



Zwei Phänotypen – eine überraschende genetische Ursache

Christoph Kamm

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Universitätsmedizin Rostock

Fallkonferenz der DASNE; 28.01.2022

Fall 1 (III-1)

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



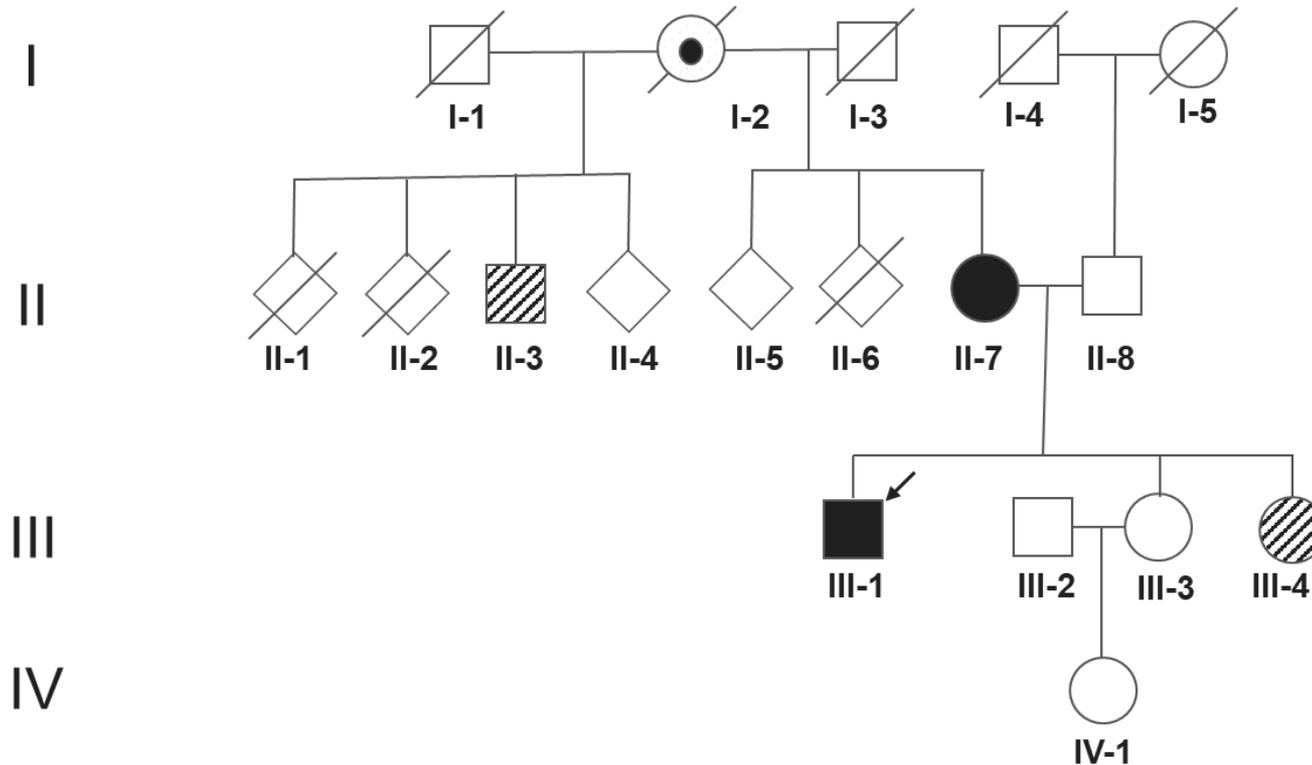
Anamnese incl. Vorgeschichte

- 44 jähriger Patient; progrediente Intelligenzminderung seit früher Kindheit mit Verhaltensauffälligkeiten
- als Kind keine Bewegungsstörung; seit 28. LJ. Angststörung, deswegen vom 31.- 36. LJ. Therapie mit Pipamperon
- seit 37. LJ. langsam progrediente dyston-hyperkinetische Bewegungsstörung, initial v.a. Halsmuskulatur, dann auch Extremitäten und Rumpf
- Partielle Besserung der cervikalen Dystonie mit BoNT-Therapie und der Hyperkinesen mit Tiaprid

Sozialanamnese

- Einschulung mit 7 Jahren erfolglos, dann Förderschule
- Lebt in betreutem Wohnen, arbeitet in Behindertenwerkstatt

Stammbaum



II-7: Fall 2

III-4: Lernschwäche

II-3: seit Kindheit psychiatrische Probleme und kognitive Defizite, geistig behindert

Fall 1 (III-1)

Phänotyp / Körperliche Untersuchung



Befund

- Zervikale Dystonie mit Laterocollis und Retrocollis
- Okulomotorik: vertikale Blickparese nach oben, horizontale Blickparese bds. mit Abduktionsdefizit,
- Sprachproduktion rarefiziert
- V.a. Apraxie (soweit bei schweren kognitiven Defiziten beurteilbar)
- Deutliche generalisierte Hyperkinesen d. Extremitäten, leicht rechtsbetont
- Rumpfdystonie mit Neigung nach links
- Keine sicheren manifesten Paresen
- Muskeleigenreflexe seitengleich mittellebhaft; PSR bds. sehr lebhaft, unerschöpfliche Fußkloni, BabinskiZeichen bds. negativ, V.a. „striatal toe“
- Deutliche Dys- u. Bradydiadochokinese bds.

-> **geistige Behinderung seit Kindheit mit Verhaltensauffälligkeiten, generalisierte dyston-hyperkinetische Bewegungsstörung seit Erwachsenenalter**

Fall 1 (III-1)

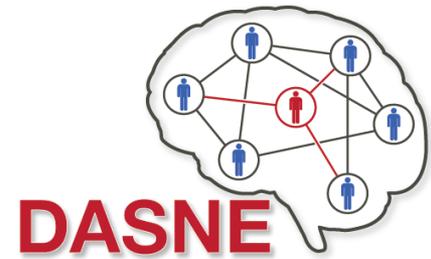
Patientenvideo



Video entfernt

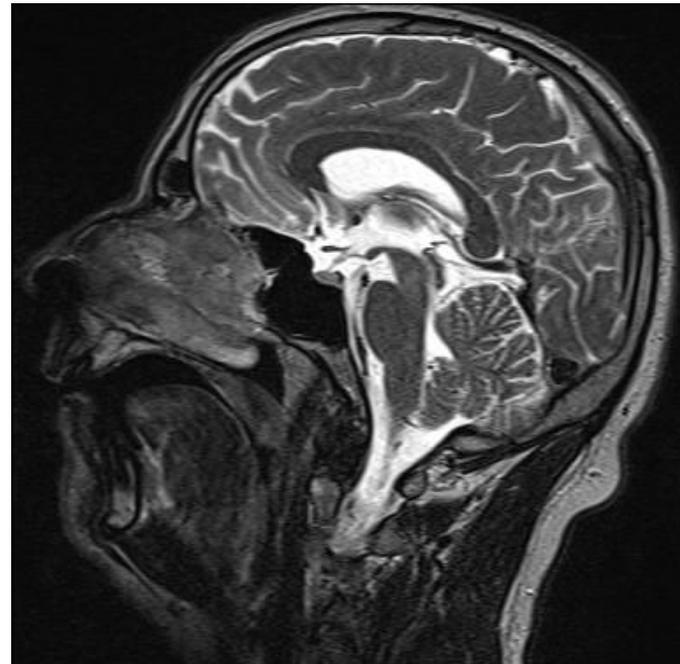
Fall 1 (III-1)

Entscheidende Zusatzbefunde (1)

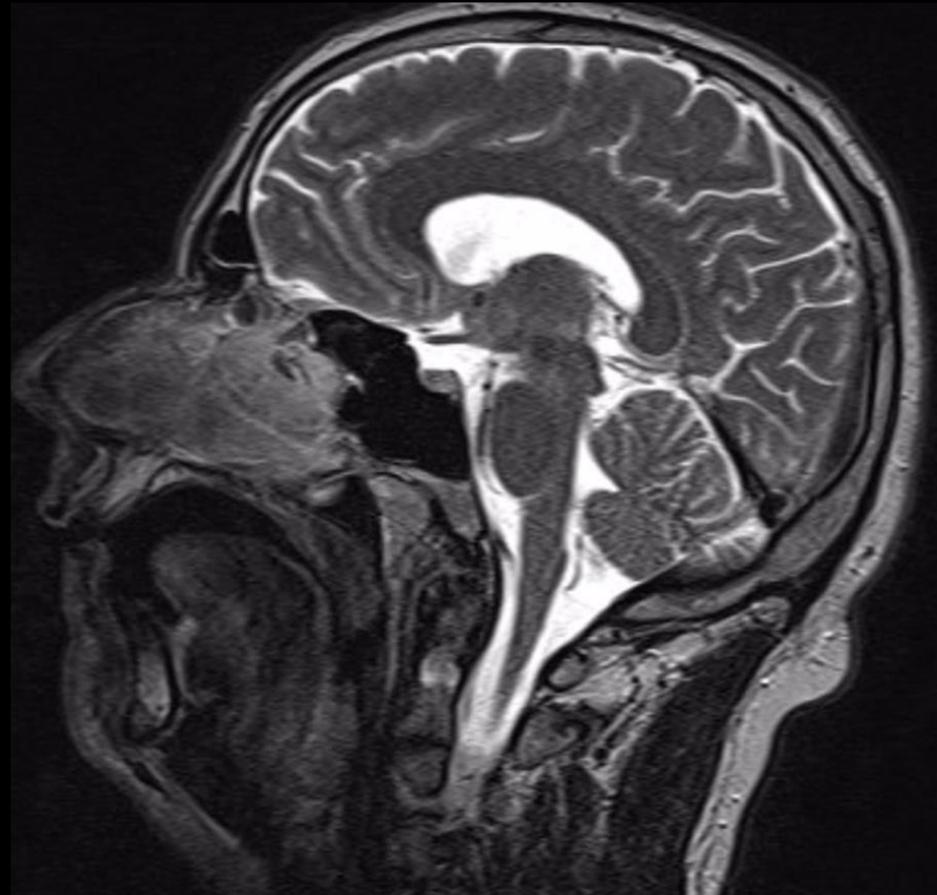
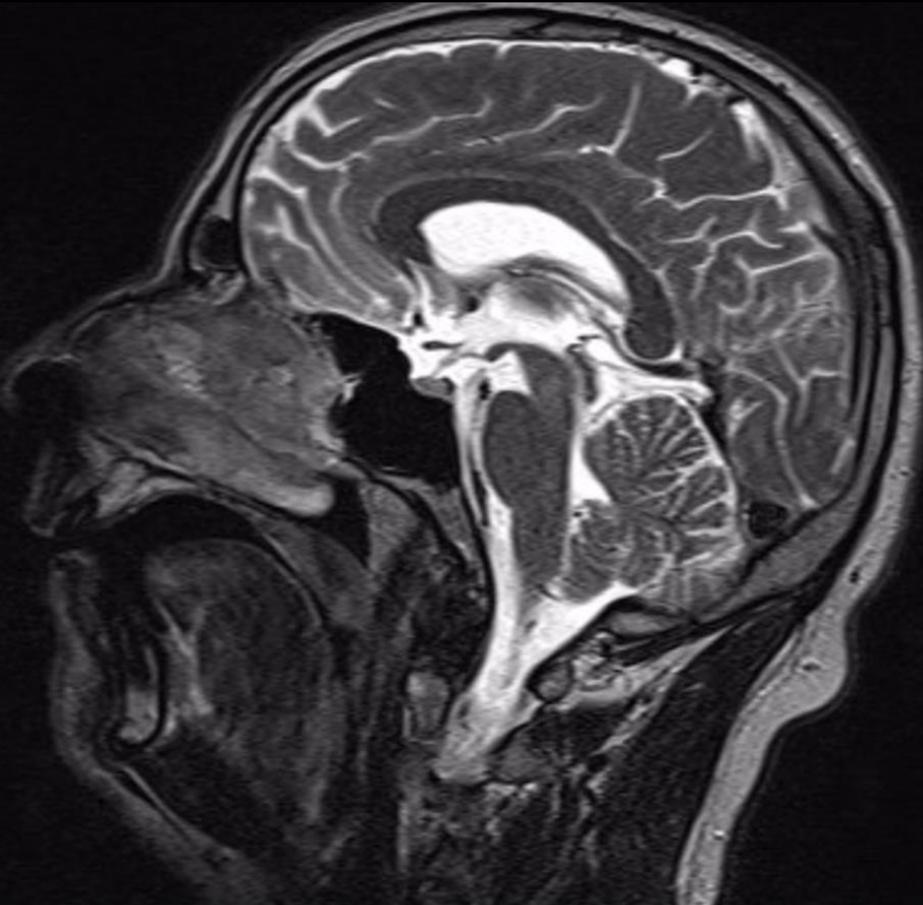


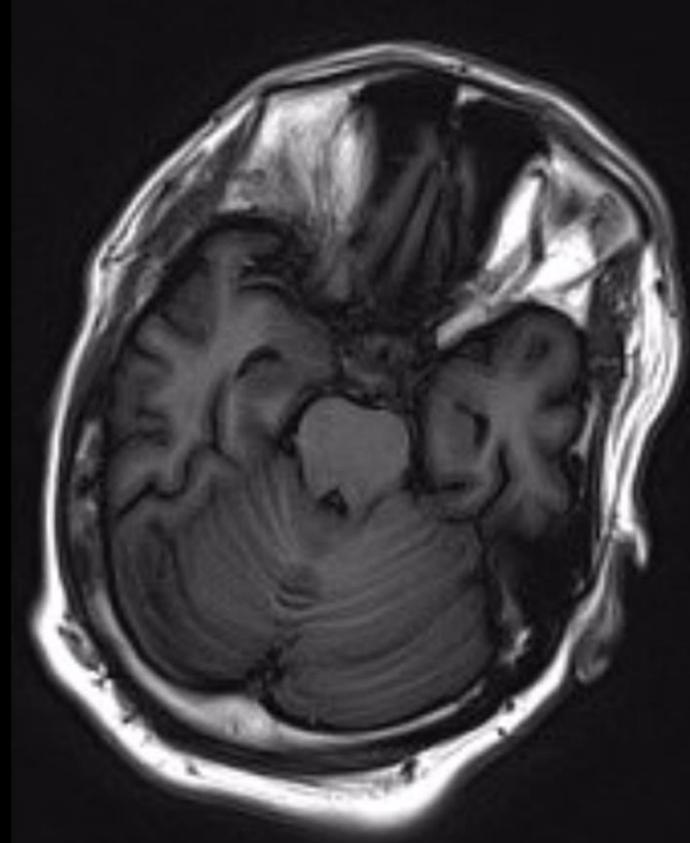
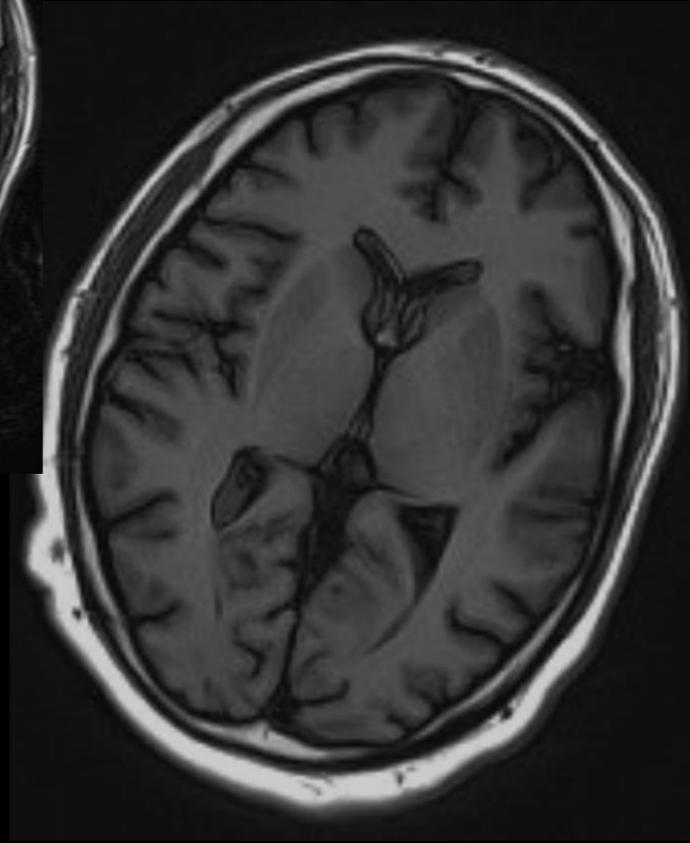
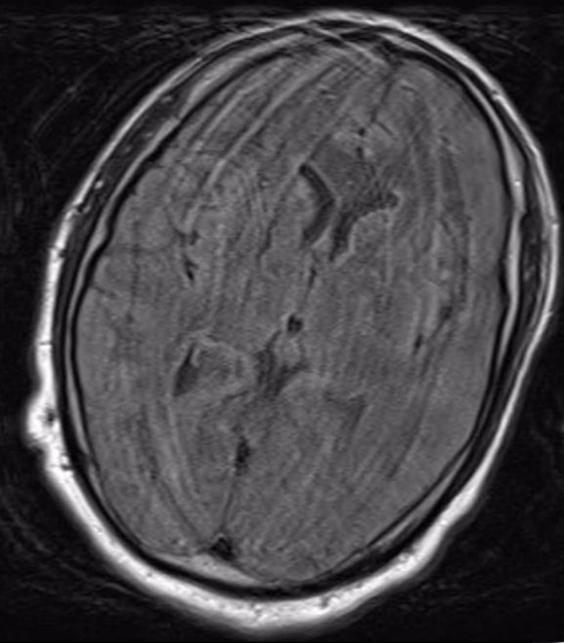
- Zusatzdiagnostik:
 - Liquor: unauffällig
 - Laborchemisch: unauffällig inklusive u.a. Vitamin B12, VLCFA, Phytansäure, Kupfer, Coeruloplasmin, TPO-AK, TRAK, AFP
 - molekulargenetisch: gezielte NGS-Panel-Diagnostik (s.u.)

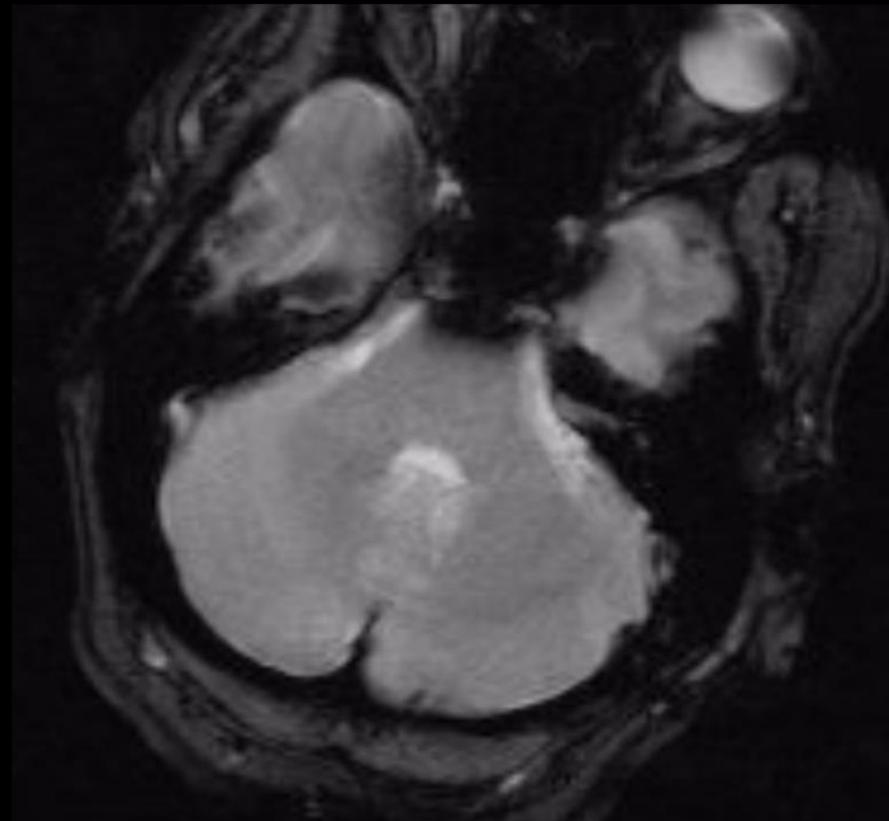
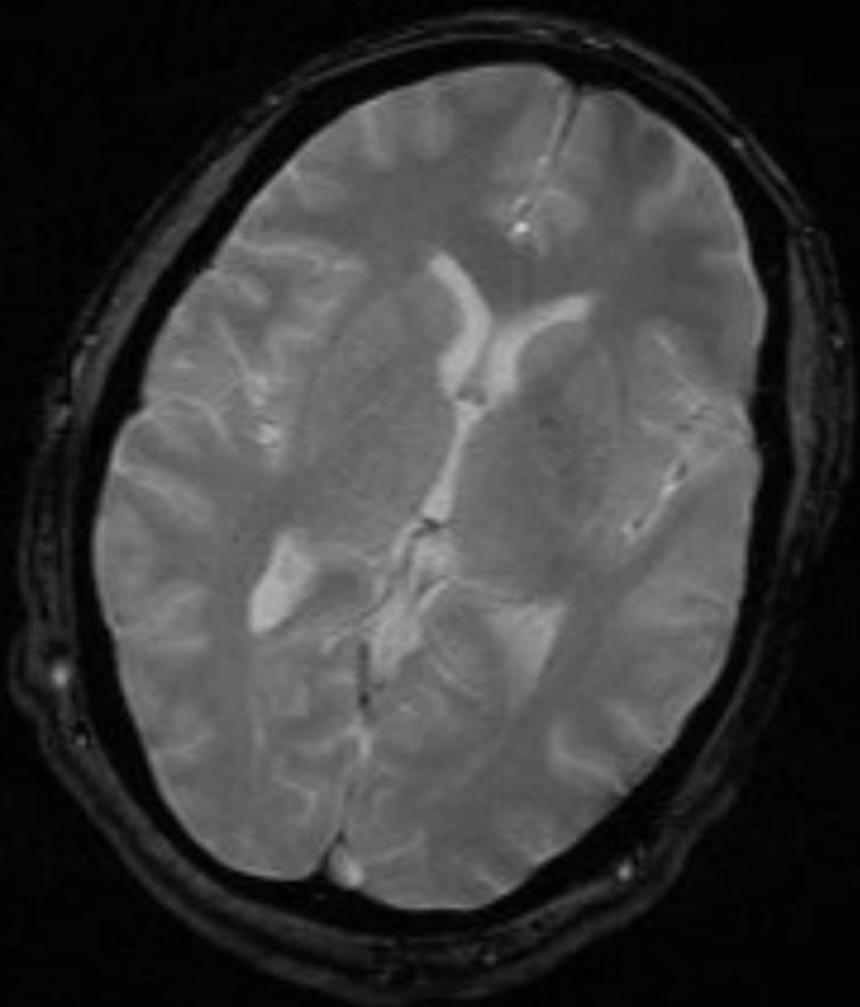
III-1, 40. LJ.



40j Patient

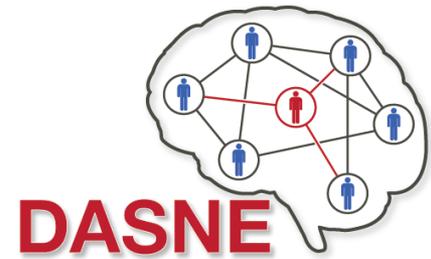






Fall 2 (II-7)

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



Anamnese incl. Vorgeschichte

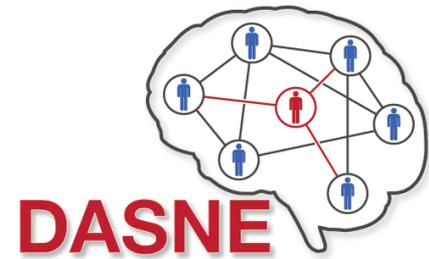
- 67 jährige Patientin (bei Erstvorstellung: 58 J.)
- seit ca. 42. LJ. langsam progrediente Gangstörung mit Unsicherheit und Schwerfälligkeit, intermittierend „Wegknicken“ eines oder beider Beine; seit ca. 58. LJ. außerhalb der Wohnung nur noch mit Rollator gehfähig; Stürze selten (< 1x/Jahr); keine Hyperkinesen
- subjektiv keine kognitiven oder mnestischen Defizite
- Neuropsychologische Testung (66. LJ.): MoCA: 25/30 Punkten, Aufmerksamkeitskapazität und Arbeitsgedächtnis eingeschränkt, exekutive Funktionsstörung, verminderte Wortflüssigkeit; semantisches Gedächtnis unbeeinträchtigt
- verstorben im 71. LJ. an metastasiertem Nierenzell-Carcinom

Sozialanamnese

- verwitwet, alleine lebend
- Schulabschluss nach 8. Klasse, früher Verkäuferin, berentet, GdB 80%

Fall 2 (II-7)

Phänotyp / Körperliche Untersuchung



Befund

- geringe cerebelläre Okulomotorikstörung: Blickfolge leicht sakkadiert, leicht hypometrische Sakkaden, keine Dysarthrie, keine Dysphagie
 - Leichte bis mässige Atrophie der Beinmuskulatur links distal betont, Knickfuß/pronierter Vorfuß links (nicht fixiert), keine spastische Tonuserhöhung; Hüftbeugung KG 4+/5 leicht linksbetont; Muskeleigenreflexe stgl. Mittellebhaft, Babinski-Zeichen bds. negativ
 - Oberflächensensibilität intakt, Pallästhesie 7/8 bimalleolär
 - Bradydysdiadochokinese bds., FFV leicht dysmetrisch, KHV bds. Ataktisch, keine Rumpfataxie
 - Gangbild „bizarrr“, deutlich ataktisch, zusätzlich apraktische bzw. hyperkinetische Komponente, Gehen nur mit Hilfsmitteln, erschwerte Stand- u. Gangproben nicht möglich
- > **seit Erwachsenenalter progredientes beinbetontes cerebelläres Syndrom mit z.T. apraktisch/hyperkinetischer Gangstörung**

Fall 2 (II-7)

Patientenvideo



Video entfernt



Video entfernt

Fall 2 (II-7)

Familienanamnese/Zusatzbefunde

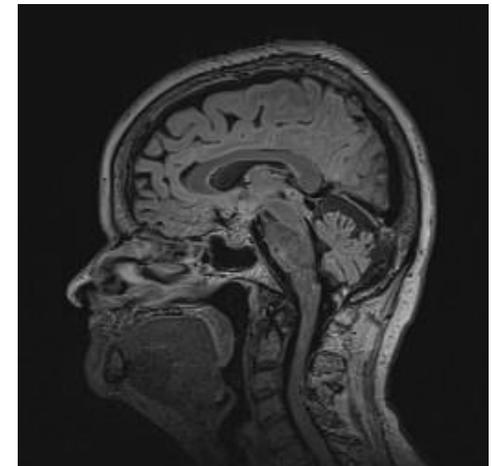


Familienanamnese (wie bei initialer Vorstellung berichtet):

- Mutter: fraglich Gangstörung ab ca. 45. LJ., aber auch „Klumpfuß“ und Beinödeme; bei Tochter auch „Klumpfuß“
- Ansonsten kein Hinweis auf Gangstörung; bei Halbbruder mütterlicherseits: „Nervenleiden“, lebe in einem Heim

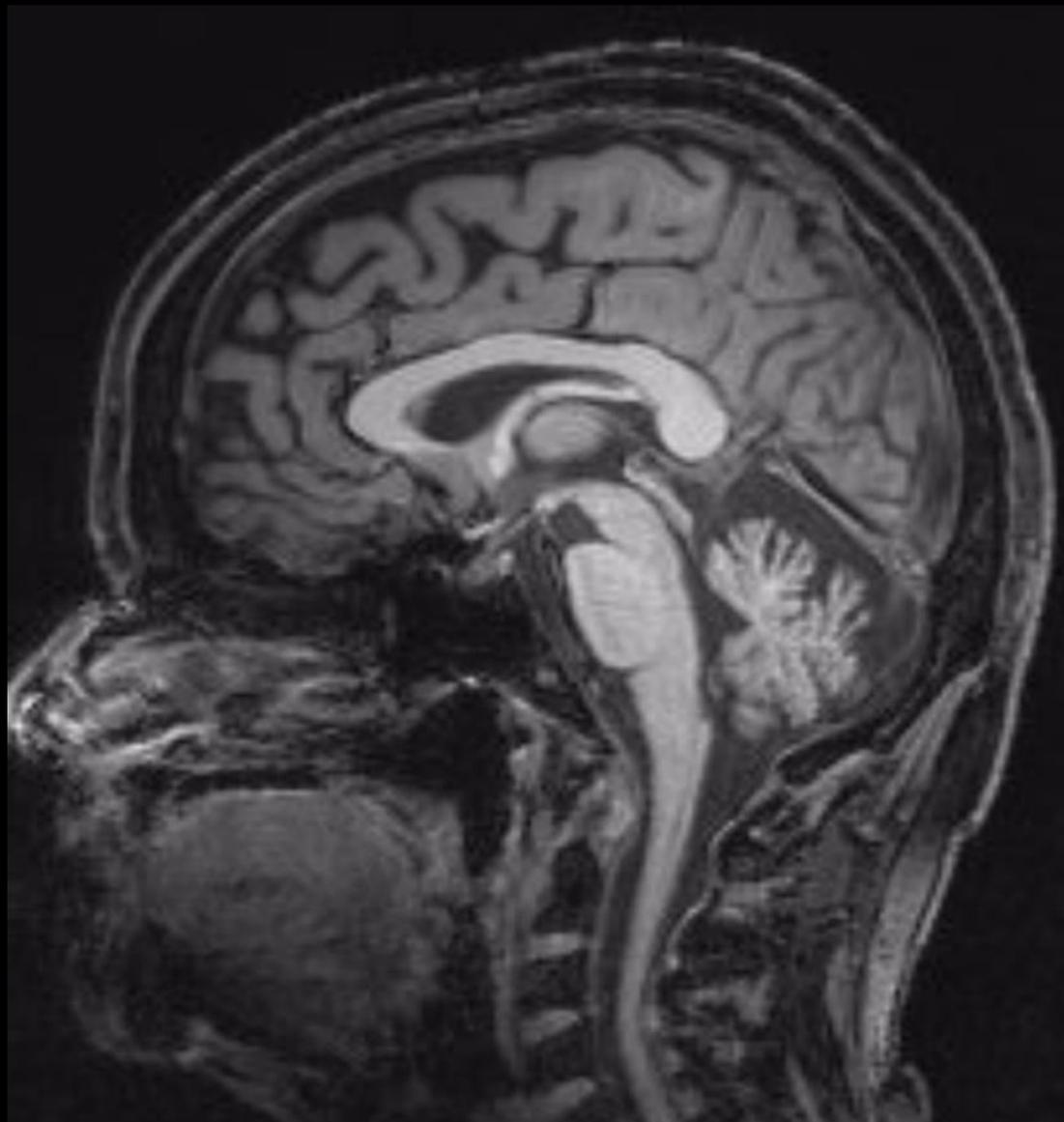
• Zusatzdiagnostik:

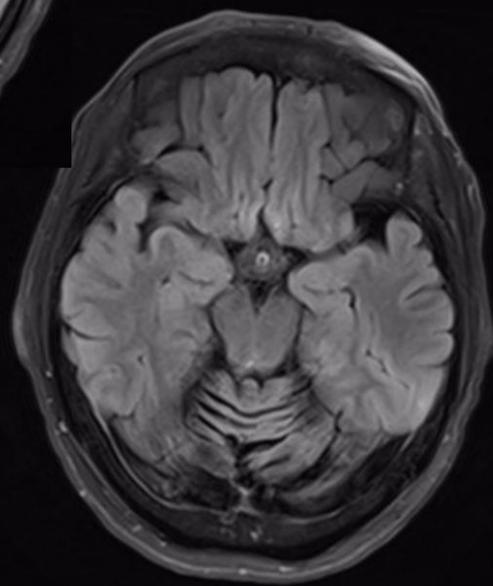
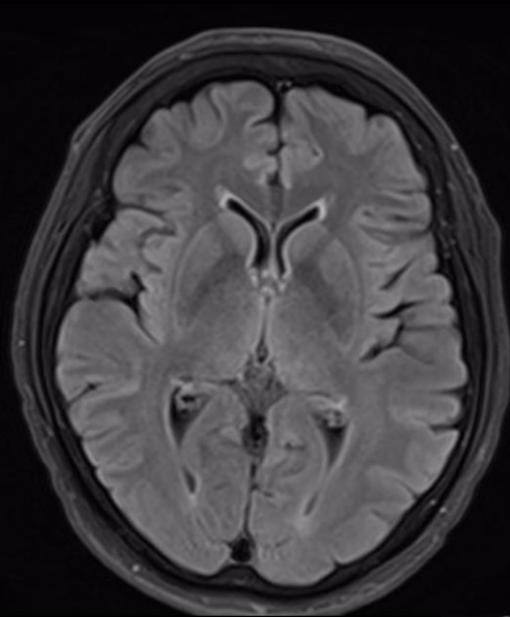
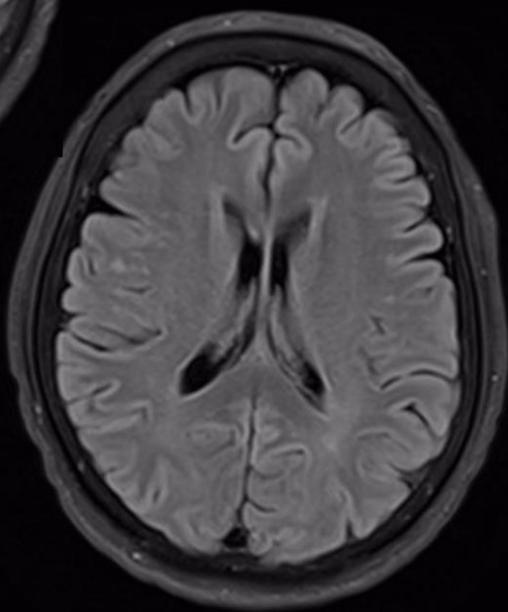
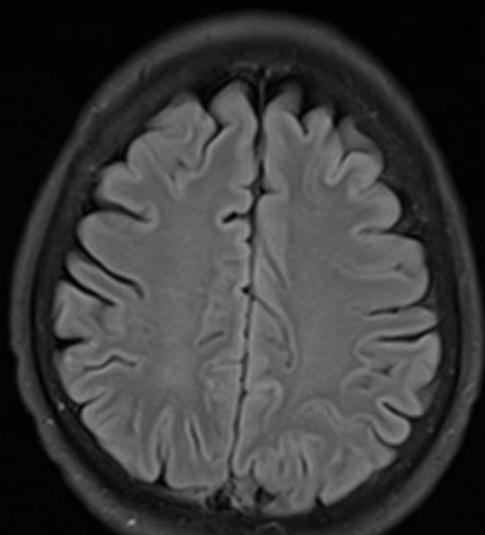
- Liquor: unauffällig
- Laborchemisch: unauffällig, u.a. kein Hinweis auf M. Refsum, AOA 1 und 2, AVED
- molekulargenetisch: kein Hinweis auf SCA 1, 2, 3, 6 und 17 sowie Friedreich-Ataxie
- NGS-Panel-Diagnostik hereditäre Ataxien (201 Gene; DZNE/Institut für Medizinische Genetik Tübingen): kein Hinweis auf Mutationen

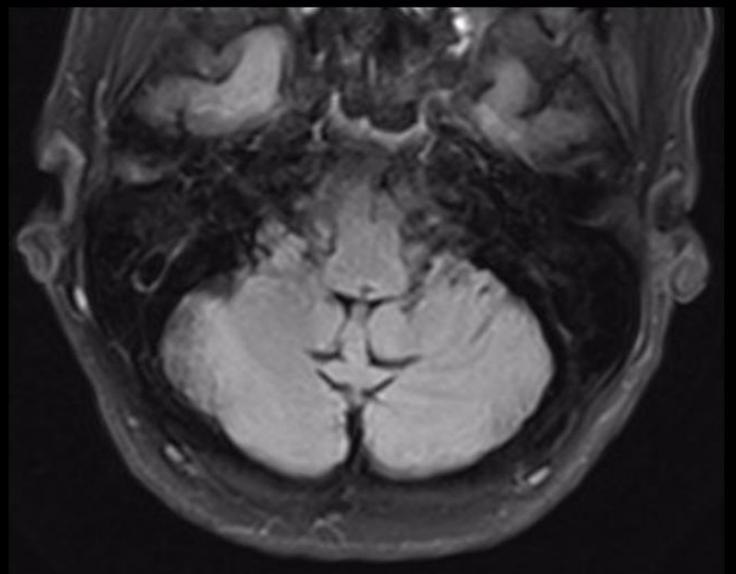
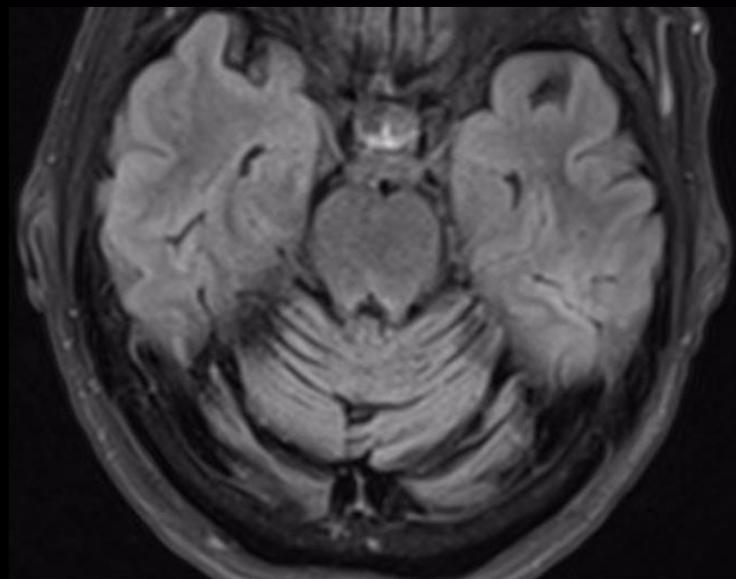
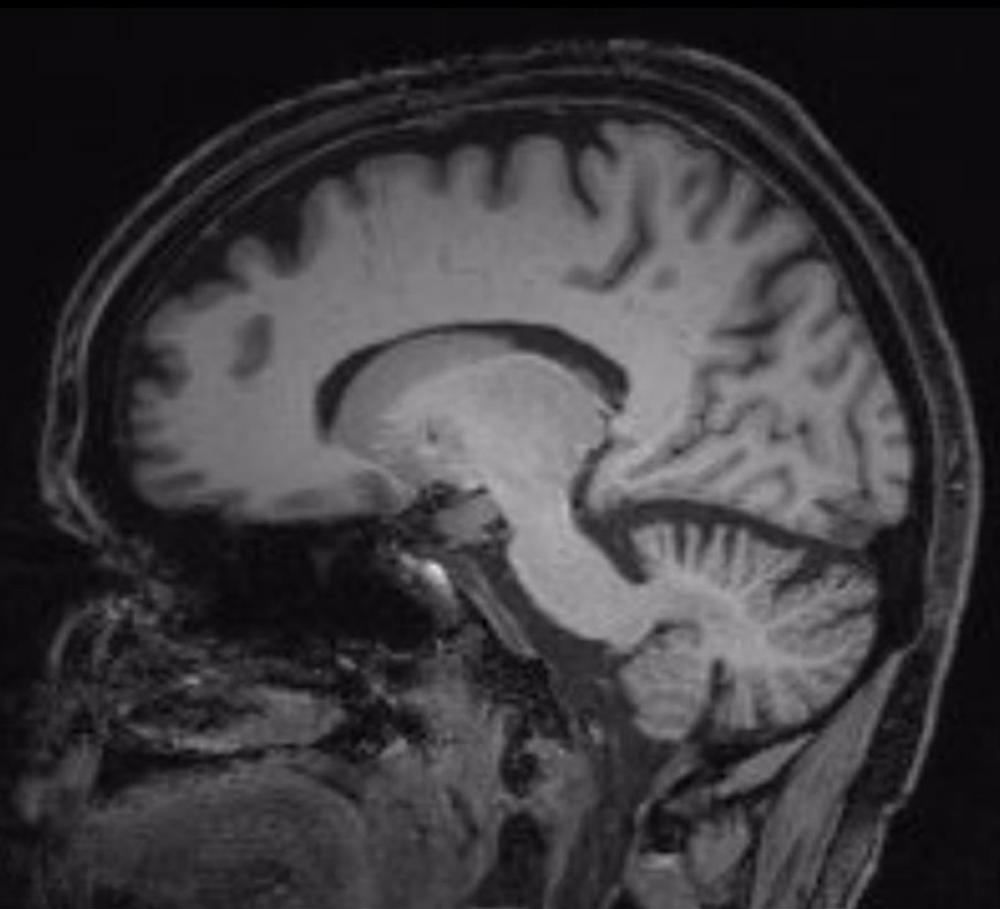


II-7, 66. LJ.

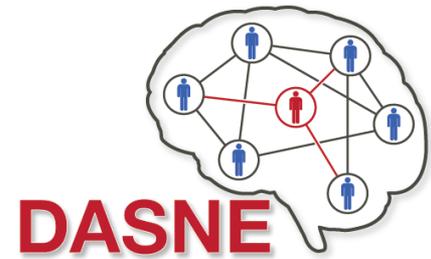
64j Patientin







Differentialdiagnosen



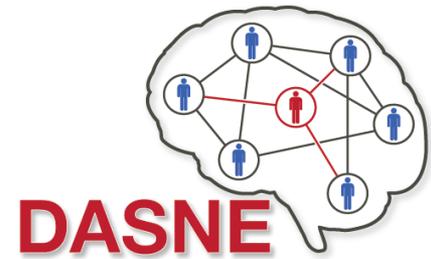
- Spinocerebelläre Ataxie mit extrapyramidaler Bewegungsstörung und kognitiven und psychiatrischen Symptomen: z.B. SCA17, andere SCA
- DRPLA
- *ATP1A3*-assoziierte Erkrankung
- Mitochondriopathie
- *MECP2*-assoziierte Erkrankung



DASNE

Fall 1 und 2

Wegweisender Test



- NGS-Panel-Diagnostik (*ATM*, *ATP1A3*, *ADCY5* und *MECP2*):
- **bekannt pathogene hemizygoter *MECP2*-Mutation:**
Gen. Variante entfernt , konserviert, *in silico*-Vorhersage: pathogen
- zuvor beschrieben bei neun Patienten aus zwei Familien mit mentaler Retardierung:
 - Couvert et al., *Hum Mol Genet* 2001: vier männliche Betroffene mit mentaler Retardierung, Ruhetremor bei drei Betroffenen und zwei weiblichen Trägerinnen
 - Bianciardi et al., *J Hum Genet* 2016: drei männliche Betroffene mit mentaler Retardierung

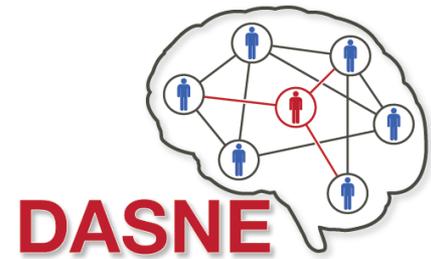
MeCP2 = Methyl-CpG-binding protein 2



Abbildung entfernt
DOI:[10.1172/JCI78167](https://doi.org/10.1172/JCI78167)

- bislang > 500 pathogene *MECP2*-Mutationen bekannt
- wesentlicher epigenetischer Modulator im Gehirn, kontrolliert Chromatin-Architektur und reguliert Transkription von Genen, insbesondere Entwicklung und Funktion von Neuronen
- *MECP2*-Mutationen bei Jungen äußerst selten (ca. 60 Patienten), oft schwer verlaufende neonatale Enzephalopathie, z.T. auch X-linked intellectual disability (XLID) (Missense-Mutationen)

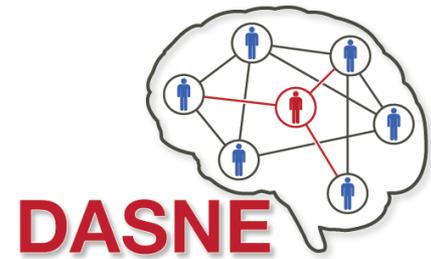
Rett-Syndrom (RTT)



- Schwere progrediente kognitive und motorische Entwicklungsstörung mit Verhaltensauffälligkeiten
- Zweithäufigste Ursache schwerer geistiger Behinderung bei Mädchen, Inzidenz 1:10.000-15.000
- X-chromosomal dominant
- >90% sporadische *de novo*-Mutationen im *MECP2*-Gen (selten, atypisch: *CDKL5*, *FOXP1*)
- nach normaler Entwicklung zwischen 7. und 24. Lebensmonat Verlust erlernter Fähigkeiten (Regression), v.a. Sprache und Gebrauch der Hand, Feinmotorikstörung, Ataxie, stereotype Handbewegungen, autistische Verhaltensweisen, globale kognitive Defizite
- u.a. Epilepsie, Skoliose, Atmungs- und Schlafstörungen
- „Modellerkrankung“ gestörter synaptischer Plastizität

Abbildung entfernt
<https://doi.org/10.1038/jhg.2015.118>

Zusammenfassung



- breites phänotypisches Spektrum von *MECP2*-Mutationen bei männlichen Patienten, insbesondere von Missense-Mutationen
- Kombination unterschiedlicher Bewegungsstörungen in einer Familie mit sehr variablen Phänotypen mit mentaler Retardierung bzw. Neurodegeneration bislang nicht beschrieben
- tardive Dyskinesie bei III-1 nicht auszuschließen
- modifizierende Gene?
- *MECP2*-Missense-Mutationen sollten als mögliche Ursache X-chromosomal vererbter syndromaler mentaler Retardierung (MRXS13) berücksichtigt werden
- neue therapeutische Optionen bei Rett-Syndrom:
 - Trofinetide: Analogon zu Neuropeptid (1-3) IGF1: Phase 3-Studien
 - Gentherapie: scAAV9-*MECP2* (Novartis/Avexis): tierexperimentell
 - Problem: bidirektionale Gendosis-Sensitivität (*MECP2* Duplikations-Syndrom; somatischer Mosaizismus bei Mädchen mit *MECP2*-Mutationen)