



Back on track mit Whole Genome Sequencing

Zofia Fleszar, Universitätsklinikum Tübingen

Fallkonferenz der DASNE; 28.01.2022

Fall 1

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



- 63 Jahre, ehemalige Kinderkrankenschwester
- Onset 53 Lebensjahr mit
 - Muskelsteife
 - progrediente Gangstörung (wackelig, ‚unrund‘, wie betrunken), Rollstuhl 62 Lj.
 - Dysarthrie (Onset 54 Lj.)
 - Dysphagie (58 Lj.)
 - Feinmotorikstörung (62 Lj.)
 - zunehmende Urgeinkontinenz (60 Lj.)

Fall 1

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



- Familienanamnese: Bruder ähnlich betroffen seit dem 57. Lebensjahr; weiterer Bruder und Schwester gesund. Eltern nicht konsanguin, >85 J. verstorben (zuvor keine Gangstörung oder Demenzen). Eigene Kinder (41 und 43 Jahre) gesund.
- Vorerkrankungen: Asthma, Depression.
- Medikation: Spasmex (Urgeinkontinenz), CBD Öl (Verspannungen)

Fall 1

Phänotyp / Körperliche Untersuchung



- 64-jährige Patientin, Kognition intakt.
- Pyramidenbahn: Hyperreflexie, Catch an den unteren Extremitäten. Kraftgrade 5/5. Zentrale Fußheberschwäche beim Gehen.
- Cerebellum: vereinzelte hypometrische Sakkaden; leichte Extremitätenataxie, Stand- und Gangataxie. (SARA 11/40 Punkte)
- Bewegungsstörungen: Polyminimyoklonien DD Haltetremor, Fingertapping leicht verlangsamt; Diadochokinese verlangsamt; Hypomimie?
- Afferente Sensorik (Peripher DD Hinterstränge): Pallhypästhesie bimalleolär, Pallanästhesie bipatellär

→ Komplizierte, hereditäre spastische Spinalparalyse (cHSP) mit kombinierter cerebellärer Symptomatik

Fall 1

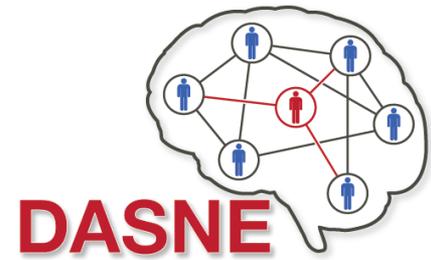
Patientenvideos



Video entfernt

Fall 1

Patientenvideos

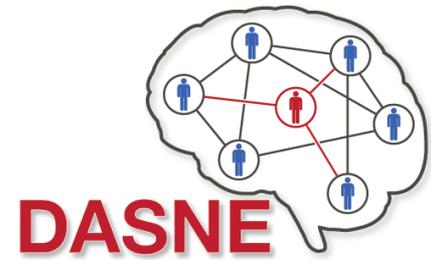


Video entfernt

Video entfernt

Fall 1

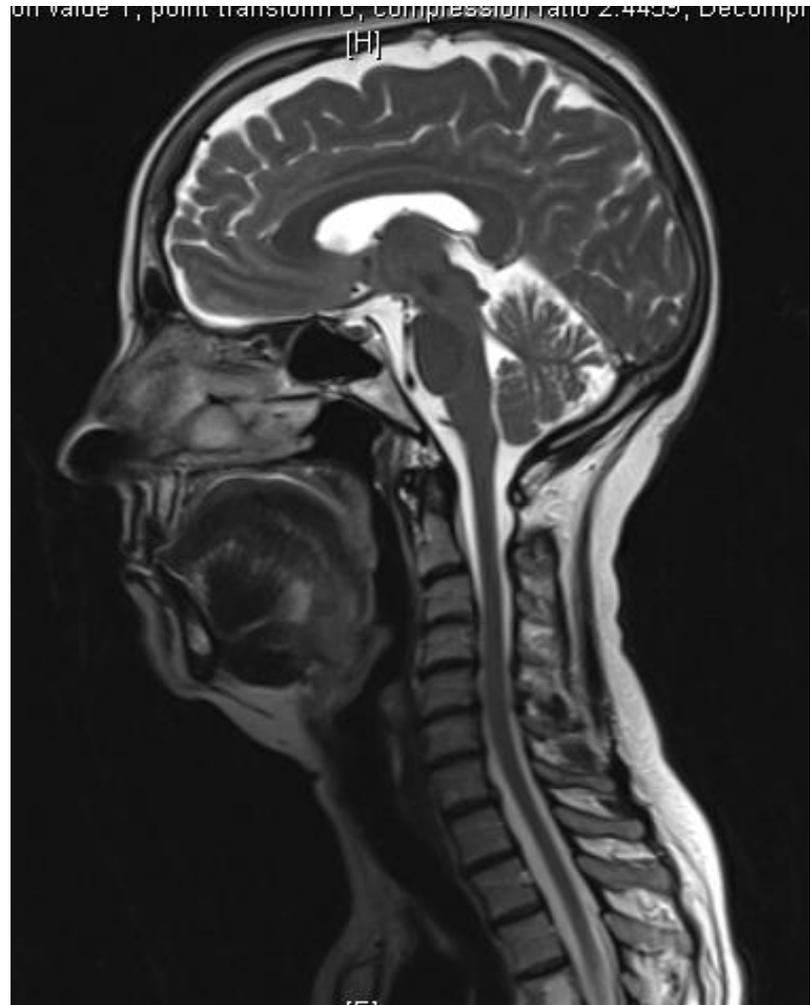
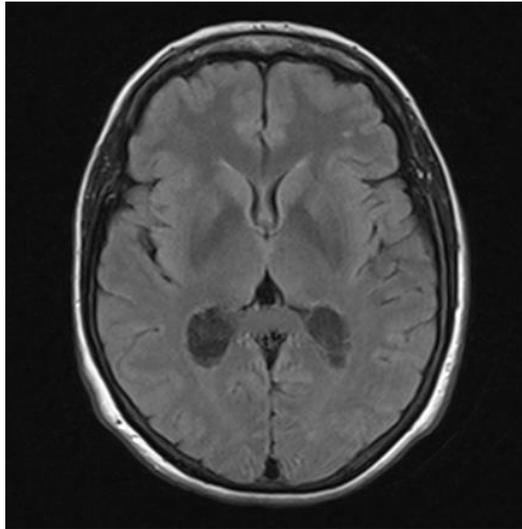
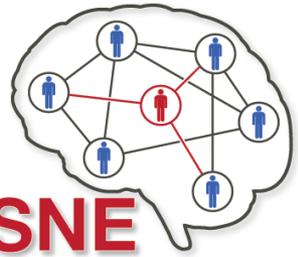
Patientenvideos



Video entfernt

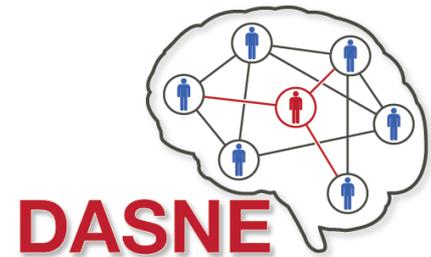
Fall 1

Zusatzdiagnostik (2)



Fall 1

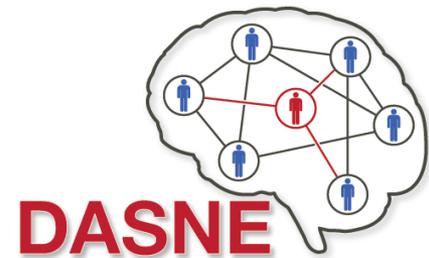
Zusatzdiagnostik (2)



- Labor unauffällig für: Lysosomale Enzyme, überlangkettige Fettsäuren, Vitamin B12, pANCA, cANCA
- Liquor: unauffällig (Neurodegenerationsmarker und NfL nicht bestimmt)
- Genetik:
 1. Repeat-SCAs -> unauffällig
 2. c9orf72 -> unauffällig
 3. Exomanalyse -> Gen. Variante entfernt im ABCD1-Gen

Fall 1

Aufgenommene Fährte



ABCD1

ATP-BINDING CASSETTE, SUBFAMILY D, MEMBER 1; **ABCD1**

Alternative titles; symbols

ADRENOLEUKODYSTROPHY PROTEIN; ALDP

HGNC Approved Gene Symbol: **ABCD1**

Cytogenetic location: **Xq28** *Genomic coordinates (GRCh38):* **X:153,724,850-153,744,754** (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype <small>Clinical Synopses</small>	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
Xq28	Adrenoleukodystrophy	300100	XLR	3
	Adrenomyeloneuropathy, adult	300100	XLR	3

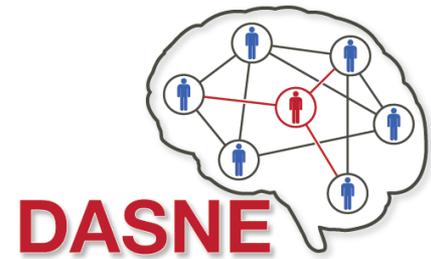


DASNE



Fall 1

Weitere Diagnostik?



- Segregationsanalyse und Phänotypisierung Bruder
- Wiederholung Labor (überlangkettige Fettsäuren)
- In der Zwischenzeit: Genomanalyse...

Fall 2

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



- 58 Jahre, Portugiesische Putzfrau
- Onset mit 45 Jahren
 - langsam progrediente Gangunsicherheit
 - ‚Zittern‘ der Hände, Feinmotorik eingeschränkt
 - Urgeinkontinenz
- Vorerkrankungen: substituierte Hypothyreose, Z.n. Katarakt-OP bds (55 Lj.)
- Familienanamnese:
 - Mutter † 66J. („Herzprobleme“)
 - Vater † 83J., zuvor progrediente Gangunsicherheit, Hände hätten gezittert
 - 3 Geschwister ohne neurologische Erkrankungen

Fall 2

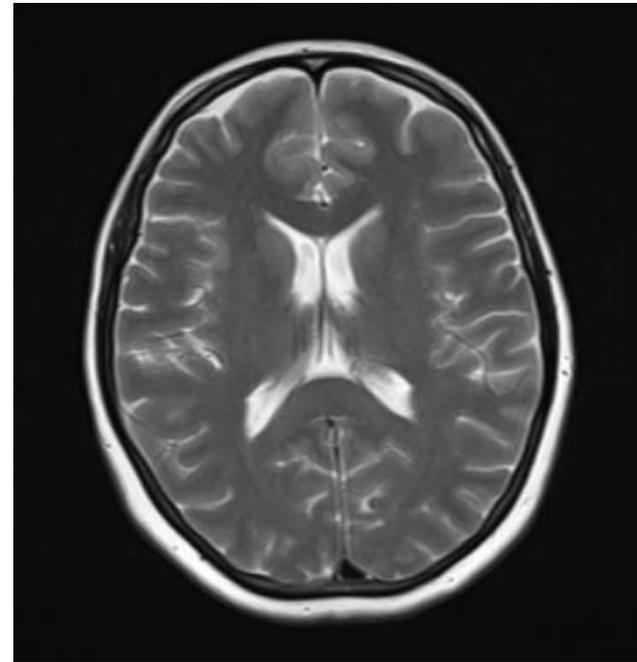
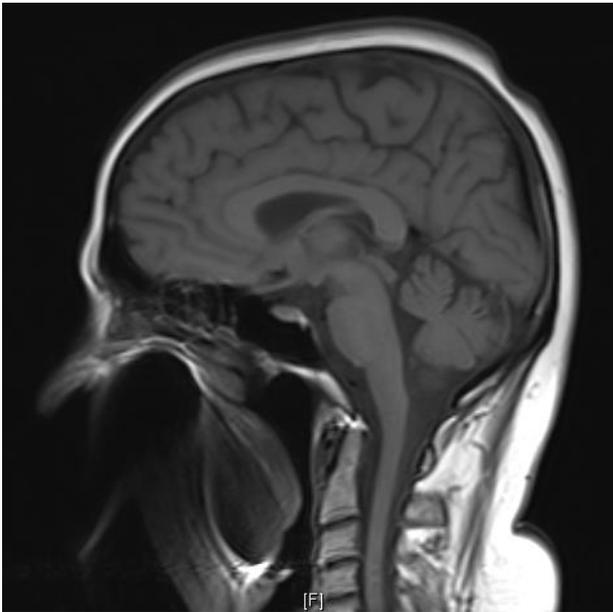
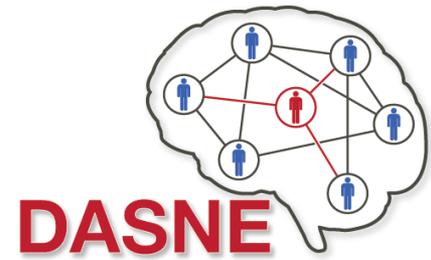
Phänotyp / Körperliche Untersuchung



- Pyramidenbahn: Hyperreflexie, spastische Tonuserhöhung UEX, beidseits vier Fußkloni, spastische Komponente beim Gehen
 - Cerebellum: Stand- und Gangataxie mit ungerichtetem Schwanken; Rumpfataxie, leichte Extremitätenataxie (SARA-Score: 8,5/40 Punkte)
 - Afferentes System (Peripher DD Hinterstränge): Pallhypästhesie bimalleolär (aber Lagesinn regelrecht), Romberg-Stehversuch positiv
- Spastische Ataxie, am ehesten hereditär mit autosomal-dominantem Erbgang**

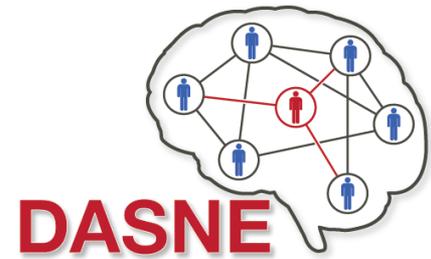
Fall 2

Zusatzdiagnostik (1)



Fall 2

Zusatzdiagnostik (2)



- **Labor unauffällig:** HIV, HCV, HBV, Immunologisches Labor, Borrelien, Lues, Paraneoplastische Antikörper (Hu, Jo, Ri), TAK, TSH-R-AK, GAD-Antikörper, Vitamin E, Vitamin B12. TPO-AK minimal erhöht [(67,6 kU/l), normwertig im Verlauf], AFP, überlangkettige Fettsäuren
- **Liquor:** unauffällige Basisparameter, paraneoplastische AK unauffällig (kein NfL)
- **Elektrophysiologie:** M-SEP unauffällig, T-SEP links unauffällig rechts nicht auswertbar.
- **Genetik:**
 - PolyQ-SCAs unauffällig
 - Exomanalyse unauffällig
 - RFC1-Repeats unauffällig



DASNE



Fälle 1 und 2

Genomanalyse



ZUSAMMENFASSUNG:

- **Kein Nachweis pathogener oder wahrscheinlich pathogener DNA-Varianten, die den angegebenen Phänotyp erklären**
- **Aus den Genomdaten ergab sich der Hinweis auf eine homozygote Expansion des GAA-Trinukleotidmotivs im *FXN*-Gen**
- **Repeatexpansionen im *FXN*-Gen (OMIM *606829) sind mit einer autosomal-rezessiv vererbaren Friedreich'schen Ataxie assoziiert worden (OMIM #229300)**

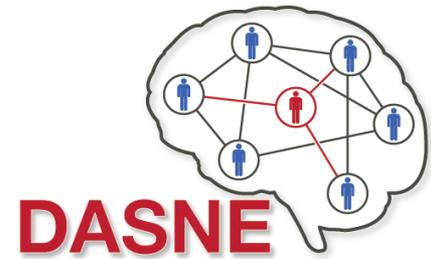
PROCEDERE:

- **Wir empfehlen eine Bestätigung der Repeatexpansion mittels konventioneller Fragmentlängenanalyse**

→ **Fall 1: Homozygote GAA-Repeatexpansion im *FXN*-Gen (Allel 1 mit 98, Allel 2 mit ca. 1.460 Repeats)**

→ **Fall 2: Homozygote GAA-Repeatexpansion im *FXN*-Gen (Allel 1 mit 144, Allel 2 mit ca. 650 Repeats)**

Back on track mit Whole Genome Sequencing



- Repeatererkennung über Genomanalyse
→ *Back on track* bei atypischem Phänotyp
- *Back on track* bei falscher Fährte (vermeintlich positive Familienanamnese, VUS in anderen Genen...)