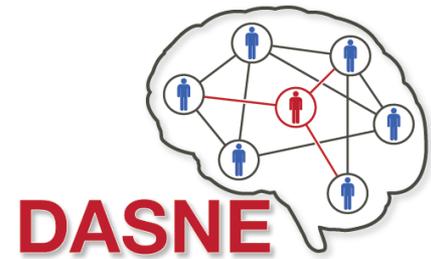


Fallpräsentation

Fall 1:



Frau H.S., geb. am [entfernt]

Virtuelle Fallkonferenz; 24.09.2021

Dr. Thomas Musacchio, Uniklinik Würzburg

Fall 1

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



Anamnese incl. Vorgeschichte

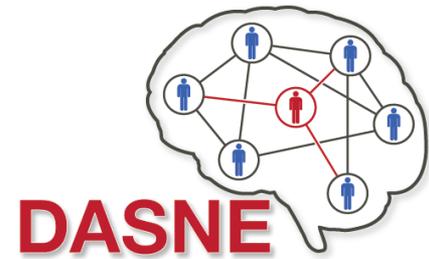
- 34 jährige Patientin, bis zum 29. LJ gesund (bis auf Hypothyreose)
- 29 Jahre: Nach Geburt des 1. Kindes langsam beginnende, progrediente Verkrampfung im rechten Arm
- Ab 31. LJ: Zunehmend auch schmerzhafte Verkrampfung des rechten Beines beim Gehen
- Über die Jahre Zunahme der rechtsbetonten Symptomatik mit Verlangsamung von Bewegungen und Feinmotorikstörung sowie nahezu Verlust der Gehfähigkeit. Generalisierung der Beschwerden mit Progredienz bis heute.
- Kein bzw. nur geringes Ansprechen auf L-Dopa, DA-Agonisten und Artane.
- Keine kognitiven Auffälligkeiten.

Familien und Sozialanamnese

- Zwei gesunde Brüder (33 und 35 Jahre alt), Großvater mütterlicherseits mit „altersbedingtem“ Parkinson, ein Onkel mütterlicherseits mit Restless-Legs-Syndrom. Mutter mit Sklerodermie, Vater mit Psoriasis. Ein gesunder Sohn.

Fall 1

Phänotyp / Körperliche Untersuchung



Befund

- Normaler AZ und schlanker EZ. Keine kognitiven Auffälligkeiten
- Okulomotorik: Allenfalls diskret sakkadierte AFB, deutliche Hypomimie
- Rechtsbetontes akinetisch-rigides Syndrom sowie (aktionsinduzierte) dystone Fehlhaltung OE und UE re>li,
- Axiale Dystonie mit Hyperlordosierung, Torsion und Kamptokormie.
- Keine latenten oder manifesten Paresen. Zeigeversuche metrisch.
- Freies Gehen nur mit Schwierigkeiten möglich.
- MER bds. Lebhaft, keine PBZ. Kein sensibles Defizit.

-> **Progredientes, kombiniertes Dystonie-Parkinson-Syndrom**

Fall 1

Patientenvideo



Video entfernt

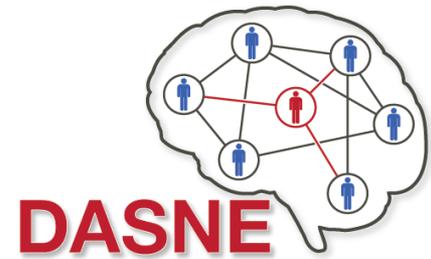
2019

2020

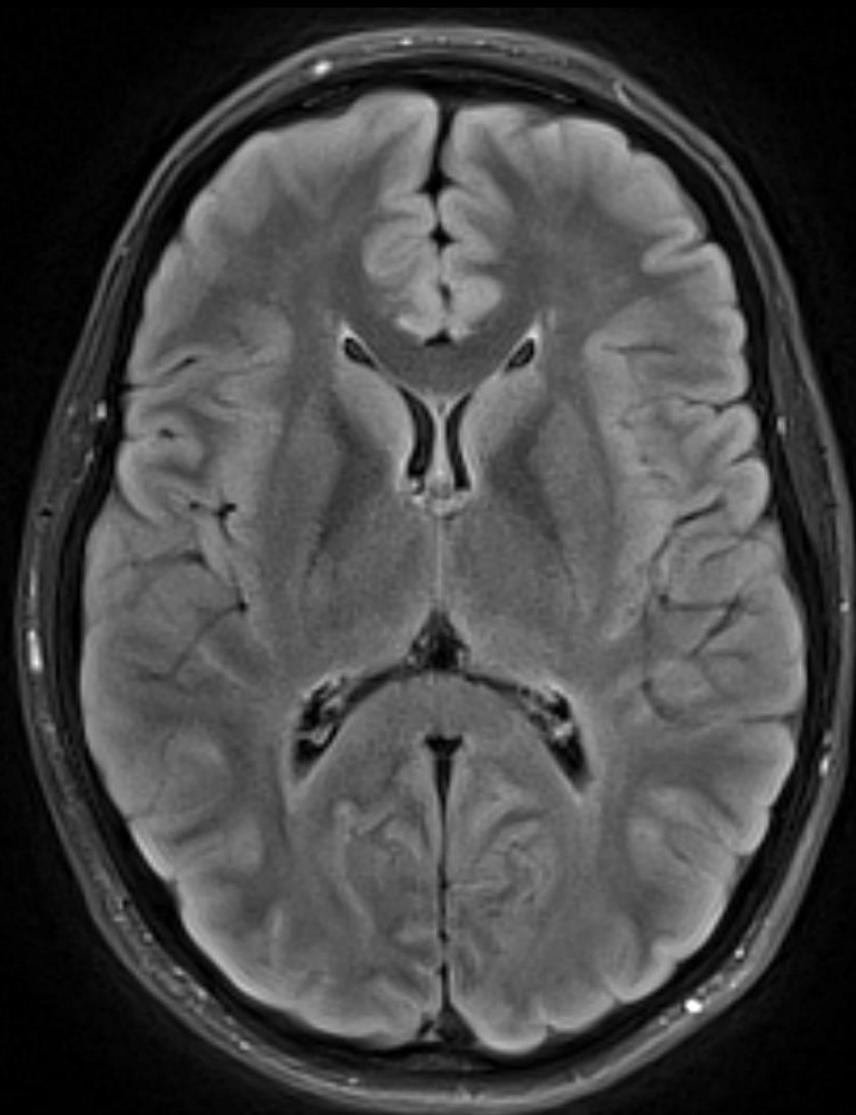
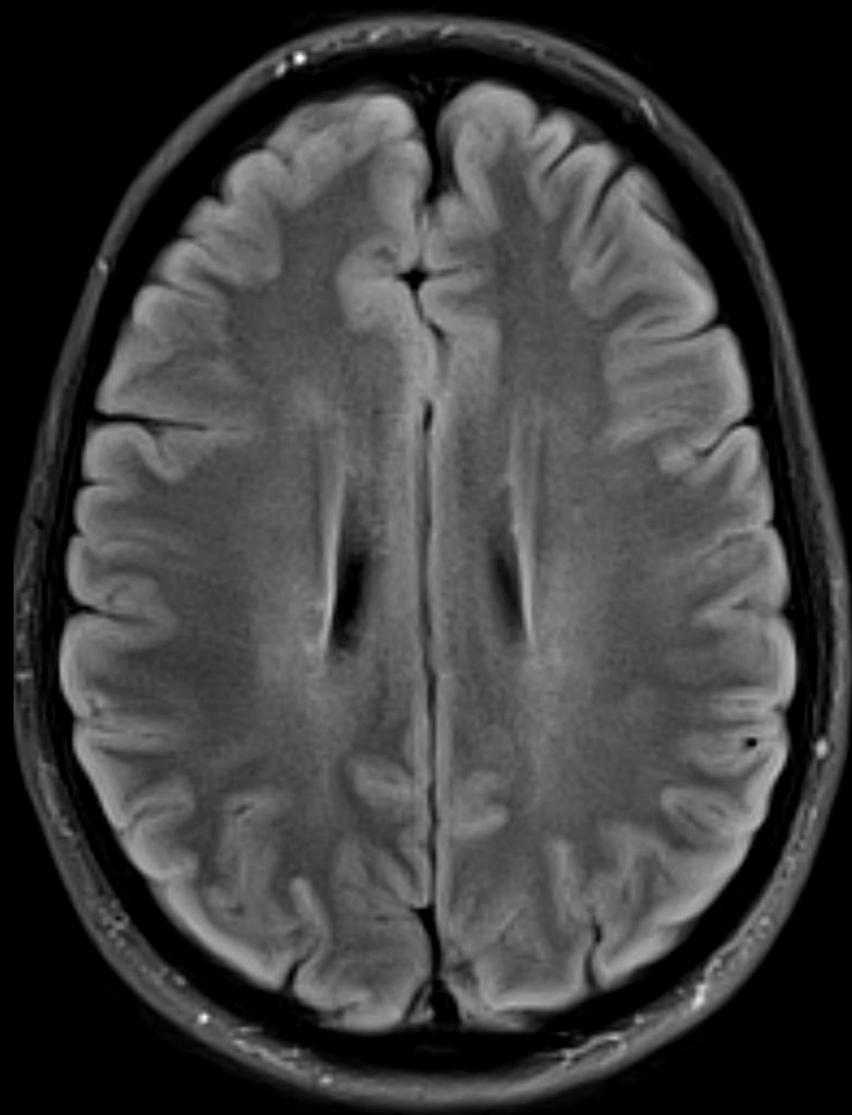
Video entfernt

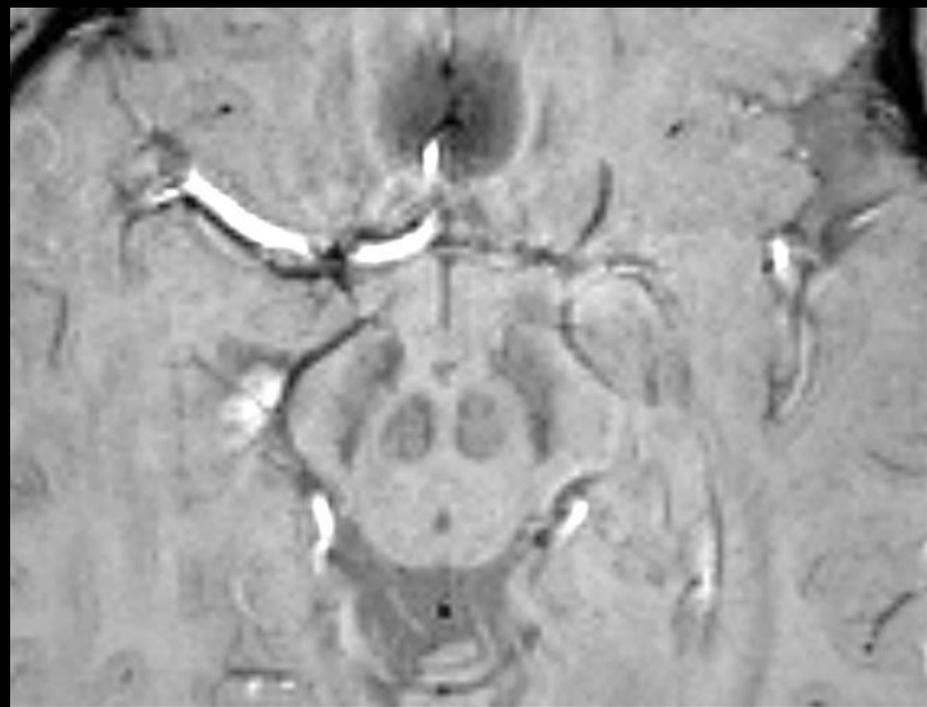
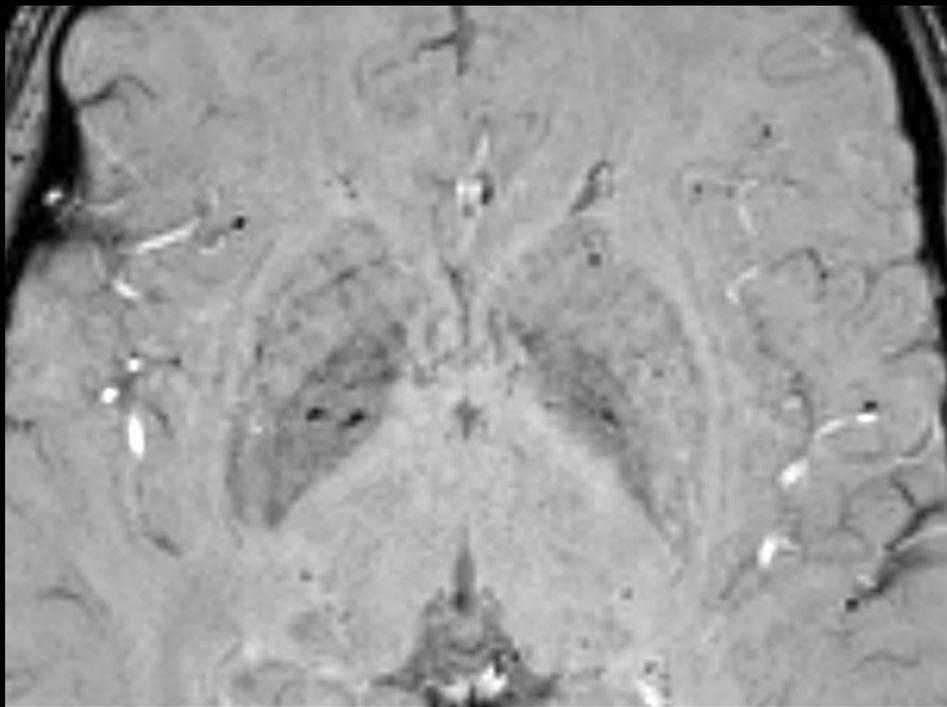
Fall 1

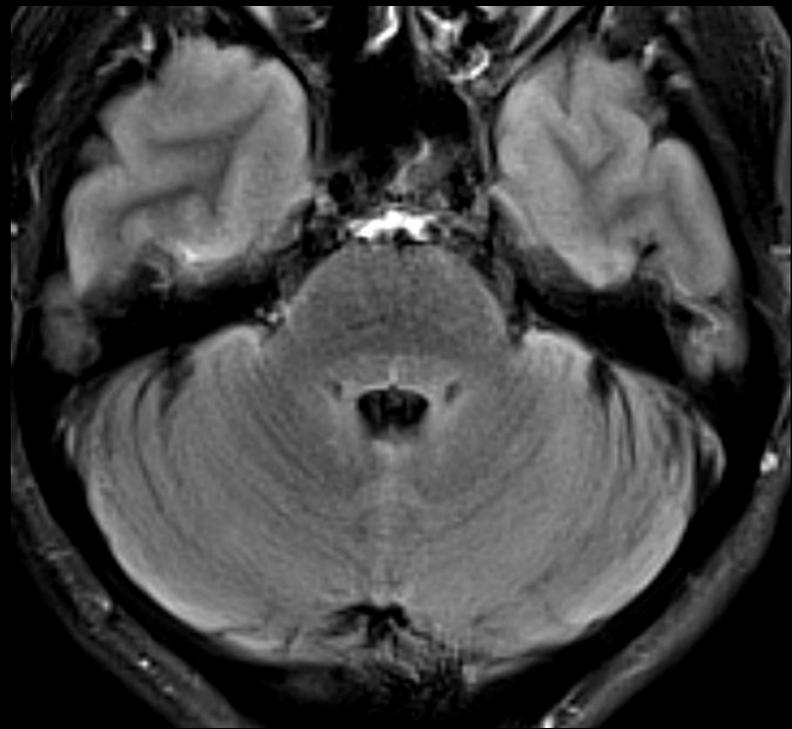
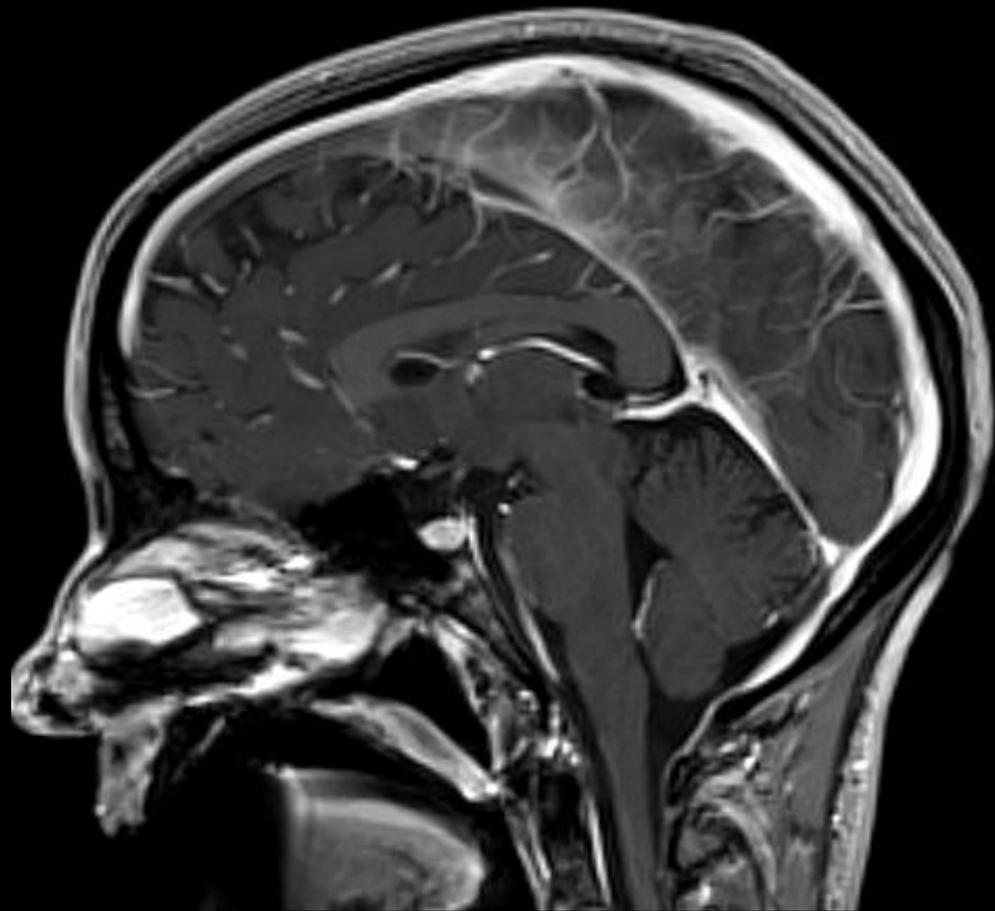
Zusatzbefunde allgemein (1)

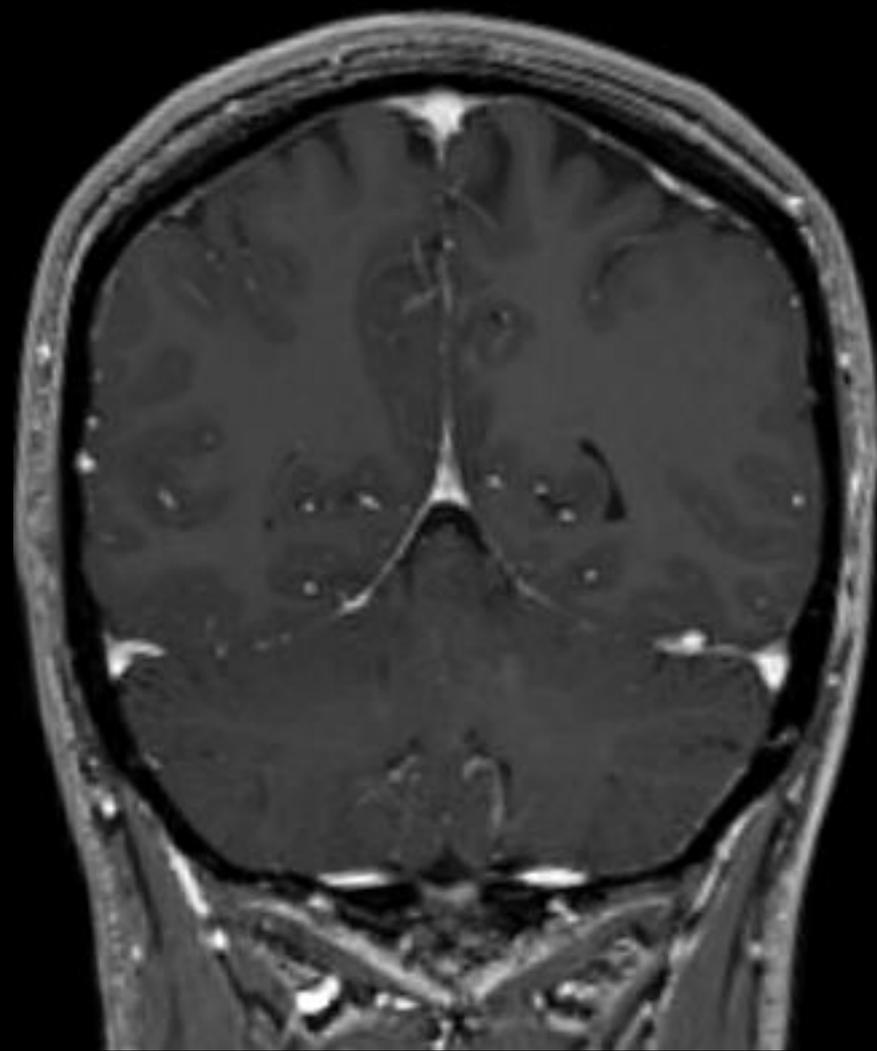
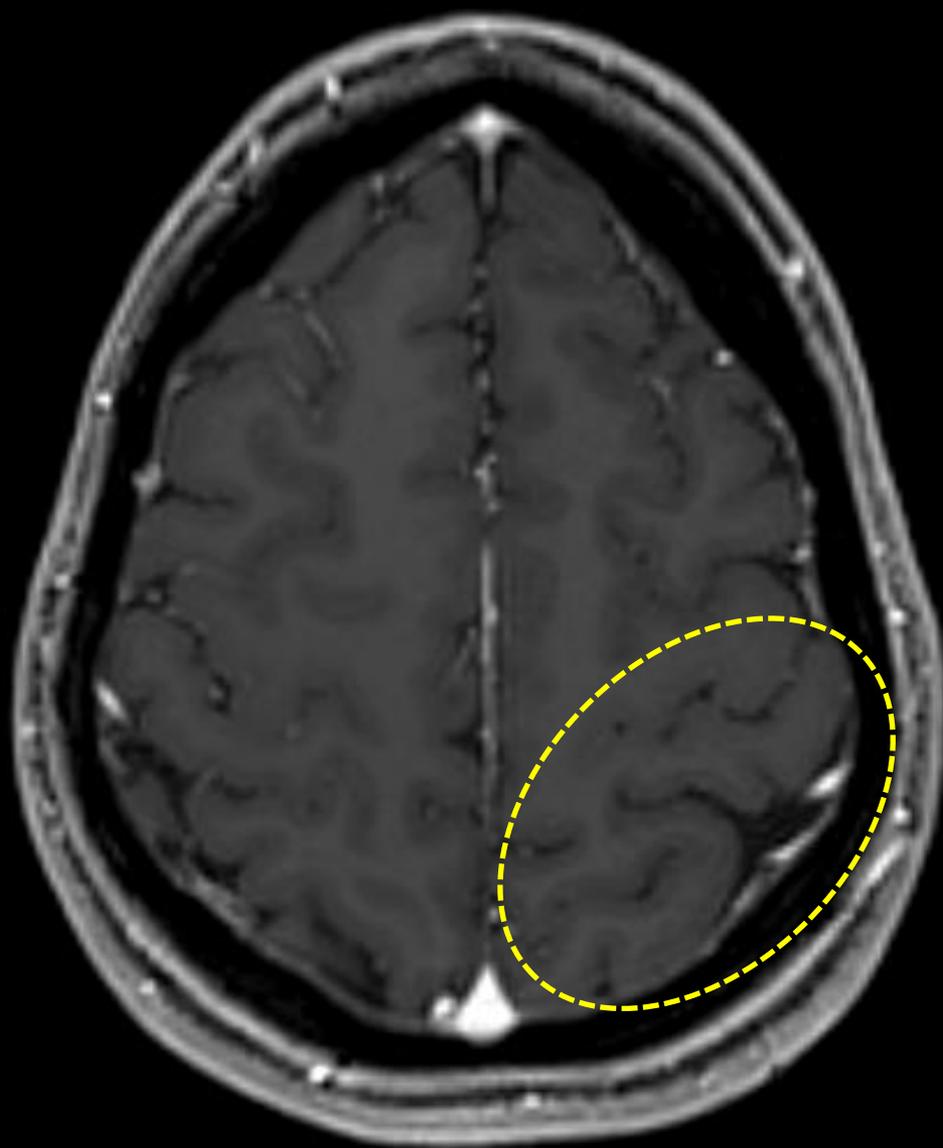


- Vitamin B12, Folsäure, Vitamin E im Normbereich. AFP in Serum und Liquor unauffällig.
- Morbus Wilson Diagnostik mittels freiem Kupfer i.S. sowie Kupferausscheidung im 24h Sammelurin und Coeruloplasmin i. S. unauffällig.
- Normale Schilddrüsenfunktion, keine Auto-Ak. Normale Serumelektrophorese inklusive Immunfixation. Antineuronale Ak im Serum unauffällig.
- Liquordiagnostik komplett unauffällig.
- Elektrophysiologie (EP, Neurographien) durchwegs normal.
- Videonystagmographie mit sakkadierten AFB horizontal und vertikal.
- Ophthalmologischer Befund regelrecht.
- Im cMRT altersentsprechender Normalbefund.
- Im DAT-Scan reduzierte präsynaptische Dichte der Dopamintransporter im Putamen links mehr als rechts.
- FDG-PET des Gehirns mit symmetrisch gering vermindertem Metabolismus beidseits cerebellär.



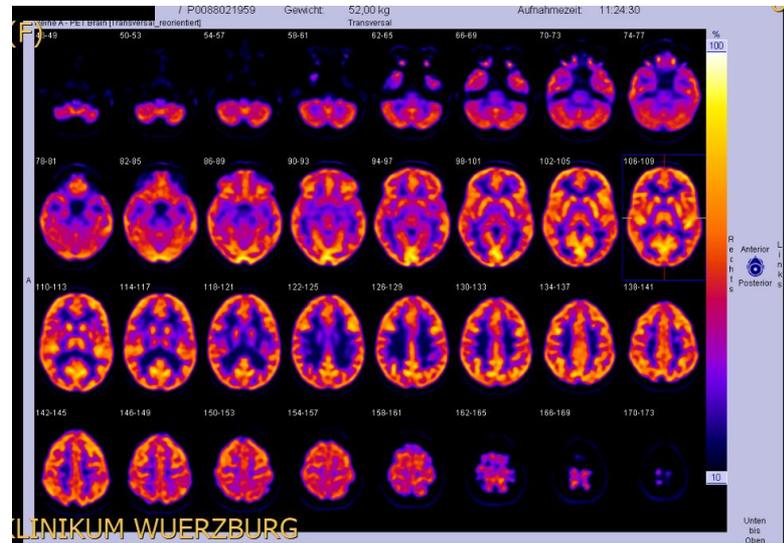
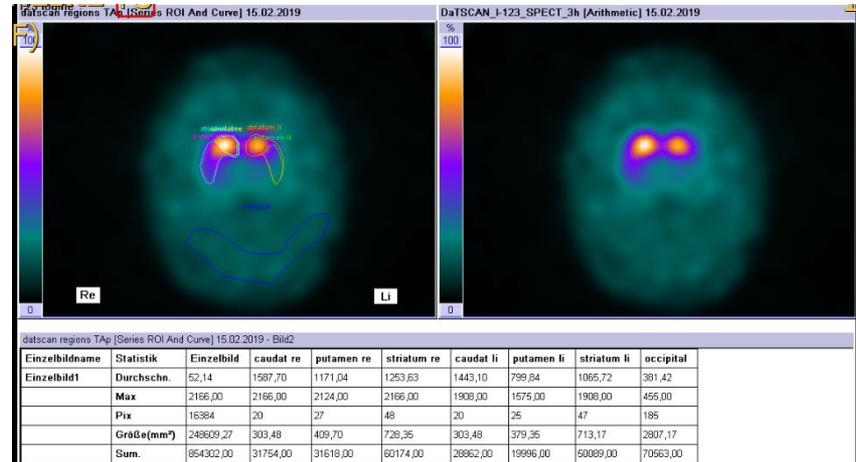
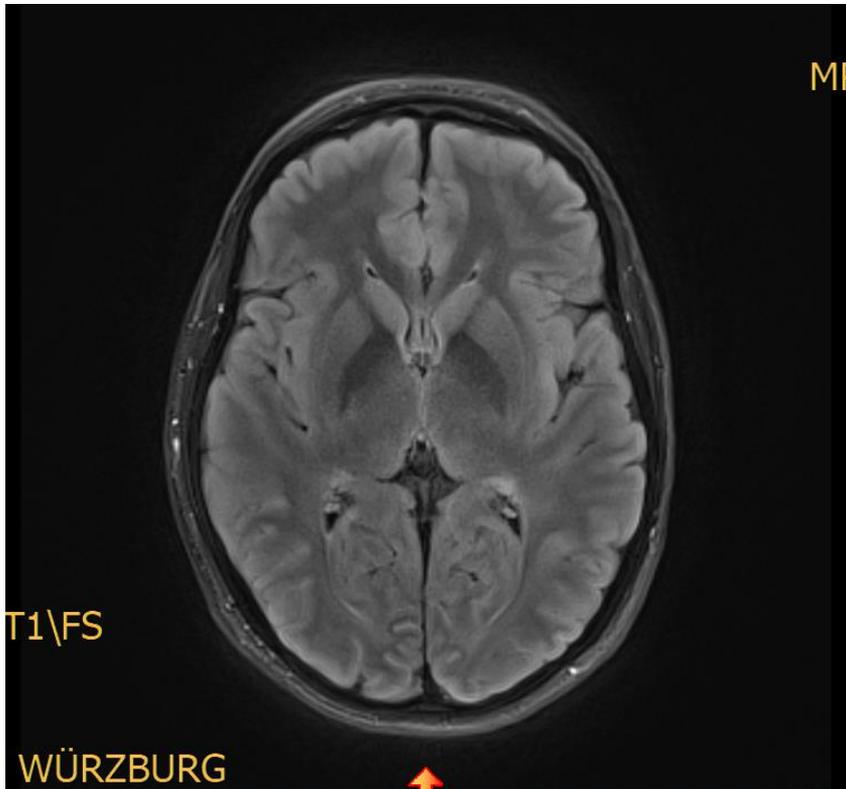






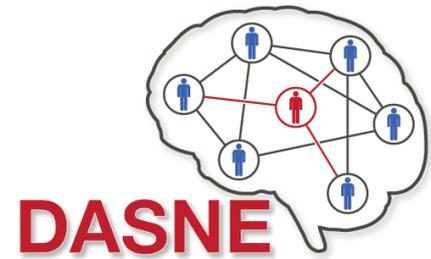
Fall 1

Zusatzbefunde Bildgebung (2)



Fall 1

Zusatzbefunde Genetik (3)



- Eine genetische Untersuchung mittels Parkinson Panel (2017, Humangenetik Tübingen) sowie eine Trio-Exomsequenzierung (2019, Humangenetik Würzburg) mit Fokus auf Dystonie-Gene blieb bisher ohne wegweisenden Befund.

Es wurden folgende heterozygote Sequenzvarianten **unklarer Signifikanz** identifiziert:

ANO3-Gen (NM_031418.3): c.2428+12A>T

SYNJ1-Gen (NM_003895.3): c.1720G>A, p.(Val574Ile)

Beurteilung: • Eine Dystonie aufgrund von eindeutig pathogenen Mutationen in den u.g. Genen kann nicht bestätigt werden.

• Die intronische Sequenzvariante c.2428+12A>T im *ANO3*-Gen (rs752438723) wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Algorithmen zur Spleiß-Vorhersage sagen ein unverändertes Spleiß-Motiv der entsprechenden Donor-Spleißstelle voraus. Zudem wurde die Variante c.2428+12A>T in der Populationsdatenbank gnomAD 12x bei Kontrollpersonen gefunden. Somit ist eine pathogene Relevanz derzeit eher fraglich, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Information zum *ANO3*-Gen: Mutationen im *ANO3*-Gen sind für eine autosomal-dominant vererbte fokale Dystonie ursächlich (p-OMIM 615034), die die Nackenmuskulatur, die Muskulatur der oberen Extremitäten sowie die laryngeale Muskulatur betreffen kann.

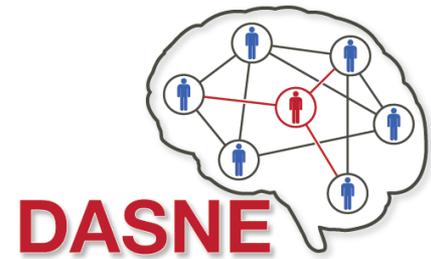
• Die seltene Missense-Sequenzvariante c.1720G>A im *SYNJ1*-Gen (MAF<0,1%, rs145712835) wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Sie wird von Algorithmen zur Vorhersage der Kausalität von Aminosäureaustauschen unterschiedlich eingestuft. Auch im Falle einer angenommenen Pathogenität wäre allerdings die in heterozygotem Zustand nachgewiesene o.g. Sequenzvariante für die Manifestierung einer klinischen Symptomatik alleine nicht ausreichend, da Mutationen im *SYNJ1*-Gen autosomal-rezessiv wirksam sind. Eine zweite Mutation bzw. unklare Variante konnte im *SYNJ1*-Gen nicht detektiert werden.

Information zum *SYNJ1*-Gen: Mutationen im *SYNJ1*-Gen wurden in Assoziation mit einer autosomal-rezessiv vererbten Parkinson-Krankheit mit frühem Beginn beschrieben (p-OMIM 615530).

Analytik: NGS-Sequenzierung (NextSeq, Illumina) nach Anreicherung mittels Nextera-Library-Prep-Kit (Illumina) und Nextera-xGen-Exome-Research-Panel (IDT) aus genomischer DNA. Die Datenauswertung erfolgte mit GensearchNGS (PhenoSystems SA).

Fall 1

Therapeutischer Verlauf



Symptomatische Therapie mittels STN-DBS (03/21)

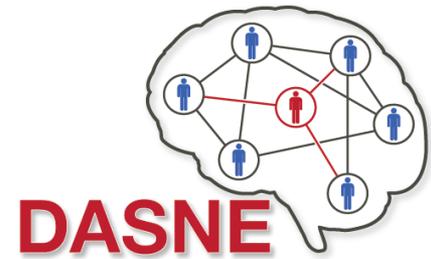
- Sofortige Besserung der Bradykinese und des Rigors
- Nach ca. 4-6 Wochen auch deutliche Besserung der dystonen Komponenten mit nur noch geringer Hyperlordosierung und freier Gehstrecke > 1km.

Video entfernt

4 Wochen postop

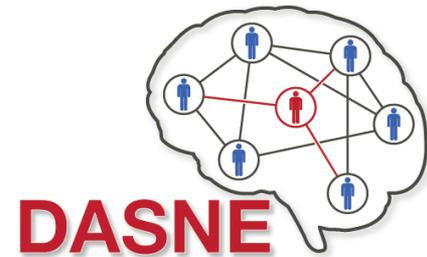
Fall 1

Differentialdiagnose/weitere Schritte



- **Neurodegeneratives Dystonie-Parkinson-Syndrom, wahrscheinlich genetisch**
- Mitbeurteilung des Trio-Exomdatensatzes durch Experten des ERN-RND
- Whole-genome Sequenzierung der Indexpatientin eingeleitet
- SCA-Panel ergänzen??
- Andere Vorschläge/Ideen???

Zusammenfassung: Diskussion im Panel



Synopsis

34-jährige Patientin mit seit 5 Jahren langsam progredientem vorrangig rechtsseitigem Hemi-Parkinson / Dystonie Syndrom einhergehend mit subtilen zerebellären Zeichen (sakkadierte Blickfolge), (möglicherweise) diskreter zerebellärer Atrophie, zerebellärem Hypo-Metabolismus (Glucose-PET) und deutlichen Zeichen einer Degeneration dopaminerger Neurone (DAT Scan)

Im Verlauf allenfalls sehr geringes Ansprechen auf dopaminerge Medikation, allerdings deutliche Besserung nach Tiefer Hirnstimulation des STN

Weitere Diagnostik in Hinblick auf Ätiologie (incl. Exom-Sequenzierung) bislang nicht richtungsweisend

Haupt-Differentialdiagnosen:

1. Genetisch bedingtes früh beginnendes klassisches Parkinson Syndrom mit zusätzlich dystonen Zeichen (z.B. PINK / Parkin) – wenig wahrscheinlich, da Ruhe-Dystonie, axiale Dystonie und auch kein / kaum Ansprechen auf dopaminerge Medikation
2. Erkrankung aus der Gruppe spino-zerebellärer Ataxien, v.a. Repeat Erkrankungen (die im Exom üblicherweise nicht erfasst werden), v.a. a. SCA 2 / 3
3. Huntington-Erkrankung / Huntington „look-alike“ – wenig wahrscheinlich, allerdings kann sich Westphal-Variante einer HD auch im Erwachsenenalter manifestieren mit dem Bild eines Parkinson-Syndroms; alternativ DRPLA
4. ANO3-assozierte Erkrankung. Das klinische Bild wäre hierfür sehr untypisch, allerdings ist das ANO3 Spektrum in den letzten Jahren breit geworden
5. Neuro-immunologische Erkrankung

Plan / Empfehlung:

1. Genetische Testung auf Repeat-Erkrankungen, v.a. SCA 1 / 2, HD, DRPLA
2. Breites immunologisches Panel incl. Screening auf anti-neuronale AK -> Hippocampus slices, z.B. bei Harald Prüß in Berlin oder Frank Leypold in Kiel / Lübeck
3. ANO3 Gen-Expression -> PAX Rörchen zu Malte Spielmann in die Humangenetik nach Lübeck zur RNA- Bestimmung (Genexpressionsanalyse)