



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



Chroniken 26.03.2021

Experte:in	Haupt-Schwerpunkte / Expertise	Ort
Assmann, Birgit	Neurometabolische Erkrankungen	Heidelberg
Brockmann, Knut	Neuropädiatrie, paroxysmale Störungen, infantile Zerebralparese	Göttingen
Brüggemann, Norbert	Neurogenetik, Dystonien, Parkinson-Syndrome	Lübeck
Bültmann, Eva	Neuroradiologie (Schwerpunkt Kinder)	Hannover
Ganos, Christos	Hyperkinetische Bewegungsstörungen und seltene Syndrome	Berlin
Graessner, Holm	ZSE-Netzwerke, Struktur, Organisation	Tübingen
Haack, Tobias	Molekulargenetik	Tübingen
Klopstock, Thomas	Mitochondriopathien	München
Krägeloh-Mann, Ingeborg	Infantile Zerebralparese und Differentialdiagnosen	Tübingen
Landwehrmeyer, Bernhard	Choreatische Syndrome	Ulm
Lohmann, Katja	Neurogenetik, Molekulargenetik	Lübeck
Münchau, Alexander	Bewegungsstörungen bei Kindern, seltene Syndrome, Neuropsychiatrie	Lübeck
Schöls, Ludger	Ataxien, HSP, Leukodystrophien	Tübingen
Spielmann, Malte	Genetische Syndrome	Lübeck

Fall 1: 4-jähriges Mädchen mit generalisierter Chorea und Innenohrschwerhörigkeit nach komplizierter Geburt. Zerebralparese (plus)?

Präsentierende: Martje Pauly (Lübeck)

Moderator: Ludger Schöls (Tübingen)

Chronist: Knut Brockmann (Göttingen)

Fallvorstellung

4-jähriges Mädchen mit Bewegungsstörung und hochgradiger Schallempfindungsschwerhörigkeit sowie globaler Retardierung.

Ehemaliges reifes Neugeborenes, spontan geboren, Schulterdystokie, Asphyxie, Apgar 0/5/7, Hypothermie für 72 Stunden, Beatmung für 7 Tage, Hyperbilirubinämie 26 mg/dl.

Mit 6 Monaten Feststellung einer hochgradigen Innenohrschwerhörigkeit, dann Cochlea-Implantate beidseits. Freies Laufen mit 2 Jahren, erste Sätze mit 3 Jahren.

Jetzt mit 4 Jahren muskuläre Hypotonie, Chorea.

cMRT nach Befund als nicht richtungsweisend auffällig bewertet

In der Exomsequenzierung heterozygote Frameshift-Variante im *FLT1*-Gen von unsicherer klinischer Signifikanz.

Diskussion:

Ausmaß der Asphyxie näher bekannt, Nabelschnurarterien-pH bekannt?

Antwort: NApH jetzt nicht verfügbar.

Kopfumfang bei der letzten Untersuchung?

Antwort: Im Normbereich.

Experten*in Kommentar: Eine Zerebralparese mit dyskinetischer Bewegungsstörung gibt es, aber dabei finden sich meist MRT-Läsionen der Basalganglien; CP ist also eher unwahrscheinlich. Eine CP mit reiner Chorea ist möglich, jedoch sehr selten; meist allerdings gepaart mit Dystonie.

Einwand eines/r Experten*: Die gezeigten Videoaufnahmen demonstrieren nicht ganz überzeugend das Vorliegen einer Chorea. Auch Frage, ob Gangataxie bestand, sowie diskrete Dystonie zusätzlich zur Chorea.

Gleichzeitiges Bestehen der Taubheit ist bemerkenswert. Tyrosin-Hydroxylase-Defizienz?

Einwand: Tyrosin-Hydroxylase-Defizienz passt klinisch nicht. Die vermeintlich „ataktische Komponente“ der Bewegungsstörung ist eher Teil der extrapyramidal-motorischen Symptomatik.

Könnte Hypothermie-Behandlungen nach Asphyxie etwas am MRT-Muster nach Asphyxie ändern?

Antwort: Die Hypothermie reduziert die Läsionslast quantitativ, ändert aber qualitativ nichts. Eine Taubheit durch eine Asphyxie ist sehr unwahrscheinlich.

Schwere dyskinetische Zerebralparesen nach Asphyxie mit geringen MRT-Läsionen?

Experte*in: Chorea ist immer eine Basalganglienerkrankung. Dabei sind 2 Funktionen der Basalganglien gestört:

1. Unintendierte Bewegungen auszufiltern, was nicht gelinge. Daher Zunahme der Chorea in nicht bewegtem Körpersegment bei zielgerichteten Bewegungen eines anderen Segments
2. Störung der Halteinnervation mit daraus folgender Beeinträchtigung der Willkürmotorik, Störung der Initiierung von Bewegungen, Bradykinese.

Genetik: Zum *FLT1*-Gen ist wenig bekannt, es besteht keine Assoziation zur Chorea.

cMRT-Nach-Befundung: Das MRT im Alter von 8 Monaten zeigt in axialer und koronarer Schnittführung eine T2-Hyperintensität des Globus pallidus. Die T1-Wichtungen sind normal. In der sagittalen Schnittführung ist das Corpus callosum etwas schwächig, das Felsenbein normal, die Cochlea normal angelegt, auch normale Anlage des Nervus cochlearis.

Experte*in: Möglicherweise liegt ein Kernikterus vor. Die MRT-Aufnahmen sind früh entstanden, bei später angefertigten MR-Tomographien sieht das Läsionsmuster beim Kernikterus etwas anders aus.

Experte*in: Interessant wäre es, mehr über die Dynamik des Bilirubin-Verlaufs zu erfahren. Die Asphyxie erhöht auch bei nur mäßig erhöhten Bilirubin-Werten das Risiko einer Basalganglienläsion.

Ist evtl. ein aktuelles MRT technisch durchführbar trotz CI?

Neuroradiologin: Ggf. könnte man die CI-Magnete vor einer MRT operativ entfernen?

Resümee:

Mit großer Wahrscheinlichkeit **Kernikterus** infolge Hyperbilirubinämie + Hypoxie mit der Folge Taubheit, Chorea (+ diskrete Dystonie); Entwicklungsverzögerung

Offene Fragen / Hausaufgaben / **Nachlese:** Genauerer Verlauf der Bilirubin-Werte in den ersten Lebenstagen? Ikterus praecox? Blutgruppeninkompatibilität? Coombs-Test?

Fall 2: 38-jährige Patientin mit progredienter Bradykinese und kognitiven Auffälligkeiten

Präsentierende: Christoph Schrader (Hannover)

Moderator: Ingeborg Krägeloh-Mann (Tübingen)

Chronist: Birgit Assmann (Heidelberg)

Verlauf im Vorfeld

- 38 Jahre alte Frau mit progredienter Erkrankung mit folgenden Leitsymptomen:
- Zunächst **Gangstörung und Sturzneigung** im Vordergrund (zunächst als spastische, später als dyston interpretierte Bewegungsstörung der Beine)
- Erste Stürze mit 19 Jahren, mehrfache Stürze pro Woche mit 29 Jahren, tägliche Stürze mit 35 Jahren.
- Retrospektiv bereits im Schulsport etwas ungeschickt gewesen (Fachabitur, Industriemechanikerin)
- Mit 34 Jahren auch **Bradydiadochokinese**, Handmotorik „ausgeprägt ungeschickt“
- Abklärung ohne wegweisende Befunde (MRT, Liquor, Elektrophys., SPG 4 Gen negativ)
- Mit 35 Jahren bei negativem Levodopaversuch Manifestation eines **Frontalhirnsyndromes** mit zunehmenden **kognitiven Einschränkungen** (neuropsycholog. Evaluation mit 37 Jahren). Arbeitsunfähig.
- V.a. **supranukleäre Blickparese**, ausgeprägte Bradykinese, schwer gestörte Haltungskontrolle, **Tonus ubiquitär rechts betont erhöht**, „spastisches Gangbild mit schleifenden Füßen“

Bei Vorstellung an der MHH

- **Familienanamnese leer**, Tod der Mutter mit 30 Jahren (anamnestisch Unfallfolge), Familie seit 4 Generationen in Niedersachsen ansässig
- **Befund:** ausgeprägt verlangsamt kognitiv, Frontalhirnsyndrom, verlangsamte Sprache, seltener Lidschlag, Blickfolge verlangsamt, Bulbi immer wieder vorzeitig in Mittelstellung zurück, Sakkaden-Initiationsproblem, bei Ablenkbarkeit fraglich hypometrisch (uneindeutig). Ausgeprägte Bradydiadochokinese, Aktionsdystonie in Händen, Gangbild „dyston-staksig“.
- **MRT des Gehirns** im Alter von 39 Jahren: Moderater genereller Volumenverlust supra- und infra-tentoriell, ausgeprägter Volumenverlust im Bereich der Basalganglien mit Schwerpunkt Caudatus und Putamen. Hyperintensives Signal im Putamen.

Differentialdiagnose / Diskussion:

- Progressive supranukleäre Paralyse: Manifestationsalter zu jung
- Dopa-responsive Dystonien: klinisch deutlich anders

- Niemann Pick Typ C: MRT wäre stärker infratentoriell betroffen. In diesem Fall besteht keine Blickparese im engeren Sinn
- SPG 7, 11, 21, 26, 35, 48, 56, 58 wurden von den Diskutanten nur am Rand erwähnt
- M. Wilson: MRT nicht typisch
- XDP als Repeat- Erkrankung würde nicht passen, da Eisenablagerungen im Gehirn, unauffällige Sakkaden und andere Ethnie (Filipino) zu erwarten wäre
- M. Huntington, Westphal-Variante: dagegen spricht fehlende Familienanamnese (Mutter mit 30 Jahren verstorben), gilt auch für Kufor-Raab Syndrom. Für M. Huntington ungewöhnliche Dominanz der Gangstörung mit Stürzen sehr früh im Verlauf
- **Verlauf in den letzten 10 Jahren** (demnach Patientin jetzt 49 Jahre alt) laut Dr Schrader: Ausgeprägte Verstärkung der Dystonie, Therapie mit Botulinumtoxin.

Auflösende Diagnostik: im Huntingtin-Gen:

1 Allel mit 25 +- 1 Trinukleotid-repeat – noch normal

1 Allel mit 50 +- 1 Trinukleotid-repeat – ab 40 besteht 100% Penetranz

Weitere Erläuterungen

- Bei typischer Huntington-Manifestation: Manifestation der Chorea von distal nach proximal und daher immer im Verlauf Hyperkinesen in den Zehen
- Bradykinese, Starthemmung und dystone Komponente sind sehr typische Befunde.
- Anliegend an Huntingtin-Gen ein Gen, dessen Störung zusätzlich zur Huntington-Symptomatik eine Atrophie der kleinen Handmuskeln verursacht (Silver-Syndrom).

Fragen über Chat:

- Falls kein Missverständnis vorliegt, (über-) lebt die Patientin mindestens seit 30 Jahren – wenn man die motorische Ungeschicklichkeit des Kindesalters als ursächlich zusammenhängend einschätzen würde noch länger. Dies bleibt unklar.
- Sind nicht die früh-manifesten/ Westphal-Variante-Patienten insgesamt stärker betroffen ? – Ja.
- Daraus wäre eine eher verkürzte Überlebenszeit angenommen- ist das ein Trugschluss?
Nein

Fall 3: 79-jähriger Patient mit subakutem Chorea-Athetose Hemisyndrom nach herz-chirurgischem Eingriff

Präsentierende: Bernhard Landwehrmeyer (Ulm)

Moderator: Alexander Münchau (Lübeck)

Chronist: Christos Ganos (Berlin)

Verlauf:

- Auftreten des Syndroms 14 Tage nach kardio-chirurgischem Eingriff (Myokard- Re-Vaskularisierung. EKZ. MK-EK)
- Vorerkrankungen: AA, DMII, NI, Makroangiopathie, Prostata-CA
- Familienanamnese: leer

Befund:

- Unscharfe Orientierung, Perseverationstendenz, Haften an Sorgen
- Okulomotorik: glatte BF, „Winking sign“ (Blinzel-Zeichen) bei horizontalen Sakkaden, Oberlidretraktion bei horizontalen Sakkaden
- Beeinträchtigung der Willkürmotorik, keine Paresen, normale Reflexe
- Kein Sensibles Defizit
- Linksseitig Verlangsamung: armbetontes choreo-athetotisches Hemisyndrom li.
- Dysarthrie
- Gangstörung: Stand Gang durch Hyperkinesen beeinträchtigt

Diskussion:

- Ursache der Hemichorea: strukturelle Hirnläsionen kontralateral
- Ätiologie: Hyper/Hypoglykaemie,
Autoimmunologisch: Sydenham
AK, ANA, ANKA, antineurale AK
McLeod – CK, Kell Antigen, Genetik
Huntington Erkrankung
„Post Pump Chorea“ (uneinheitliches Syndrom)

Zusatzbefunde / weiterer Verlauf:

- Im Liquor erhöhtes A-beta 1-42 und Tau-Protein. A-beta 42/40 0.08
- Vit B12-Mangel
- V.a. „Post Pump Chorea“
- Behandlung mit Tetrabenazin erfolgreich (bis zu 3x50 mg): deutliche Abnahme der Hemi-Chorea

Abschluss-Diskussion:

- Sehr wirksame symptomatische Therapie, die allerdings in puncto Ursachen-Aufklärung keine weiteren Aufschlüsse gibt

- Wirksamkeit: Tiaprid vs. Tetrabenazine
- Okulomotorik-Störung könnte auf eine Störung des Mittelhirns hindeuten
- Vorwiegend Beeinträchtigung der Sakkaden-Initiierung; Blinzeln könnte kompensatorischer Mechanismus sein
- Vit. B12 Mangel könnte bei Manifestation eine Rolle gespielt haben
- Post Pump Chorea uneindeutiger Begriff; unscharf definiertes Syndrom. Meist symmetrisch; häufigeres Vorkommen bei Kindern; dann oft transient (Wochen bis Monate), bei Erwachsenen eher persistierend
- Diskussion zum Thema Sydenham Chorea: ganz überwiegend bei Kindern / Jugendlichen; fraglich, ob überhaupt bei Erwachsenen; zugrunde liegt immunologische Reaktion von AK gegen Streptokokken der Serogruppe A, die mit Antigenen im Striatum kreuzreagieren
- Serum des Patienten zeigte immunologische Reaktion bei Beschichtung mit Hippocampus-Neuronen (Ratte); noch nicht weiter charakterisiert

Nachlese: Was haben die weiteren immunologischen Untersuchungen ergeben? Wurde ein spezifischer AK gefunden? Wurde im Verlauf eine immunologische Behandlung eingeleitet?