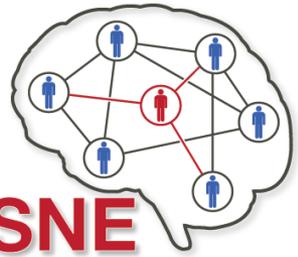


Fallpräsentation

Fall : B.K. *entfernt; 16,9 Jahre

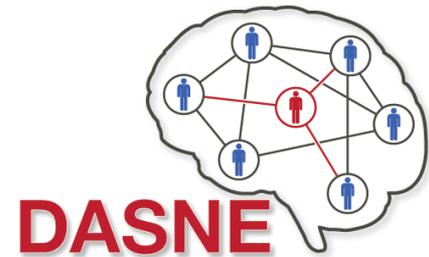


Ataxie, Opticusatrophie, Polyneuropathie, Dysarthrie

Bild entfernt

Fall B. K.

Anamnese / Verlauf



1. Kind, gesunder Bruder, familiäre Hörstörung der Mutter

10/2004

Frühgeburt nach 34+4 SSW

Postpartal: Hyperbilirubinämie, rezidiv. Hypoglykämien

Motorisch verzögerte Entwicklung mit von Beginn an unsicherem Gangbild mit häufigem Hinfallen

7/2007 (2,9 Jahre)

Neuropädiatrie zur Diagnostik bei Gangunsicherheit

Diagnosen: Ataxie, DD: ataktische CP, geringer Intensionstremor, leichte Titubation, Dysarthrie. MER schwach auslösbar

8/2008 (4,0 Jahre)

Erstvorstellung im SPZ Hannover

Ataxie, Sprachauffälligkeiten, Defizite der Fein-, Grapho- und Visuomotorik, der Konzentration, Ausdauer, Hand-Augen-Koordination.

Zunächst stabiler Verlauf mit stetigen Fortschritten unter Therapie

8/2013 (8,10 Jahre)

V.a. Optikusatrophie, Sehminderung, Amblyopie bds. Papille halb abgeblasst

Anamnese / Verlauf



1/2014 (9,3 Jahre)

V.a. neurodegenerative Erkrankung, axonale sensomotorische Polyneuropathie, Optikusatrophie

2014: Zunahme der Fußdeformität

9/2015

MER nicht mehr auslösbar

Verschlechterung orthopädischer Befund, Gangabwicklung mit intermittierender Fallneigung. Hohlfuß-Entwicklung. Fallfußtendenz. Verschmächtigung der linken Wade.

2016

Kognitiv keine Einschränkung aber zunehmende Schulproblematik durch Seheinschränkung

11/2017 (13,0 Jahre)

Zwangsstörung mit Zwangsgedanken, emotionale Störung

3/2018

Kraftausdauer in den Extremitäten nachlassend

ab Winter 2018/2019

Beginn von „giving away“ Phänomen mit Kraftverlust und Einknicken, Verlust von Kraftausdauer, schneller Erschöpfung / Schwäche / Wackeligkeit, Verminderung der Gehstrecke, Armkraft ebenfalls etwas vermindert. Intermitt. Muskelschmerzen

Anamnese / Verlauf



Aktueller Befund

Weiterer Abbau der Gangsicherheit, Kraft und Ausdauer sowie der Belastbarkeit. Gehen geht mit zweiteiliger unterschlenkelhoher Bein-Orthese. Giving-away-Phänomen.

Klinisch Zunahme der Muskelatrophie der Waden und auch der Handmuskulatur. Keine Kontrakturen. Keine Hyperflexibilität. Keine Myokymien.

MER erloschen, Ataxie, Dysästhesien, Fußheberschwäche, wenige unwillkürliche Zungenbewegungen, leichtes Zittern / Tremor beim Armhalteversuch, unauffälliges Lage- und Vibrationempfinden an den Füßen.

Oculopupillomotorik / Konvergenz unauffällig. Deutliche **Seheinschränkung** mit entsprechender Hilfsmittelversorgung

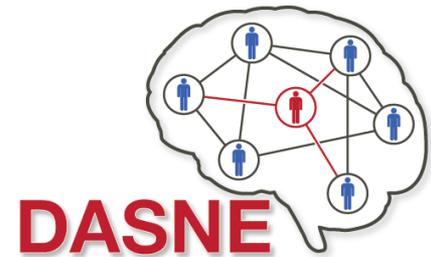
Kein kognitiver Abbau.

Sprachbild dysarthrisch.



Bild entfernt

Diagnostik Labor



Unauffällig waren:

Schilddrüsenwerte, Vitamin E, Aminosäuren, Alpha-1-Fetoprotein, β -Lipoproteine, Lactat, NH_3 , alkal. Phosphatase, Elektrolyte, Leberwerte, Nierenretentionswerte, Magnesium, Blutbild, Cholesterin, Triglyceride, Albumin, Blutzucker, HbA1C, Blutbild
CDG, GM1, GM2, überlangkettige Fettsäuren, Phytansäure, lysosomale Enzyme, kein Hinweis für peroxisomale Erkrankungen, Immunglobuline

Auffällig waren: **CK leicht erhöht** (177 U/l und 191 U/l)

Liquor 11/2007 unauffällig einschl.: Aminosäuren, Eiweiß, Lactat, Zucker

Urin 07/2007: Aminosäuren und organische Säuren o.B. (einige AS waren unspezif. leicht erhöht)

Diagnostik

Neurophysiologie / EEG / Kardiologie



Neurophysiologie

08/2007 NLG: N. tibialis leicht verlangsamt

2007-2009 VEP`s und BERA unauffällig

09/2013 **NLG bds. signifikant erniedrigt (N. tibialis) und ausgeprägte Amplitudenminderung (N. suralis) entspricht einer kombin. demyelinisierenden und axonalen PNP**
Blitz-VEP`s (Muster): bds. erloschen

04/2021 motorische und sensible Neurographie

Keine reproduzierbaren Potentiale: N. medianus, N. tibialis, N. suralis

Visuell evozierte Potentiale (Muster): bds. kein VEP ableitbar, Patient kann nicht fixieren

Visuell evozierte Potentiale (Blitz Muster): Keine Seitendifferenz, Amplituden bds. niedrig, vereinbar mit Optikusatrophie, dennoch nicht sicher pathologisch. P100 Latenz bds. im oberen Normbereich

Wach- und Schlaf-EEGs mehrfach unauffällig zwischen 2006 – 2013

Kinderkardiologie

Zwischen 2017 und 2021 mehrfach unauffälliger Befund. Kein Hinweis für Kardiomyopathie (Echo, EKG, Klinik)

Diagnostik

Facharztmitbeurteilungen



04/2020 HNO: unauffällig, keine periphere Hörstörung
06/2009 BERA: o.B.

Neuroorthopädie:

Ständige Mitbetreuung und orthetische Versorgung sowie radiologische Abklärungen

Hilfsmittel: zweiteiliger unterschenkelhoher Bein-Orthese (für den Rudersport nur knöchelhoch), bei Bedarf Walkingstöcke, Therapiefahrrad mit Elektroantrieb, Schieberolli , Motomed

Augen:

Bis Herbst 2011 mehrfach unauffällige Befunde

11/11 (7 J.) Brille bei Sehminderung

08/13 (8,10 J.) Augenarztwechsel. Diagnose: Opticusatrophie, V.a. Amblyopie bds., halbseitige Papillenabblassung

11/17 (13 J.) Visus 0,05%

10/19 (15 J.) Neuroophthalmologie der MHH

Diagnosen: Opticusatrophie bds. L>R. V.a. totale Farbenblindheit DD: Grünschwäche

07/20 (15,9 J.) Diagn: zusätzlich auffällige Papillenexkavation LA

Visus: RA: 0,1 cc (+0,5 sph, -1,25 Cyc, 33°),LA: 0,05 csc

Kontrolle 2021 noch ausstehend

Seit 2018 Kinder- und Jugend-Psychotherapie fortlaufend bei Zwangsstörung

Diagnostik Genetik



2007: NKX2.1 Mutation, Glucose-Transporter-Defekt, Friedreich-Ataxie

Ab 2013

Keine Auffälligkeiten hinsichtlich autosomal-dominante Opticusatrophie, autosomal-dominante axonale Charcot- Marie-Tooth-Neuropathie, Panel Diagnostik auf mitochondriale Erkrankungen inclusive Mitofusin 1-Gen, Brown- Vialto van Laere Syndrom

Auffällig waren:

jeweils heterozygote Form folgender Varianten:

im **POLG-Gen** (c.2735-7C>G(p.?) - progressive externe Ophthalmoplegie mit mitochondrialen DNA-Deletion Typ I (PEOA1)

im **PPP2R2B-Gen** (c.905A>(p.Asn302Ser) - **spinocerebelläre Ataxie Typ 2**

bei jeweils 1 Elternteil ebenfalls in heterozygoter Form, daher wahrscheinlich nicht pathogen

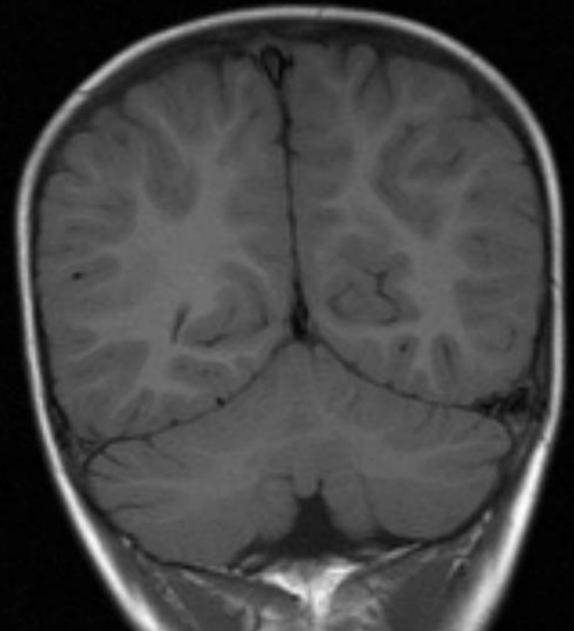
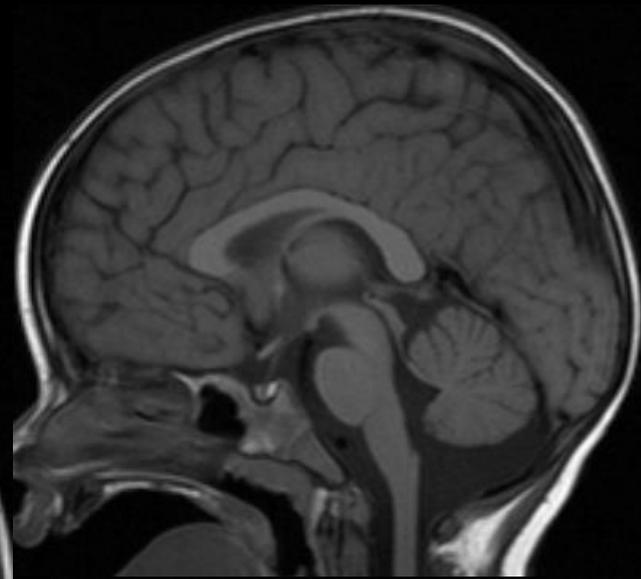
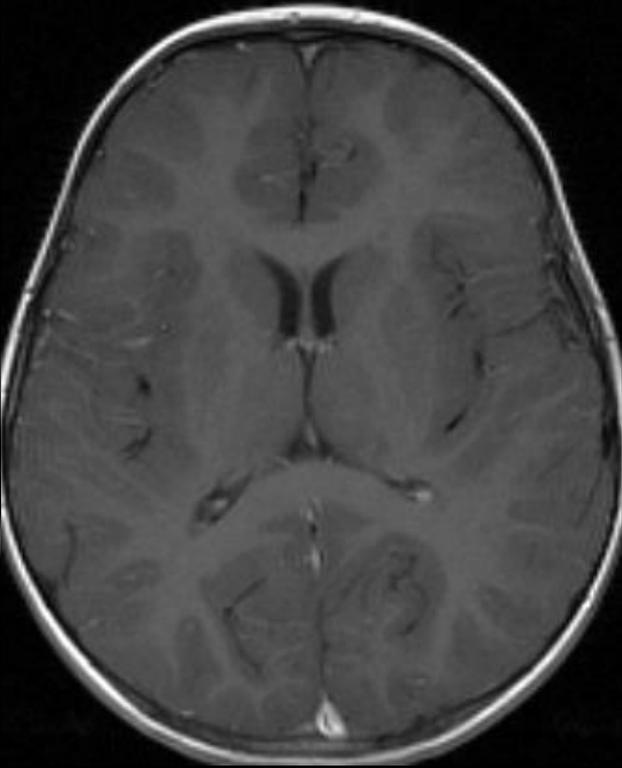
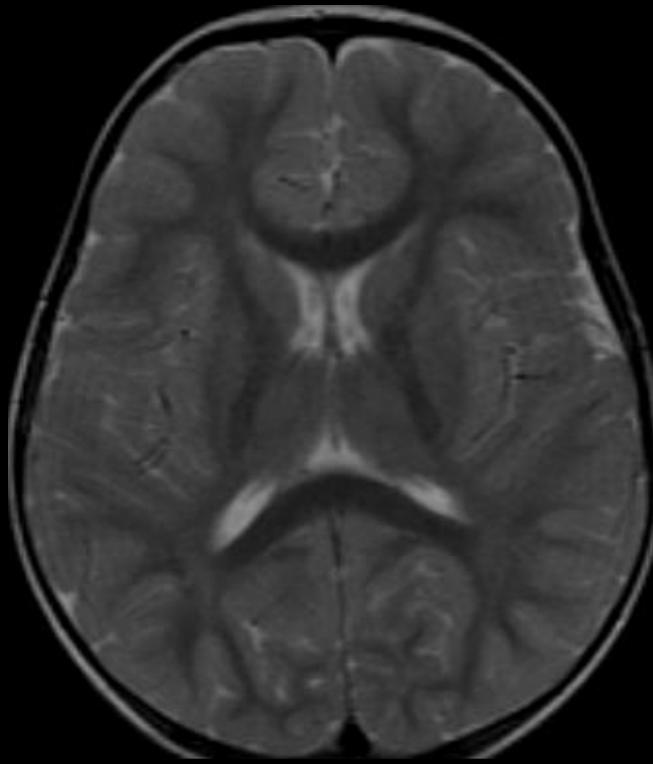
Compound heterozygote Mutation im TNXB-Gen - Ehlers Danlos-Syndrom

vom Vater: Deletion der Exons 24 – 26 c.8144_9109del; p.Ala 2716_Ala 3037del

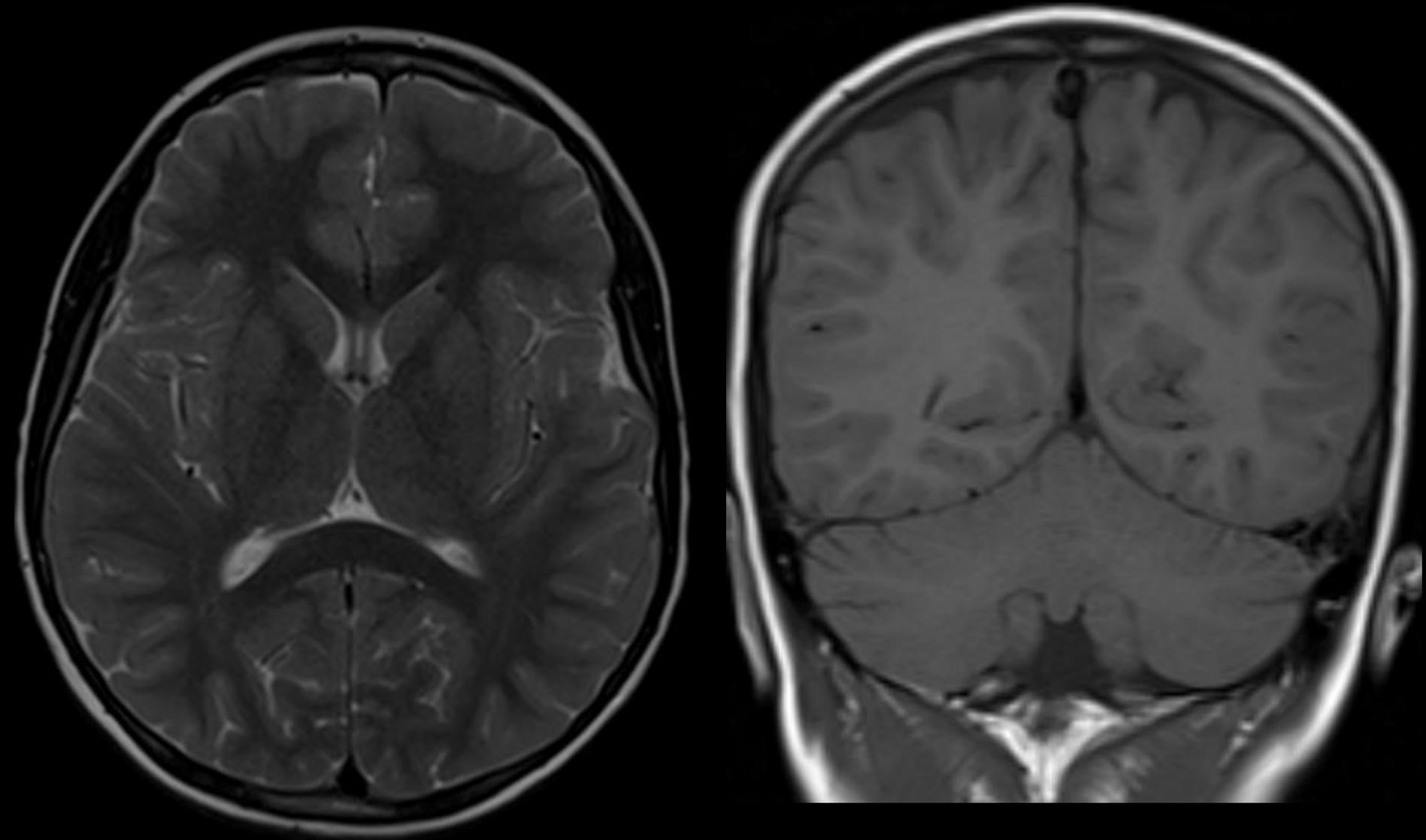
von der Mutter: Variante c.6973G>A; p.Val 2325Ile

Die Deletion führt wahrscheinlich zu einem trunkierten Protein, betrifft funktionelle Typ III Domänen 20-23, die bei Protein-Protein-Interaktion eine essentielle Rolle spielen

2,9 Jahre (2007)

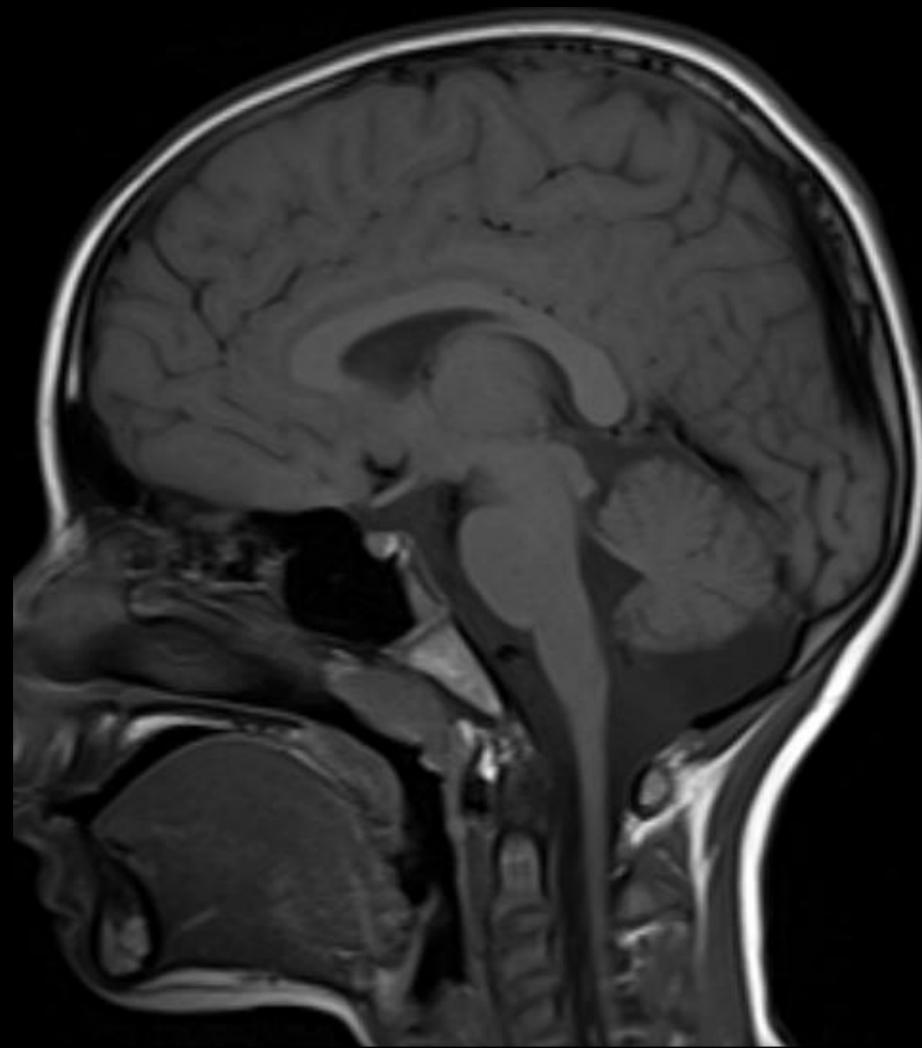
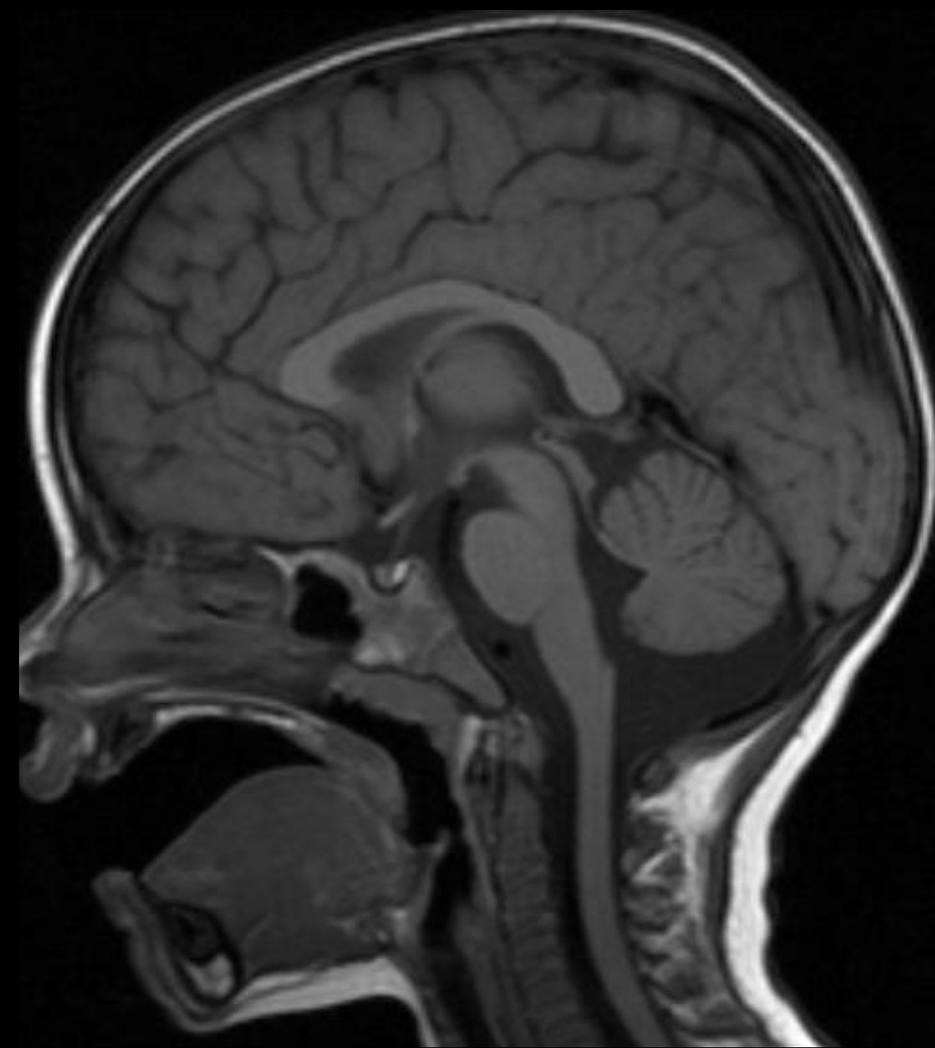


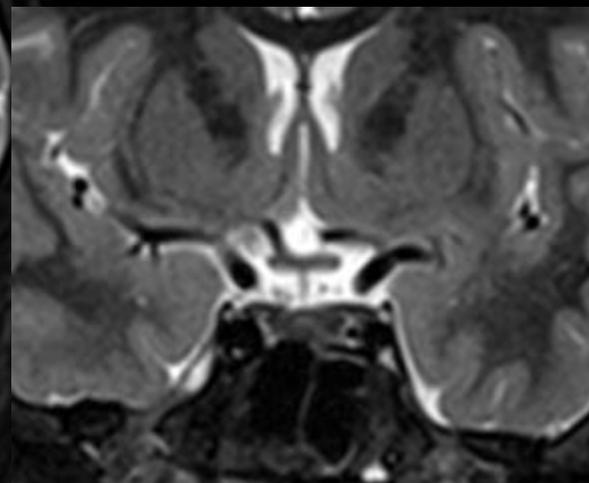
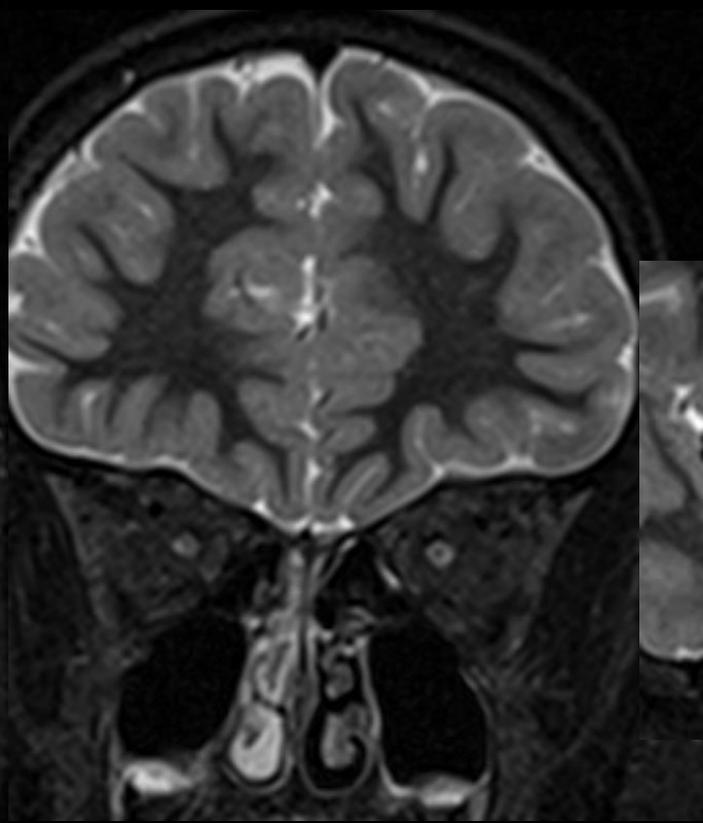
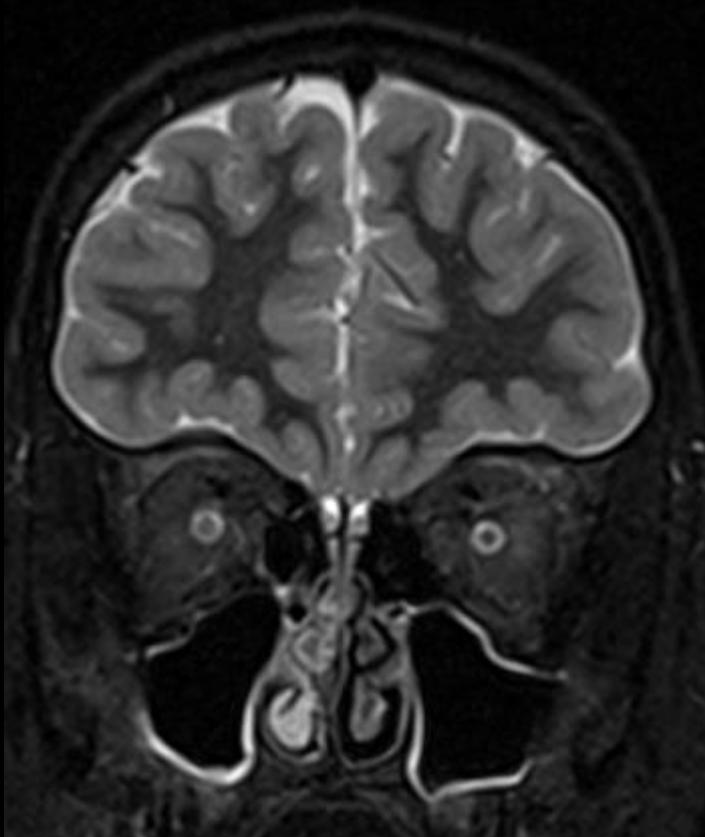
Fast 9 Jahre (2013)



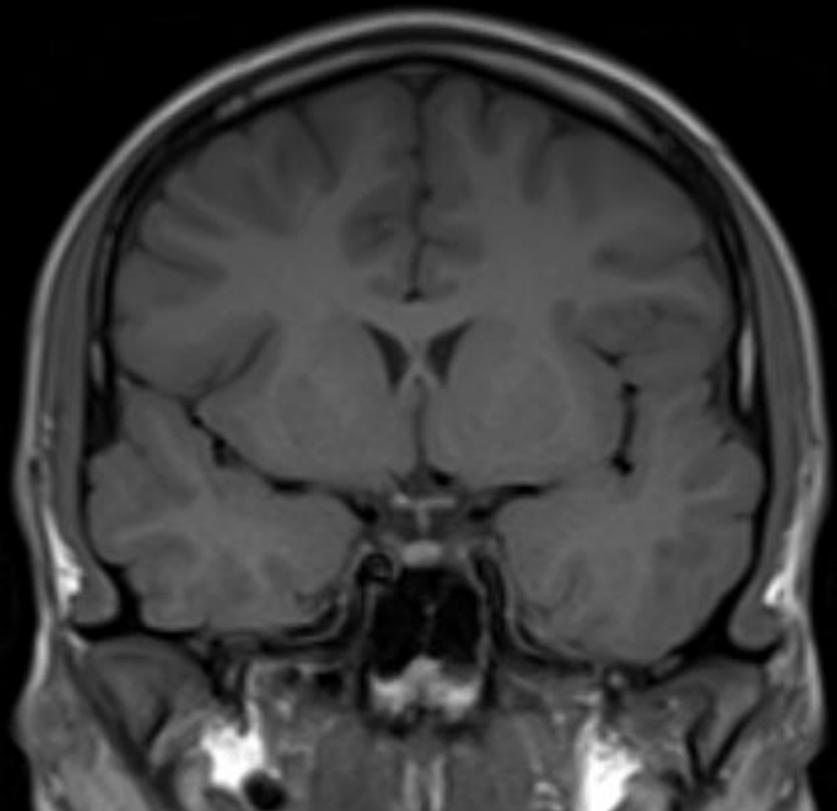
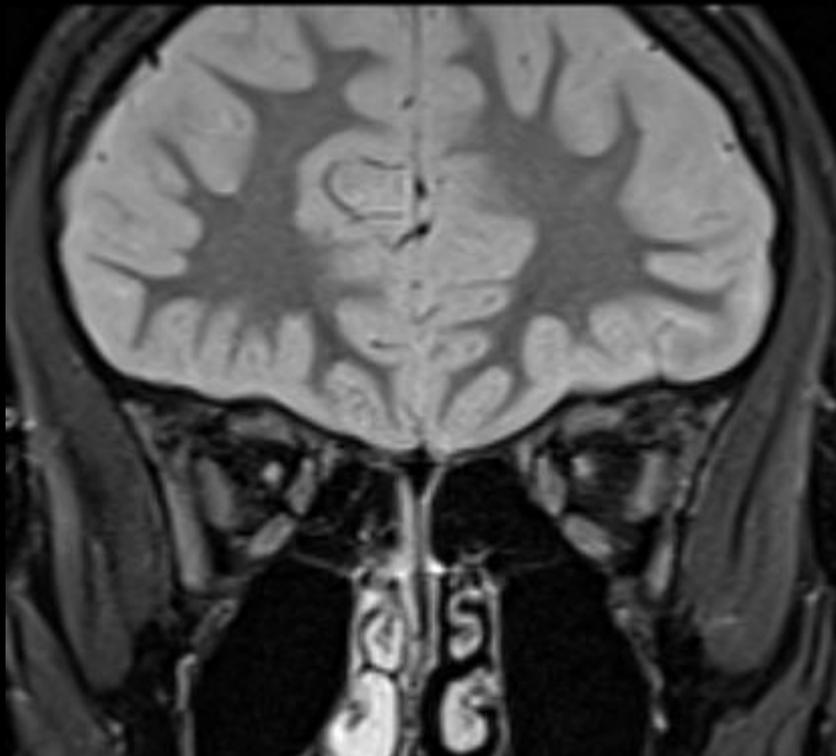
2007

2013

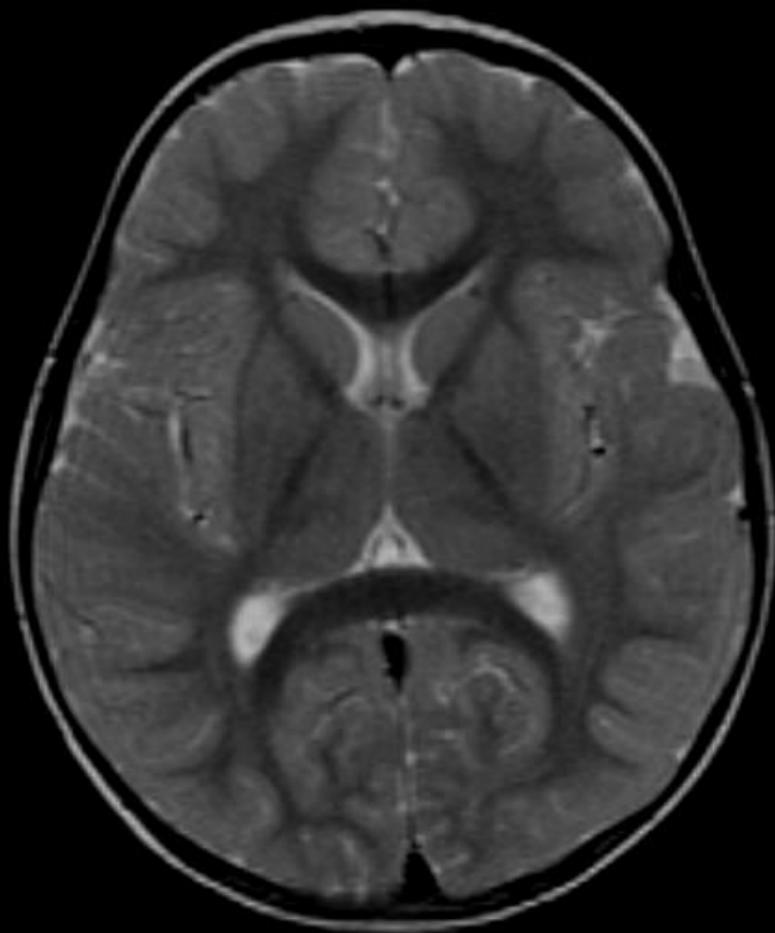




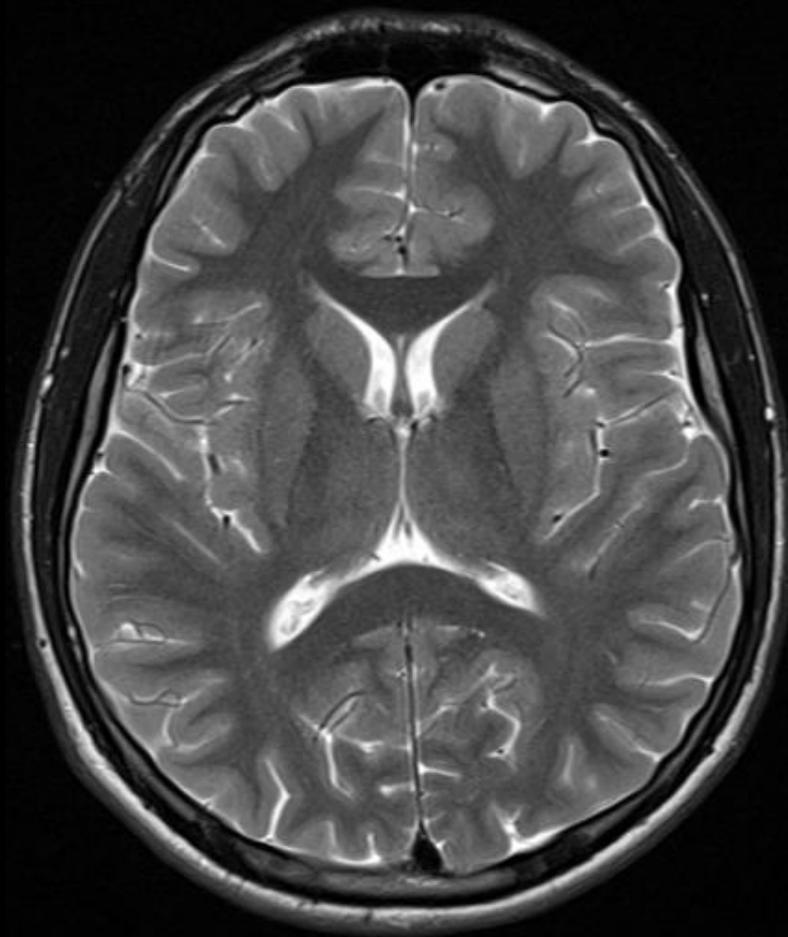
2021



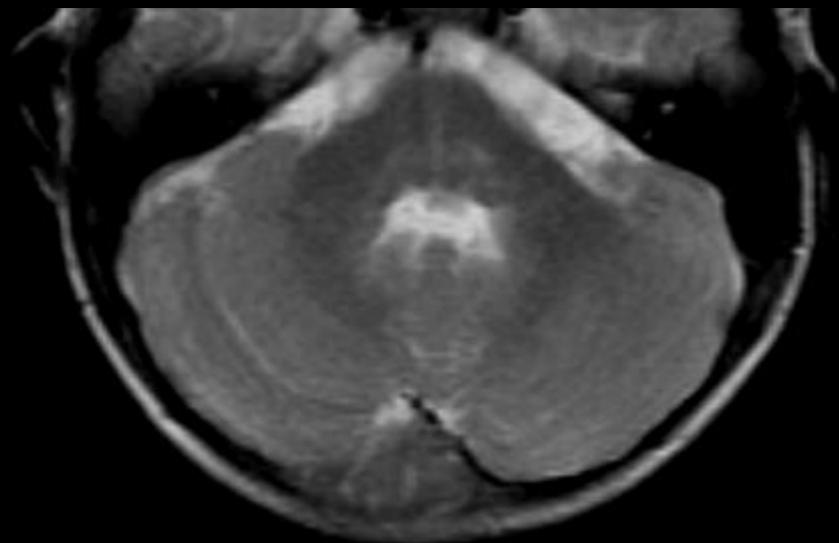
2007



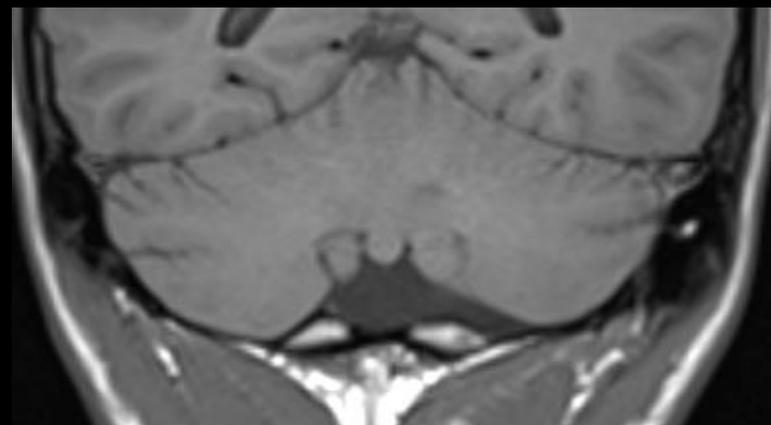
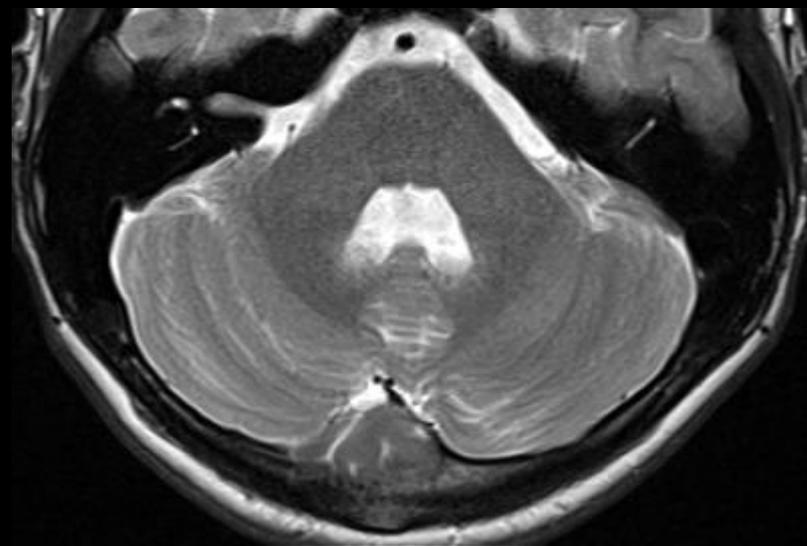
2021



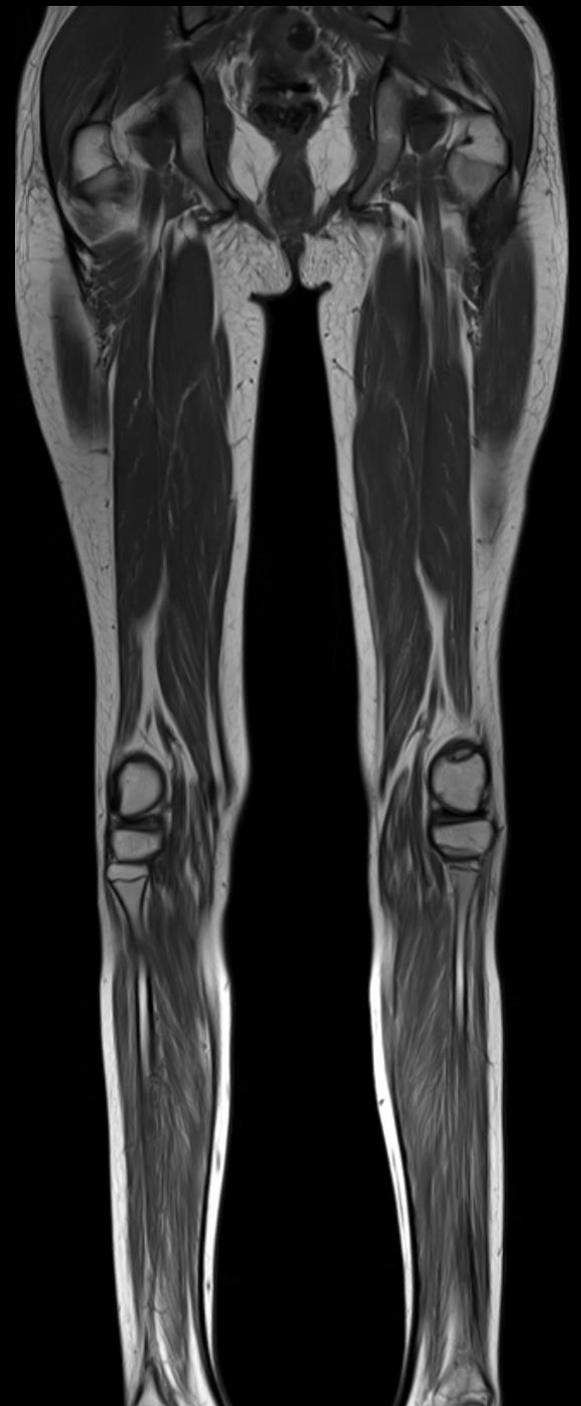
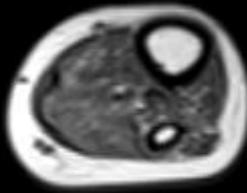
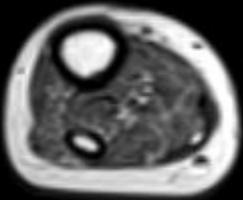
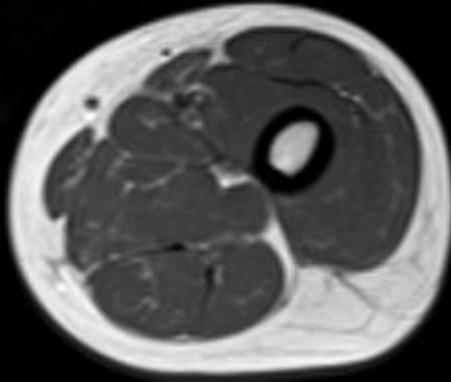
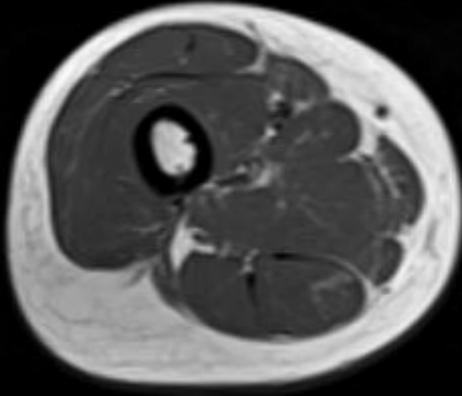
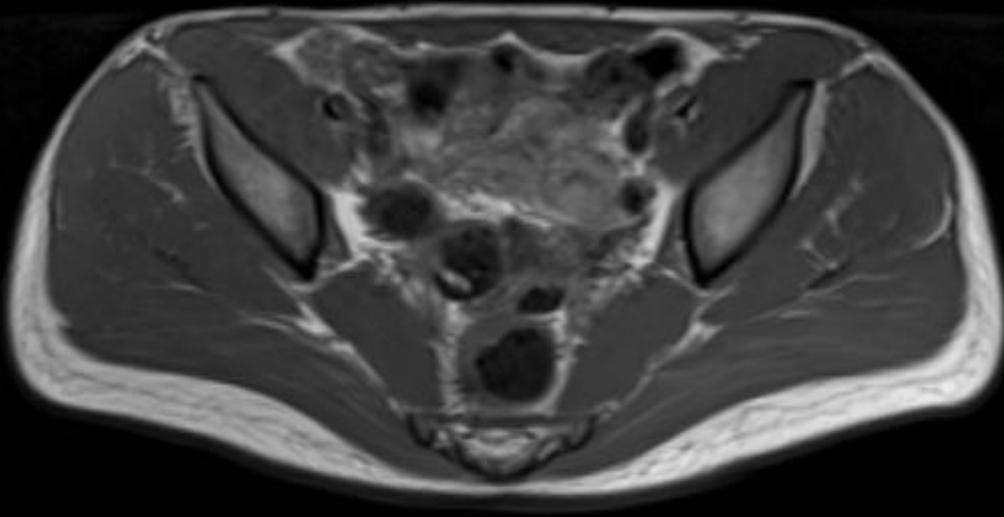
2007

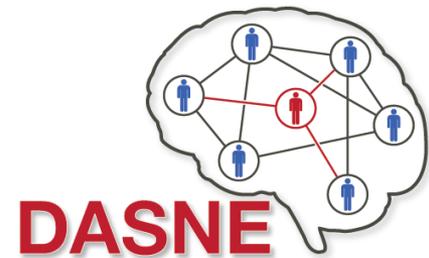


2021



2020





Bildgebung – MRT Muskel untere Extremität

deutliche Atrophie der Muskulatur

betont auf Höhe der Unterschenkel bds.

Hier auch Nachweis: **deutlich vermehrter Fetteinlagerung** in der Muskulatur.

Kleine Kompaktinsel im Schenkelhals rechtsseitig.

11/2020 **Mitbeurteilung durch Prof. Dr. Straub, Newcastle, U.K.**

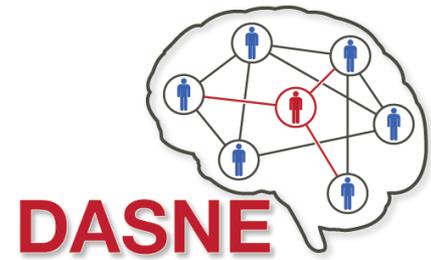
Alle MRTs, Genetik, Verlauf, Videos: Motorik, Sprache

Zusammenfassung der Vorschläge: Befunde passend zu Neuropathie

Tenascin X Defizienz unwahrscheinlich: missense Mutation wahrscheinlich
benigne, erklärt nicht den heterozygoten Erbgang. Auch phänotypisch passt
ED nicht gut zu dem Patienten. Differentialdiagnose: Brown Vialetto van
Laere Syndrom (Riboflavin Transporter Defekt)

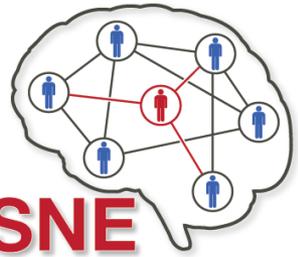
Fall B. K.

Patientenvideo 1 - Sprache



Video entfernt

Patientenvideo 2 – aus Stand in RL hinlegen und aufstehen sagittal



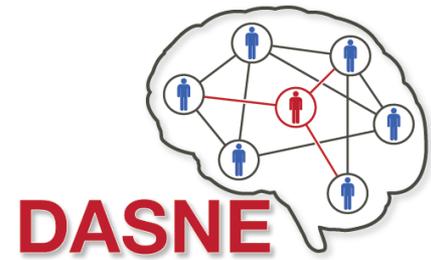
Video entfernt

Patientenvideo 3 – Barfußgang sagittal



Video entfernt

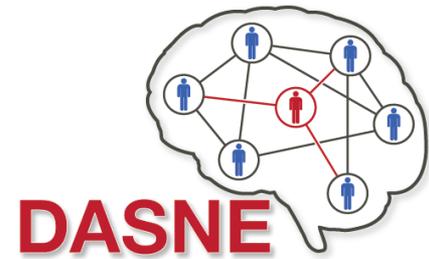
Patientenvideo 4 – Armhalteversuch und F-F-V im Stand frontal



Video entfernt

Fall B. K.

Differentialdiagnose



Ehlers Danlos Syndrom mit compound heterozygoter Mutation im Tenascin X Gen
Multisystemerkrankung mit Myopathie, Polyneuropathie, Ataxie, Opticusatrophie

Quellen:

- Penisson-Besnier et al. – Neuromuscular disorders 23 (2013) 664 – 669 ;
französisch-belgische AG

Available online at www.sciencedirect.com
Elsevier CrossMark SciVerse ScienceDirect
Neuromuscular Disorders 23 (2013) 664–669
www.elsevier.com/locate/nmd

Case report

Compound heterozygous mutations of the *TNXB* gene cause primary myopathy

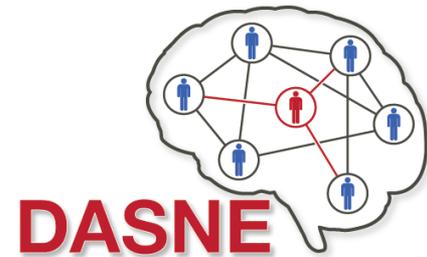
Isabelle Péniſson-Besnier^a, Valérie Allamand^{b,c,d,*}, Philippe Beurrier^e, Ludovic Martin^f,
Joost Schalkwijk^g, Ivonne van Vlijmen-Willems^g, Corine Gartioux^{b,c,d}, Fransiska Malfait^h,
Delfien Syx^h, Laurent Macchiⁱ, Pascale Marcorelles^j, Brigitte Arbeille^k, Anne Croué^l,
Anne De Paepe^h, Frédéric Dubas^{a,1}

^a Centre de référence des Maladies Neuromusculaires, Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France
^b Inserm, U974, Paris, France
^c CNRS, UMR7215, Paris, France
^d UPMC Univ Paris 06, Institut de Myologie, Paris, France
^e Centre de traitement de l'Hémophilie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France
^f Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France
^g Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands
^h Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Belgium
ⁱ Laboratoire d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France
^j Service d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, Laboratoire Neurosciences de Brest, Université de Brest, France
^k Service d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire de Tours, France
^l Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France

Received 11 December 2012; received in revised form 22 April 2013; accepted 29 April 2013

Fall B. K.

Differentialdiagnose



Quellen:

- Demirdas et al. – Clinical Genetics (2017) 91: 411 – 425 ; niederländische AG

Die AG fand auch einige zusätzl. Symptome z.B. im GIT, der Gefäße, ZNS Symptome wie Konzentrationsprobleme, Schlafstörung

CLINICAL GENETICS An International Journal of Genetics, Molecular and Personalized Medicine

Clin Genet 2017; 91: 411–425
Printed in Singapore. All rights reserved

© 2016 John Wiley & Sons A/S.
Published by John Wiley & Sons Ltd

CLINICAL GENETICS
doi: 10.1111/cge.12853

Original Article

Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers–Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients

Demirdas S., Dulfer E., Robert L., Kempers M., van Beek D., Micha D., van Engelen B.G., Hamel B., Schalkwijk J., Loeys B., Maugeri A., Voermans N.C. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers–Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet* 2017; 91: 411–425. © John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd, 2016

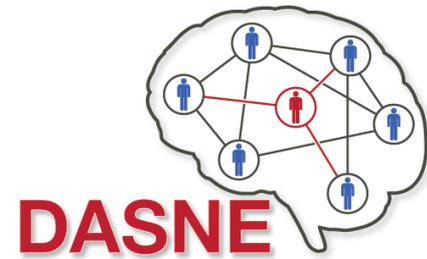
S. Demirdas^{a,b}, E. Dulfer^c, L. Robert^d, M. Kempers^b, D. van Beek^e, D. Micha^e, B.G. van Engelen^f, B. Hamel^b, J. Schalkwijk^g, B. Loeys^{b,g}, A. Maugeri^{e,†} and N.C. Voermans^{h,†}

^aDepartment of Clinical Genetics, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands, ^bDepartment of Human

The tenascin-X (TNX) deficient type Ehlers–Danlos syndrome (EDS) is similar to the classical type of EDS. Because of the limited awareness among geneticists and the challenge of the molecular analysis of the *TNXB* gene, the TNX-deficient type EDS is probably to be under diagnosed. We therefore

Fall B. K.

Differentialdiagnose



Quellen:

- Einige Case Reports aus Indien von ED-Patienten – Publiziert durch: Neurological Society of India (2005) – Rein klinische Studie (ohne Genetik)

Diese Patienten zeigten alle neurologische Symptome.

Vereinzelt auch Symptome wie bilaterale Optikusatrophie, sensorineurale Schwerhörigkeit, cerebelläre Ataxie, Neuropathie, Chorea, marfanoider Habitus, Action und Percussion Myotonie, wasting, weakness of Sternocleido-mastoideus and distal limb muscles, mirror movements both hands.

1 Pat. mit right parietal polymicrogyria (im MRT)

NEUROLOGY INDIA
Publication of the Neurological Society of India

Open access journal indexed with
Medicus
Users online

th MEDLINE/Index Medicus and Science Citation Index Expanded

Case Reports
Year : 2005 | Volume : 53 | Issue : 3 | Page : 339-341

Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome

T Mathew¹, S Sinha¹, AB Taly¹, GR Arunodaya¹, SG Srikanth²

¹ Departments of Neurology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India

² Departments of Neuroradiology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India

Date of Acceptance: 23-May-2005

Resource Links

- » [Similar in PUBMED](#)
- » [Search Pubmed for](#)
- [Mathew T](#)
- [Sinha S](#)
- [Taly A B](#)
- [Arunodaya G R](#)
- [Srikanth S G](#)

Navigate Here

Search

- » [Next article](#)
- » [Previous article](#)
- » [Table of Contents](#)

Fall 1

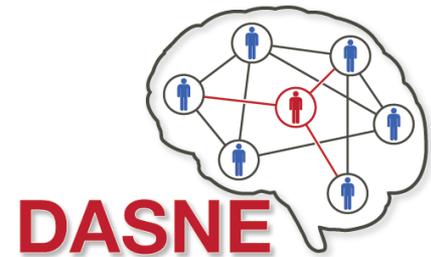
Fragestellung



- Ehlers-Danlos-Variante (EDS)?
- Muskelbiopsie einschl. Elektronenmikroskopie ? – **mislocalization of myotenuous junctions**
- Hautbiopsie ?
- Möglichkeit der Tenascin X Bestimmung im Serum? Wo möglich ? untersucht von der Arbeitsgruppe von Nicole Voermans und S. Demirdas aus Nijmegen / Arbeitsgruppe Paris
- TNX Immunfärbung (immunostaining) ? - **war reduz. In Haut und Muskel (AG Paris)**
- Welche weiteren genetischen Schritte oder diagnostischen Schritte wären noch sinnvoll ?

Ehlers Danlos Syndrom (EDS)

Tenascin X (TNX)- Defizienz



Klassisches Ehlers-Danlos-Syndrom

Heterogene Gruppe vererbter Erkrankungen des Bindegewebes mit primärer Beteiligung der Haut und der Gelenke (joints). Cerebrovaskuläre Komplikationen sind häufig, andere neurologischen Symptome aber selten.

Tenascin X (TNX)

durch das TNXB-Gen exprimiert (encoded)

ist ein Glykoprotein (GP) der extrazellulären Matrix (ECM) überwiegend lokalisiert in der äußeren **retikulären Lamina (outer reticular lamina) der Basalmembran (BM)**

Aufgabe: Interaktion mit anderen Proteinen der ECM, Beschleunigung (acceleration) der Kollagenfibrillogenese, mitverantwortlich für Muskelfestigkeit / Konsistenz (consistency) und Muskelkraft

TNX-Defizienz

wahrscheinlich unterdiagnostiziert

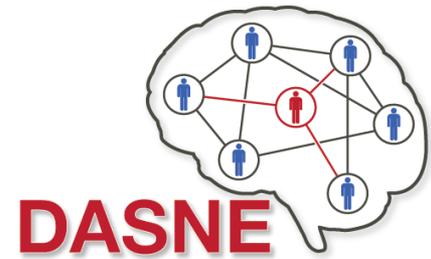
Diverse Mutationen wurden gefunden

überwiegend autosomal rezessiv vererbt, seltener autosomal dominant

*Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit*



Zusammenfassung: Diskussion im Panel



17-jähriger Junge mit Erkrankungsbeginn im 3. Lebensjahr

Leitsymptome:

- Sensomotorische Neuropathie mit Storchenbeinen und Storchengang
- Optikusatrophy auch in der MRT
- Initial als Ataxie imponierend, im Jugendalter aber nicht prominent cerebellär, jedoch Dysarthrie (cerebellär?), Gangunsicherheit (afferent neuropathisch?), unsicherer Finger-Finger-Versuch aber MRT ohne cerebelläre Atrophie

Im Trio-Exom auffällige VUS5 + VUS3 in *TNXB* eher nicht ursächlich, da Klinik und Verlauf nicht passend und VUS3 in praktisch allen Vorhersageprogrammen benigne und in mehreren Tieren zu finden

Optikusatrophy + Neuropathie (+ Ataxie) lassen primär an Mitofusin (MFN2), OPA1 und POLG-Mutation denken.

Ein Genom wird von Lübeck angeboten und sollte auch nach tief intronischen Varianten insbesondere in den o.g. Genen schauen.

Eine Muskel-PE ist zur Klärung einer myopathischen und mitochondrialen Beteiligung empfohlen und könnte in Hinblick auf eine potentielle POLG-Erkrankung auch nach mtDNA Deletionen schauen.