



**Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen**  
Virtuelle Fallkonferenz am 26. Februar 2021, Zoom



## Chroniken 26.02.2021

<b>Experte:in</b>	<b>Haupt-Schwerpunkte / Spezialexpertise</b>	<b>Ort</b>
<b>Berneburg, Mark</b>	<b>Dermatologische Erkrankungen</b>	<b>Regensburg</b>
<b>Boltshauser, Eugen</b>	<b>Neuropädiatrie, Kleinhirnerkrankungen</b>	<b>Zürich</b>
<b>Bültmann, Eva</b>	<b>Neuroradiologie (Schwerpunkt Kinder)</b>	<b>Hannover</b>
<b>Haack, Tobias</b>	<b>Molekulargenetik</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Klopstock, Thomas</b>	<b>Mitochondriopathien</b>	<b>München</b>
<b>Münchau, Alexander</b>	<b>Bewegungsstörungen bei Kindern, seltene Syndrome, Neuropsychiatrie</b>	<b>Lübeck</b>
<b>Reetz, Kathrin</b>	<b>Ataxien, M. Huntington</b>	<b>Aachen</b>
<b>Schöls, Ludger</b>	<b>Ataxien, HSP, Leukodystrophien</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Schüle, Rebecca</b>	<b>Ataxien, HSP, seltene Syndrome</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Spielmann, Malte</b>	<b>Genetische Syndrome</b>	<b>Lübeck</b>
<b>Synofzik, Matthis</b>	<b>Ataxien, Motorneuronenerkrankungen, komplexe Bewegungsstörungen</b>	<b>Tübingen</b>

## **Fall 1:**

### **49-jährige Patientin mit progredienter zerebellärer Ataxie, Polyneuropathie, Hohlfüssen, kognitiver Einschränkung und Hautveränderungen seit früher Kindheit**

**Präsentierende:** Demet Önder (Bonn)

**Moderator:** Ludger Schöls

**Chronist:** Eugen Boltshauser (Zürich)

#### **Fallvorstellung**

- Familienanamnese blande
- Seit früher Kindheit ausgeprägte Sonnenempfindlichkeit, Schutz durch entsprechende Kleidung, Hautveränderungen (an Rumpf und Extremitäten, teils hypo- teils hyperpigmentiert), Rötung des Gesichtes, keine Hauttumoren
- Gangstörung ab ca. 40 Jahren, kognitive Störung ab ca. 44 Jahren, Erstvorstellung mit 47 Jahren
- Neurostatus: zerebelläres Syndrom mit Stand- und Gang-Ataxie, Dysmetrie, Dysarthrie, sakkadierte Blickfolge. Periphere Neuropathie mit distal-betonten Atrophien, Areflexie, Hohlfüssen, Hypästhesien der Füße. Hyperkinetische Bewegungsstörung.
- Haut: Gesichtsrötung, Hyper- und Hypo-Pigmentierungen an Rumpf und Extremitäten (kleinfleckig)
- Kraniale Bildgebung: zerebrale (ausgeprägter) und zerebelläre Atrophie, Atrophie Caudatum-Kopf, kein Hinweis auf Verkalkungen oder Eisenablagerungen

#### **Diskussion**

- Die Hautveränderungen sprechen gegen eine Affektion aus dem Bereich der SCA
- Diese sind in der Zusammenschau mit dem progredienten Verlauf suggestiv auf eine Affektion aus der Gruppe der DNA-Repair Disorders: eher nicht AT Louis-Bar und AOA2, eher Richtung Xeroderma Pigmentosum „Spektrum“
- „Mahnung“ an „Friedreich Ataxia-like“ Affektionen, Vitamin E Mangel und GM2 Gangliosidose zu denken (wozu allerdings die Hautveränderungen nicht passen)

#### **Genetische Diagnose**

Es fanden sich 2 bereits beschriebene pathogene Varianten im XPA Gen (eine Frame-shift, eine Stopp). Die Eltern der Patienten wurden bisher genetisch nicht untersucht. Dennoch besteht Konsens, dass dieser genetische Befund sehr gut zum klinischen Kontext passt (OMIM#278700).

Prof. M. Berneburg (Dermatologie Regensburg) ordnet die Hautbefunde ein, zeigt Bilder von ausgeprägter Hautmanifestation bei Xeroderma Pigmentosum. Diese Patientin zeigt eine ungewöhnliche Konstellation: geringe Hautveränderungen, deutliche neurologische Manifestation

## **Fall 2:**

### **Junge Frau mit progredientem zerebellären Syndrom, Paraspastik und kognitiven Störungen einhergehend mit augenfälligen kernspintomografischen Auffälligkeiten uneindeutiger Zuordnung.**

**Präsentierende:** Michaela Butryn (Magdeburg)

**Moderator:** Alexander Münchau (Lübeck)

**Chronist:** Kathrin Reetz (Aachen)

#### *Anamnese*

- Leitsymptom: Gangstörung seit dem 14. LJ.
- Schwangerschaft und Geburt unauffällig
- 5 Fieberkrämpfe in den ersten 2 LJ.
- Wachstumsverzögerung, motorische Meilensteine zeitgerecht erreicht

#### *Vorerkrankungen*

- Z. n. TVT linker Oberschenkel 2012, APC-Resistenz, heterozygote Faktor V Leiden Mutation
- Z. n. Fraktur des Volkmann-Dreiecks rechts 2014
- Leichte rezidivierende, reaktive depressive Episoden seit ca. 2015

#### *Aktuelle Medikation*

- Baclofen 2x10 mg
- Citalopram 20 mg

#### *Familienanamnese*

- Leer für neurologische Erkrankungen/Bewegungsstörungen, Einzelkind

#### *Soziale Anamnese*

- Fachholschulreife, gelernte Büro-Kauffrau, im Call-Center tätig, ledig, keine Kinder

#### *Neurologische Untersuchung*

- Pendelnystagmus, leichte Dysarthrie
- Mittelschwere Paraspastik (MAS 3), keine Spastik der OE
- Allseits kloniforme MER, nicht erschöpfliche Fußkloni bds., PBZ links suspekt
- Linksbetonte mittelschwere Tetraataxie
- Linksbetonte leichte Tetraparese (KG links 4/5, rechts 4+/5)
- Etwas läppischer, inadäquat heiterer Affekt, neuropsychologische Defizite insb. der Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit, in der Kindheit teils pathologisches Lachen
- sonst ohne pathologischen Befund.

#### *Körperliche Untersuchung*

- 155 cm, 45 kg
- Angedeuteter Hirsutismus

## **Zusatzbefunde**

### *Labor*

- Unauffällig für NMDA, AMPA, GABA1/2, LG-1, CASPR2, Glycin, GAD 65/67, Aquaporin 4, CV2, Ma2, Ri, Hu, Yo, Wachstumshormone, AFP, Rheumaserologie, Chitotriosidase

### *Liquor (mehrfach)*

- unauffällig

### *Genetik*

- keine Mutation / Expansion in negativ für ATXN7, FXN, APTX, SETX, SPG7, COASY, SCP2, REPS1
- Nachweis von VUS in COL6A3, COL4A1, CA8, GPR56, PEX10, ATM, ERCS5, SLC52A2, PNKP, LYST, WFS1, ATP13A2
- EXOM unauffällig (insbesondere hinsichtlich aller untersuchter Gene in Bezug auf HSP, NBIA und Ataxien)

### *Bildgebung*

- *PET-CT*: Hypometabolismus der Kleinhirnrinde
- *Kraniales MRT*:
  - Konstanter Defekt im Isthmus des Corpus callosum und in Commissura hippocampalis
  - Progrediente Eisenablagerungen insbesondere im Pallidum
  - Deutlich progrediente Kleinhirnatrophie
  - (progrediente) symmetrische pontine Signalalterationen
  - Passagere Kontrastmittel-Aufnahme
- *Spinales MRT (2021-2020)*:
  - 2021 HWS nicht pathologisch
  - Später zervikale – thorakale Signalalteration (fraglich pathologisch)

### *Hirnbiopsie (Kleinhirn)*

- Geringe Gliose
- Geringe Mikroglia-Aktivierung

### *Elektrophysiologie*

- Neurographie, VEP, EEG unauffällig
- AEP: pathologisch

## **Zusammenfassung, Differentialdiagnosen und Diskussion**

Klinisch zusammenfassend findet sich eine progrediente **Paraspastik** mit einer linksbetonten cerebellären **Ataxie** und Okulomotorikstörung

### *Diskussion*

(1) *Inflammatorische Genese?* Dagegen spricht:

- Kein Ansprechen auf Steriode oder Azathioprin

- Keine andere Organmanifestation
  - Unauffällige Biopsie
- ➔ eher degenerative und genetische Genese vom klinischen und bildmorphologischen Muster her (aufgrund der bildmorphologischen Symmetrie a.e. genetisch)

(2) *Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, NBIA)*

- *Kufor-Rakeb-Syndrom (ATP13A2)*
    - wenig ausgeprägte Eisenablagerungen; assoziierte spastische Ataxie würde gut passen, allerdings ungewöhnlich pontine Signalalteration und KM-Aufnahme
  - Panthothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN)
    - passt klinisch gar nicht (Entwicklung, Verlauf)
  - PLA2G6-assoziierte Neurodegeneration (PLAN)
    - cerebelläre Beteiligung könnte gut passen
    - auch die T2-Hyperintensitäten könnten passen
    - als atypische neuroaxonale Dystrophie möglich, da keine infantile neuroaxonale Dystrophie
    - PLA2G6 Genetik negativ, aber es sind viele Fälle bekannt, bei denen der genetische PLA2G6 Nachweis nicht gelang
- ➔ **Empfehlung (1):** PLA2G6 noch einmal ganz genau anschauen

(3) *Leitsymptom Pendelnystagmus (ohne eindeutige Schlagrichtung)*

- ➔ ist selten, manche Fälle von SPG2 und SPG7 sind beschrieben, aber die übrige Symptomatik passt nicht

(4) *Morbus Alexander (Leukodystrophie)*

- Autosomal-dominant, allerdings sehr häufig *de-novo* Mutationen, so dass die negative Familienanamnese nicht dagegenspricht
  - Kontrastmittelanreicherung ist vorbeschrieben (sonst sind Kontrastmittelanreicherungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sehr selten)
  - Spinale Beteiligung würde ebenfalls passen
  - Pendelnystagmus vorbeschrieben
- ➔ **Empfehlung (2):** Noch einmal ganz genau nach GFAP-Mutation schauen

(5) *DD CANVAS (zerebelläre Ataxie, Neuropathie, vestibuläre Areflexie Syndrom)*

- so gut wie nie eine solch ausgeprägte Spastik
- MRT-Veränderungen sind nicht passend für CANVAS

(6) *DD Erdheim-Chester-Krankheit*

- ➔ passt klinisch und bildmorphologisch nicht

**Zusammenfassende Empfehlung basierend auf der klinischen Einschätzung**

Transkriptom Analyse und GENOM Untersuchung (Blut (PAX), Hautbiopsie) mit Fokus auf GFAP und PLA2G6

**Nachlese!**

### **Fall 3:**

**61-jährige Patientin mit progredienter spastisch-ataktische Gangstörung, Anarthrie und segmentaler Dystonie, bei der im cMRT wegweisende Auffälligkeiten bestanden, ohne dass der eingeschlagene Weg bislang Klarheit erbrachte.**

**Präsentierende:** Isabel Heinrich (UK Mainz)

**Moderator:** Ludger Schöls (Tübingen)

**Chronist:** Malte Spielmann (Lübeck)

### **MRT Befund:**

Großhirn: Keine Atrophie, Marklagerschäden

Kleinhirn: deutliche Atrophie

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

Gibt es Hinweise auf ein Parkinson Syndrom

->Nein

Bestehen Blasen- oder Mastdarmstörungen?

-> Keine Hinweise darauf

Was ist die Ursache der Anarthrie? Ist das zweite Motorneuron beteiligt?

->Nein, Hände und Zunge normal

### **Diskussion:**

Noch Unklarheiten, ob nicht doch Hypokinese besteht?

Auch wurde dystone Fehlhaltung an den Armen erwogen.

Fanden sich im CCT Hinweise auf Verkalkungen?

-> Nein

### **Differentialdiagnose:**

Haupt-DD: Neuroferritinopathie

Hirnbeteiligung der Hämochromatose

### **Take-home message:**

Bitte zum nächsten Mal ausarbeiten, ob es eine Hirnbeteiligung der Hämochromatose sein könnte? Diese könnte behandelt werden.

Es sollte auch der Sohn klinisch und genetisch untersucht werden mit der Frage, ob ein dominanter Erbgang vorliegen könnte.