



Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen
Virtuelle Fallkonferenz am 28. Mai 2021, Zoom



Chroniken 28.05.2021

| Experte:in | Haupt-Schwerpunkte / Expertise | Ort |
|--------------------|--|------------|
| Balint, Bettina | Neuroimmunologische Erkrankungen, seltene Syndrome | Heidelberg |
| Bültmann, Eva | Neuroradiologie (Schwerpunkt Kinder) | Hannover |
| Ganos, Christos | Hyperkinetische Bewegungsstörungen und seltene Syndrome | Berlin |
| Graessner, Holm | ZSE-Netzwerke, Struktur, Organisation | Tübingen |
| Klopstock, Thomas | Mitochondriopathien | München |
| Münchau, Alexander | Bewegungsstörungen bei Kindern, seltene Syndrome, Neuropsychiatrie | Lübeck |
| Prüß, Harald | Neuroimmunologie | Berlin |
| Schöls, Ludger | Ataxien, HSP, Leukodystrophien | Tübingen |
| Schüle, Rebecca | Ataxien, HSP, seltene Syndrome | Tübingen |
| Spielmann, Malte | Genetische Syndrome | Lübeck |
| Synofzik, Matthis | Ataxien, Motorneuronenerkrankungen, komplexe Bewegungsstörungen | Tübingen |

Fall 1: Langstreckige Myelopathie, a.e. Covid-Myelopathie

Fallpräsentation: J. Schäfer (Dresden)

Moderator: A. Münchau (Lübeck)

Chronist: B. Balint (Heidelberg)

Fallvorstellung

- 38-jähriger Patient, keine relevanten Vorerkrankungen; 12/20 COVID-19 Infekt mit mildem Verlauf (Geruchsverlust, Myalgien, Arthralgien, Fieber; keine respiratorische Insuffizienz) mit kompletter Erholung nach ca. 2 Wochen; in 02/21, kurz nach Beginn der neurologischen Symptome, erste Impfung mit mRNA-Impfstoff – daraufhin keine Exazerbation.
- seit 02/21 langsam progrediente, aufsteigende Hypästhesie, seit 03/21 progrediente Paraparese, seit 04/21 Verlust der Gehfähigkeit, schließlich auch sensomotorische Armparesen bis zu schwerer Tetraparese mit Plegie der Beine und nahezu Gebrauchsunfähigkeit der Hände, Hyperreflexie und Pyramidenbahnzeichen; sensibel distale Anästhesie aller Extremitäten, querschnittsförmige Hypästhesie sub C5. Keine dissoziierte Empfindungsstörung, Vegetativum: unauffällig, keine Sphinkterstörungen
- Bildgebung: cerebrales und spinales MRT 02/21 und 03/21 unauffällig; 04/21 sMRT: langstreckige Signalveränderungen der Hinterstränge zervikal; 05/21 FLAIR-Hyperintensität der Pyramidenbahn im cMRT sowie langstreckige Signalveränderungen der Hinterstränge und der Pyramidenbahn im gesamten Myelon
- Elektrophysiologie: kein Hinweis auf Polyneuropathie; VEPs normal; SEPs und MEPs pathologisch
- Labor: Liquor initial wiederholt unauffällig, erst 04/21 lymphozytäre Pleozytose (12Z, dann 20Z; überwiegend CD4+), OKB Typ 2, NfL=6036
Umfangreiche Labordiagnostik unauffällig/negativ: Routinelabor, CRP, Vit.B12, Cu, Folsäure, Vitamine A, B1, B2, B6, B12, E, MMA, Coer, Se, Zn; Biotin=187 (>250).
Biotinidase normal.
Acylcarnitin, VLCFA, lysosomale Enzyme; Aminosäuren i.Plasma, organische Säuren i.Urin
Elpho, ANA, ANCA, MRZ-Reaktion im Liquor; IgLON5, Hu, Yo, Ri, AQP4, NMDA, AMPA, DPPX, MOG, CASPR2, LGI1, „GABA“, Ma, CV2, Amphi, Ganglioside, SOX1, GAD65, MAG, IL2R, Gliadin, GTG, EmA; Alpha1-Antitrypsin, Calprotectin i.Stuhl;
Borr. Und Mycoplasmen-AK-Index, Bartonella, HTLV1/2, TPHA, Whipple-PCR, CMV, HSV, EBV, Parvo B19, VZV, Hepatitis E, HIV;
SARS-CoV2-IgG im Serum stark positiv, SARS-CoV2-PCR im Liquor negativ
Molekulargenetik (MELAS, MERRF, DARS2)
- Tumorscreening: CT thorax/Abdomen, Gastro-/Koloskopie, FDG-PET: unauffällig
- Kein Ansprechen auf Hochdosiscortisonpulsstherapie (wdht.), fragl. Stabilisierung unter Plasmapherese

Diskussion:

- Review der bisherigen Diagnostik unter verschiedenen Gesichtspunkten:
-insgesamt entzündliche Genese wahrscheinlich bei Liquorpleozytose und OKB Typ2
-bislang nicht getestete DD autoimmuner, longitudinaler Myelitis: GFAP-Antikörper, SSA, SSB (seltene Fälle von AQP-Ak-negativer NMO bei Sjögren-Sdr), Testung auf neuronalen Kulturen in Forschungslabor.

-MOG-Antikörper können falsch negativ sein, je nach Test
-Verlauf/Exposition nicht passend zu DD toxisch (Stickstoffmonoxid)
-Verlauf/Alter nicht passend zu monogenetischer Erkrankung (z.B. Tetrahydrofolatdehydrogenase, M. Krabbe, Mitochondriopathien; Biotinidase-Defizienz ist nach neuesten Fallserien eine gute Differentialdiagnose, Biotinidase selbst war aber normwertig, Biotin nur geringgradig reduziert und andere Mechanismen, die über Biotin-Defizienz ein ähnliches Bild machen können nicht bekannt)

- Insgesamt Eindruck einer Covid-assoziierten Myelitis, plausibel aufgrund des zeitlichen Verlaufs und ähnlicher Fälle in der Literatur (Erkrankungsbeginn bis 6 Wochen nach SARS-Cov2-Infektion, auch bei nur leichter Covid-Erkrankung, auch mit initial negative MR); exakte Mechanismen (para-/postinfektiös wahrscheinlicher als infektiös)
- Therapie: Rituximab aufgrund eines günstigen Risikoprofils als nächste Option. Cyclophosphamid nicht abschließend bewertet.
- Bemerkenswert: Traktspezifität.

Plan:

- Prof Prüss bietet Antikörperdiagnostik in seinem Forschungslabor an (Testung MOG-Ak in sensitiverem Assay; Suche nach bislang nicht identifizierten Ak)
- Prof. Spielmann weist auf Studie hin, die genetische Mechanismen bei SARS-Cov2 untersucht, und bietet sich als Kontakt für Exom-Sequenzierung an

Nachlese

Fall 2: 29-jährige Patientin mit Persönlichkeitsveränderung, Schlaflosigkeit, Unruhe und im Verlauf Dysarthrie, Dysphagie und Bradykinese nach Auslandsreise

Fallpräsentation: Lea Gerischer (Charité Berlin)

Moderator: Ludger Schöls (Tübingen)

Chronist: Harald Prüß (Charité Berlin)

Fallvorstellung:

Zunächst v.a. NMDAR-Enzephalitis bei psychiatrischer Symptomatik, Delir. Ungewöhnlich: T2-Hyperintensitäten im Putamen ohne KM-Aufnahme, unauffällige Liquor-Diagnostik

Fragen/Kommentare aus dem Panel/von Teilnehmern:

Wie häufig ist die Neuroradiologie auffällig bei Autoimmun-Enzephalitis?

- ➔ Bei NMDAR-Enzephalitis in >50% unauffällig. Selektive Basalganglien-Hyperintensitäten auch bei anderen Formen ausgesprochen ungewöhnlich.

Weitere Beschwerden, v.a. abdominelle Schmerzen?

- ➔ Ja. Auf Nachfrage zur Familienanamnese: auch Bauchschmerzen bei der Mutter.

MRT im Verlauf?

- ➔ Deutliche Besserung im Verlauf

Diskussion:

Relativ schnelle Mehrheit, dass keine Autoimmun-Enzephalitis vorliegt. Wenn überhaupt, dann Beteiligung der Basalganglien bei Autoantikörpern gegen Ma2, seltener Hu, CV2, Dopamin-2-Rez. (Hinweis, dass D2-Ak bisher nur in 1 Labor beschrieben wurden), ggf. (nachrangig) auch bei erregerbedingten Ursachen wie Japan-Enz-B. oder West-Nil-Virus
Neuroradiologische Einschätzung: kein infektiöses Bild, dafür zu symmetrisch und zu sehr an anatomische Strukturen gebunden

Bei Bauchschmerz + neuropsychiatrischen Auffälligkeiten: Porphyrie denkbar

Differentialdiagnose:

- metabolisch
- nachrangig hypoxisch-ischämisch
- neurodegenerativ
- Mitochondriopathien (zwar auch symmetrisch, aber nicht streng anatomisch, Alter+ Verlauf spricht z.B. gegen Leigh-Syndrom)
- M. Wilson (kann streng auf Caudatus-Kopf beschränkt sein)
- Mangan: Wäre dann eine Signalsteigerung zu erwarten, hier allerdings T1-Absenkung (und Lokalisation v.a. Gl. Pallidus)
- CO₂-Intoxikation: Pallidum wäre dann auch betroffen

Empfehlungen:

Besonderheit: gelöster Fall: *akute intermittierende Porphyrie*

Vorstellung der Erkrankung erfolgt. Patientin wurde erfolgreich mit Hämin über 5 Tage behandelt, darunter dramatische klinische Besserung („Wunderheilung“)

Take-home message(s):

In der Literatur keine ähnlichen MRT-Fälle, meist MRT unauffällig bei Porphyrie, gelegentlich kann ein PRES-Bild vorliegen

Entscheidend für die Diagnose sind Metabolite im Urin

Dran denken, wenn: (Bauch)Schmerz mit vegetativen und/oder neuropsychiatrischen Symptomen. Außerdem bei Kombination aus ZNS-/PNS-Beteiligung

Bei Symptomen nach Alkohol/Diät/hormonassoziiert. Anders als in manchen Lehrbüchern muss nicht immer „roter Urin“ vorliegen

Fall 3: 35-jährigen Patienten mit zerebellärem Syndrom mit subjektivem Ansprechen auf Vitamin E.

Präsentierender: Lara M. Lange (Lübeck)

Moderator: Thomas Klopstock (München)

Chronist: Malte Spielmann (Lübeck)

MRT Befund: Großhirn unauffällig
Hirnstamm unauffällig
Isolierte Volumenreduktion des Kleinhirns;

Diskussion:

Zusammenfassung: Zerebelläres Syndrom + milde Dystonie (+ ggf. leichte Spastik);
Kopfschmerzen. Wurde Vitamin E je gemessen?

-> Nein

Panel: Vitamin E würde vorrangig afferente Störung bedingen, oft auch Kopftremor

Einwand: Mitunter haben Patienten mit Friedreich-Ataxie / Friedreich Mimiks (wozu auch Ataxie durch Vit E-Mangel gehört), keine afferente Störung
(dies wird konträvers diskutiert)

Panel: Hat er Zeichen einer Malabsorption ??

-> Nein

Panel: Hat er eine Neuropathie?

Lange: Nein

Panel: letztlich spricht alles gegen einen erblichen Vitamin E Mangel

Panel: DD Ataxia teleangiectasia?

-> Alpha-Fetoprotein wurde nicht bestimmt.

Panel: Könnte es auch CACNA1A sein?

Aus dem Chat: So eine deutliche cerebelläre Atrophie bei CACNA1A?

Panel: Es geht eher in Richtung rezessive Ataxie!

Auflösung:

Homozygote SYNE1 Mutation; noch nicht beschrieben.

Eine zerebelläre Ataxie PLUS ist typisch, die sich in neurologischen und nicht neurologischen Symptomen zeigen kann.

Take-home message:

Es fällt bei diesen Fällen mit mehr oder minder reiner zerebellärer Dysfunktion schwer, eine eindeutige Verdachtsdiagnose zu finden. Daher fällt auch die Auswahl eines Panels schwer. Es empfiehlt sich eine rasche Exom-Sequenzierung.

