



**Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen**  
Virtuelle Fallkonferenz am 27. November 2020, Zoom



## Chroniken 29.01.2021

<b>Experte*in</b>	<b>Haupt-Schwerpunkte / Spezialexpertise</b>	<b>Ort</b>
<b>Assmann, Birgit</b>	<b>Neurometabolische Erkrankungen</b>	<b>Heidelberg</b>
<b>Balint, Bettina</b>	<b>Neuroimmunologie, seltene Syndrome</b>	<b>Heidelberg</b>
<b>Brockmann, Knut</b>	<b>Neuropädiatrie, paroxysmale Störungen, infantile Zerebralparese</b>	<b>Göttingen</b>
<b>Brüggemann, Norbert</b>	<b>Neurogenetik, Dystonien, Parkinson-Syndrome</b>	<b>Lübeck</b>
<b>Bültmann, Eva</b>	<b>Neuroradiologie (Schwerpunkt Kinder)</b>	<b>Hannover</b>
<b>Deschauer, Marcus</b>	<b>Neuromuskuläre Erkrankungen</b>	<b>München</b>
<b>Haack, Tobias</b>	<b>Molekulargenetik</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Klopstock, Thomas</b>	<b>Mitochondriopathien</b>	<b>München</b>
<b>Lerche, Holger</b>	<b>Epilepsien, paroxysmale Störungen</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Leybold, Frank</b>	<b>Neuroimmunologie</b>	<b>Kiel</b>
<b>Müller-Felber, Wolfgang</b>	<b>Neuromuskuläre Erkrankungen, klinische Neurophysiologie</b>	<b>München</b>
<b>Münchau, Alexander</b>	<b>Bewegungsstörungen bei Kindern, seltene Syndrome, Neuropsychiatrie</b>	<b>Lübeck</b>
<b>Prüß, Harald</b>	<b>Neuroimmunologie</b>	<b>Berlin</b>
<b>Schöls, Ludger</b>	<b>Ataxien, HSP, Leukodystrophien</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Schulz, Jörg</b>	<b>Parkinson-Syndrome, Ataxien</b>	<b>Aachen</b>

## **Fall 1:**

**76-jähriger Mann mit akut aufgetretenen Schwindelepisoden, Thermodyästhesien, Gangunsicherheit und mnestischen Defiziten, bei dem sich eine ungewöhnliche gemeinsame Ursache aller vier Symptome fand (Gelöst)**

**Präsentierender:** Christoph Kessler (UK Tübingen)

**Moderator:** Alexander Münchau

**Chronist:** Harald Prüß

### **Fragen/Kommentare aus dem Panel/von Teilnehmern:**

Hirnschadensmarker?

→ Nfl stark erhöht

Periphere Beteiligung?

→ sensibel

Sural sparing real? Andere sensible Nerven gemessen?

→ Ja

### **Diskussion:**

Relativ schnelle Einengung auf limbische Enzephalitis mit LGI1- oder Caspr2-Antikörper.

Aufgrund der peripheren Beschwerden Caspr2 mehrheitlich favorisiert

Liquorbefunde können hochvariabel sein

Pilomotorische Schauer sprechen eher für LGI1

Im MRT klar auf Hippocampus begrenzt – ein Tumor würde die Hippocampus-Formation verlassen, fehlende KM-Aufnahme aber prinzipiell mit Tumor vereinbar

Bei Caspr2 kann das MRT (anders als bei LGI1) gelegentlich unauffällig sein

Therapie mit Cortison war erfolgt, aber auch nach der klinischen Besserung bestand weiterhin ein sehr hohes Nfl

Im Verlauf ist eine Hippocampus-Atrophie eingetreten, wann ändert man Immuntherapie-Regime? Unterschiedliche Auffassungen von „time is brain“ (jeder Patient sollte zumindest Rituximab erhalten) bis abwartendes Verhalten bei Stabilisierung unter Kortison

### **Differentialdiagnose:**

Autoimmune (limbische) Enzephalitis

Mesiotemporaler (niedrig-maligner) Tumor

IgLON5-Erkrankung (aber MRT nicht passend)

Episodische Ataxie (nachrangig, Verlauf und Kombination der Symptome nicht gut passend)

### **Empfehlungen:**

Besonderheit: gelöster Fall (*LGI1-Antikörper-Enzephalitis*)

Evaluation im Verlauf: bleibt das Nfl hoch? Notwendigkeit einer erweiterten Immuntherapie im Verlauf evaluieren, da sekundär-degenerative Verläufe vorkommen.

**Take-home message:**

Bei Kombination von Beteiligung des ZNS und PNS auch an Antikörper-vermittelte neurologische Erkrankungen denken. Weiterhin gibt es keine einhellige Meinung dazu, ob faziobrachiale dystone Anfälle epileptisch oder nicht-epileptisch sind. Frühe Immuntherapie

## Fall 2

### 56-jähriger Patient mit komplexem neurologischen Syndrom, Diabetes mellitus 2, Infertilität, AV-Block 2° und Splenomegalie

**Präsentierende:** Claudia Catarino (LMU München)

**Moderator:** Knut Brockmann (Göttingen)

**Chronist:** Norbert Brüggemann (Lübeck)

#### Fallvorstellung

- 56-jähriger Patient mit komplexem neurologischen Syndrom, Diabetes mellitus 2, Infertilität, AV-Block 2° und Splenomegalie
- Nach unauffälliger Geburt sprachl. Entwicklungsstörung und hochgradige Visusstörungen aufgrund von Strabismus, Netzhautablösungen und retinaler Degeneration, zusätzlich angeborene kraniofaziale Dysmorphien
- Seit 43. Lebensjahr generalisierte Myoklonien
- Familienanamnese: Mutter ebenfalls betroffen, auch Myoklonien und Dysmorphien (keine persönliche Untersuchung), Schwester sowie eine Cousine mit geistiger Behinderung
- Neurol. Befund: Facies myopathica, externe Ophthalmoplegie, Visusminderung, leichte Paraparese, MER schwach
- Relevante Zusatzbefunde: CK leicht erhöht, Laktat erhöht, Hochton-Innenohrschwerhörigkeit, Muskelbiopsie (2008) mit multiplen mtDNA-Deletionen ohne Bestätigung im Southern Blot
- Genetik:
  - Exom (2015) → pathogene RPGR-Mutation (retinale Degeneration)
  - VUS in IKBKG (Hautmanifestationen, Strabismus)
  - Genom und Transkriptom ausstehend

#### Diskussion:

- DD RASopathien wie z.B. Leopard-Syndrom oder Noonan-Syndrom als häufigste RASopathie → gehen mit fazialen Dysmorphien und kardialer Beteiligung einher, beim Leopard-Syndrom zudem häufig Ptosis
- Erbgang vereinbar mit dominanten oder maternalem Erbgang, aber maternal vererbte Mitochondriopathie eigentlich definitiv ausgeschlossen
- multiple mtDNA-Deletionen angesichts des Alters a.e. unspezifisch, kein sicherer Krankheitswert → cave: aufgrund von Gewebespezifität können pathologische Befunde manchmal nur in bestimmten Geweben vorkommen (z.B. MELAS-Genetik nur bei 90% der Analysen aus dem Blut positiv)
- weitere DD nukleär bedingte mitochondriale Erkrankung, aber keine Hinweise im Exom für Mutationen in z.B. POLG, daher auch unwahrscheinlich
- Andere DD betrifft rezessive mitochondriale Chaperonopathien, hier Mutationen ebenfalls in nukleärer DNA
- Angesichts der RPGR-Mutation und damit plausibler retinaler Degeneration auch (mind.) zwei genetische Erkrankungen denkbar
- „Life“ Biometrische Analyse → hier zeigt sich SETD1A als erfolgsversprechender Kandidat, war bei der ersten Exom-Analyse noch nicht als KH-verursachend bekannt → sinnvoll, Exomdaten später noch einmal anzuschauen

### Hausaufgaben / Nachlese

- Testung der SETD1A-Variante auf Segregation sowie ggf. weitere Funktionsanalysen, da prinzipiell interessanter Kandidat
- Möglichst klinische Untersuchung der anderen Familienangehörigen
- Falls keine konklusiven Ergebnisse: Genom und -multiomics

### **Fall 3**

## **Patientin (\*1997) mit verzögerten motorischen Meilensteinen, bizarrer Gangstörung, Absencen-Epilepsie seit 6. Lj., zusätzlich fraglich psychogene Anfälle. Psycho(oder)somatisch?**

**Präsentierende:** Daniela Volk (Aachen)

**Moderator:** Ludger Schöls (Tübingen)

**Chronist:** Thomas Klopstock (München)

### **Anamnese:**

\*1997

psychomotorische Entwicklungsverzögerung (Laufen mit 18 Monaten)  
mit 1,5 Jahren Verdacht auf Synkopen

2003

häufiges Hinfallen, Blinzeln und Abwesenheit

AZ besser bei ausreichender Nahrungsaufnahme

Diagnose Absencen-Epilepsie: Einstellung auf VPA, dann + Ethosuximid

2008

Schwäche und Schmerzen in den Beinen

Gehstrecke so eingeschränkt, dass Rollstuhl benutzt wird

2009

Umstellung auf Sultiam; keine Anfallsfreiheit: vermehrt „große Anfälle“

asymmetrische motorische Entäußerungen und Schmerzen in den Extremitäten

DD zusätzlich psychogene Anfälle: Aufnahme einer Therapie mit LEV

2013

vom Vater videodokumentierte Anfälle sind nicht als epileptisch zu werten

2015

Muskelschwäche, Muskelkrämpfe nach Belastung, Einknicken der Beine, deutliche

Ermüdungsbeschwerden

Nun eingestellt auf LTG

### **Befunde:**

1999: im CCT diskrete rechtsbetonte frontale Atrophie

2003: Labor ohne wegweisende Befunde, Liquoruntersuchung nicht wahrgenommen; EEG  
bilateral synchron auftretende 3/sek spike waves

2008: MRT-Bildgebung spinal und cerebral ohne wegweisende Befunde

2013: Alpha-EEG, keine ETP, kein sicherer Herdbefund

2015: Rollstuhl seit 2006, Gehstrecke < 200 Meter, spastisches Gangbild mit ausgeprägten X-  
Beinen, gebeugten Hüften und Knien; Finger-Nase-Versuch: dysmetrisch und ataktisch

Knie-Hacke-Versuch: ataktisch; Liquor erneut geplant, von Patientin jedoch nicht  
wahrgenommen

2016: erneutes cMRT oB

2017: im EEG intermittierend: unvollständig generalisierte Theta-Dysrhythmien  
kurzzeitig generalisierte Sharp-Waves.

### **Diskussion:**

Balint: GLUT1-Defekt am wahrscheinlichsten, auch wegen Verschlechterung durch Fasten  
Brockmann: Daten zum Kopfwachstum (da bei GLUT1-Defekten gestört)?

- Volk: liegen nicht vor

Volk:

Auflösung mittels Trio-Exomanalyse = Neumutation im SLC2A1-Gen: GLUT-1-Transporter-Defekt

Beginn mit modif. Atkins-Diät → Deutliche Stabilisierung und sogar Besserung

Lerche: mit Grad der Besserung nicht zufrieden, empfiehlt stärkere ketogene Diät mit dem Ziel Anfallsfreiheit

Assmann & Brockmann: es gibt auch Residualzustände, insbesondere wenn erst spät mit der Behandlung begonnen wird

**ev. Nachteile:**

- Videos der bizarren Bewegungsstörungen noch zeigen

## **Fall 4 Geschwisterpaar mit kognitiven Einschränkungen und Bewegungsstörungen, Levodopa-responsiv**

**Präsentierender:** Jannik Prasuhn (Lübeck)

**Moderator:** Birgit Assmann (Heidelberg)

**Chronist:** Tobias Haack (Tübingen)

### **Anamnese incl. Vorgeschichte**

- Zwei ähnlich betroffene Geschwister, 19 und 21 Jahre alt, gesunde Eltern, Roma (Rumänien)
- Beide seit dem Säuglingsalter erhöhter Muskeltonus
- Schwester habe nie eine Regelschule besucht
- Bruder habe nie Krabbeln gelernt, seit jeher rollstuhlpflichtig, könne selbstständig essen, brauche ansonsten aber intensive Pflege
- laut Mutter würden beide Geschwister 'die Augen nach oben verdrehen und erstarren'
- Besserung der Symptomatik auf Levodopa [4 x 50 mg/d]

### **Befund (Schwester)** (im ON nach 50 mg Levodopa)

- Kognitive Einschränkungen
- periorale Extrabewegungen (DD: Chorea / „Myokymien“)
- leichte generalisierte Dystonie, v.a. Arme im AHV
- striatale Zehe bei Fußkantenstand bds.
- Bds. Bradykinese und Dysdiadochokinese
- Gehen unsicher möglich (mit drehender Handbewegung links)
- erschwerte Gangproben nicht umsetzbar
- in Folgeuntersuchungen: diskrete generalisierte Chorea

### **Befund (Bruder)**

- Sprachstörung (vereinzelte Worte auf Rumänisch)
- leicht sakkadierte Blickfolge und diskrete Einschränkung bei Blickwendung nach oben
- Hypotonie und proximal betonte Paresen (KG 4/5)
- Bds. Bradykinese und Dysdiadochokinese
- armbetonte, generalisierte Dystonie
- selbstständiger Gang und Stand nicht möglich

=> **generalisiertes Levodopa-responsives Parkinson-Dystonie-Syndrom**

**Genetik:** kleines Panel (*ADCY5, DLAT, KCNMA1, PDHA1, PDHX, PNKD*) unauffällig

### **Diskussion:**

Assmann: wurden höhere Dosen Levodopa versucht, wenn ja, welches?

Prasuhn: Madopar entsprechend PD-Dosierung

Münchau: derzeit läuft Versuch mit erhöhter Dosierung

Brüggemann: Choreatiforme Bewegungsstörung als Nebenwirkung der Medikation?

Münchau: Bewegungsstörung auch initial schon vorhanden, a.e. nicht im Rahmen der Therapie zu sehen.

Schulz: Okulogyre Krisen ggf. Dopa-assoziiert? Wurden Untersuchungen des Dopaminmetabolismus im Liquor durchgeführt?

Münchau / Prasuhn: vor Therapie traten die okulogyren Krisen ebenfalls schon auf, keine Vorbefunde zur Liquordiagnostik

Assmann: Einschätzung der kognitiven Entwicklung und derzeitigen Status? Wurden ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt?

Prasuhn: anamnestisch wurde in der Kindheit keiner der Entwicklungsmeilenstein in der Zeit erreicht, es erfolgte bislang keine formale Testung

Münchau: eher kognitive Verbesserung unter Dopa – danach statisch und keine weitere Verschlechterung

Prasuhn: es erfolgte keine ophthalmologische Untersuchung

Schulz: Familienanamnese?

Prasuhn: keine weitere betroffenen Verwandten, keine Konsanguinität angegeben

Balint: was ist mit anderen rezessiven Defekten im Dopamin-Stoffwechsel?

Balint/Brockmann: (...) Ausführung möglicher differentialdiagnostischer Defekte mit klinischer Einordnung.

#### **Weitere genetische Diagnostik:**

Trio-Exomsequenzierung: homozygote Spleiß-Variante in 6-PTS (c.84-3C>G, p.?)

=> Verursacht eine Störung der TH<sub>4</sub>-Biosynthese.

#### **Therapie:**

Fortführung der dopaminergen Medikation

Rasagilin hilft zur Verhinderung okulogyrer Krisen

Substitution TH<sub>4</sub>

Substitution 5-HT

Vermeidung von Medikamenten, die mit dem Folsäurestoffwechsel interferieren

#### **Nachbericht / Nachlese**

Erfahrung über die Erhöhung der Medikation und optimale Dosierung