflexie

Differentialdiagnosen



Chromosomale Störungen

- z.B. Smith-Magenis-Syndrom (Mikrodeletionssyndrom 17p11.2)

Repeatexpansionerkrankungen

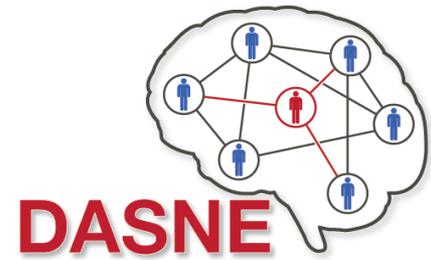
- z.B. Fragiles-X-Syndrom (CGG-Expansion)

Neuromuskuläre Erkrankungen

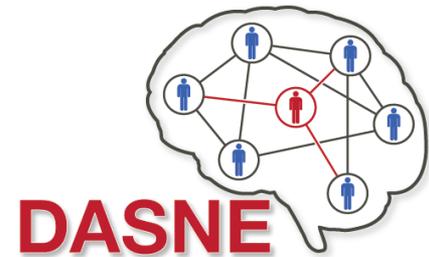
- z.B. Myasthenia gravis; Kongenitales myasthenes Syndrom

Initiierte/ geplante Diagnostik

- Stoffwechsel-Basisdiagnostik
- Exomsequenzierung
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)



Zusammenfassung: Diskussion im Panel



Vorgelegt wurde ein 32-j. Patient mit primärer globaler Entwicklungsstörung, Leitsymptom Intelligenzminderung (IM) mit Verhaltensstörung, Risperidon-Medikation. Seit wenigen Jahren neue Dysarthrie, Dysphagie, Gangauffälligkeit, Gewichtsabnahme. Info zum Kopfumfang fehlt noch.

Offene Fragen:

- **DD Syndromale IM (im Rahmen eines Dymorphie-Syndroms) oder nicht-syndromale IM?**
Gesichts- und Kopfform sowie diskrete Trommelschlegelfinger sind nicht sicher als Dymorphien einzuordnen, könnten auch Anomalien ohne diagnostische Bedeutung sein, evtl. familiär bedingt.
- **DD Gangstörung + Dysarthrie eigenes neurologisches Symptom vs. Besonderheiten der Motorik im Rahmen der IM („debile Gangstörung“) plus Neuroleptica-Nw?** Parkinsonartiges Gangbild?

→ **Nach Anamnese, körperlichem Befund und MRT keine diagnostische Hypothese möglich.**

→ **Genetische Ursache der IM fast sicher.**

Nächste Schritte:

- genetische Screening-Labordiagnostik:
 1. Array CGH, 2. WES, *oder* 1. WES und ggf. 2. aCGH.Dann ggf. reverse Phänotypisierung.
- Klinische VK ohne Risperidon, sofern vertretbar, ggf. Quetiapin, Clozapin, Methylphenidat statt Risperidon.

Fallpräsentation



Thomas Klopstock

Friedrich-Baur-Institut

Neurologische Klinik und Poliklinik

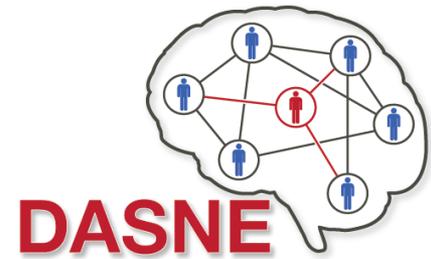
LMU Klinikum

Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstvorstellung bei Fallkonferenz der DASNE am 25.06.2021

Nachlese bei Fallkonferenz am 28.01.2022

Synopsis



32-jähriger, männlicher Patient mit:

Vorgeschichte:

- Entwicklungsverzögerung
- Intelligenzminderung (IQ 72)
- Verhaltensauffälligkeiten
- Koordinationsstörung seit der Kindheit

Bild entfernt

Klinische Untersuchung:

- Progrediente Dysarthrie und Dysphagie
- Faziale Auffälligkeiten (hoher Gaumen, langes Gesicht)
- Muskuloskeletale Symptome
(Hyperlordosierung der LWS, Genua und Pes valga)

Bild entfernt

Lösung: Autosomal dominante mentale Retardierung 56 (MRD56) (OMIM # 617854)



- Exom: **heterozygote Stopp-Mutation im CLTC-Gen**
- codiert für Clathrin: essentielle Funktion bei Endozytose, intrazellulärer Transport und synaptischem Vesikel-Recycling
- **In der Literatur**: 27 Fälle mit *de novo* autosomal dominanten CLTC-Mutationen
100%: generalisierte Entwicklungsverzögerung +/ Intelligenzminderung
- Weitere häufige Symptome:
 - **Faziale Dysmorphien** (langes Gesicht, hohe Stirn) – 13/13
 - **Verhaltensauffälligkeiten** (ADHD, Distanzlosigkeit) – 12/24
 - Epilepsie – 10/27
 - Neurologische Symptome: Hypotonie (16/22), **Ataxie** (5/20), Spastik
- **cMRT-Auffälligkeiten (10/27)**: Hypoplasie des Corpus callosum, Hypomyelinisierung