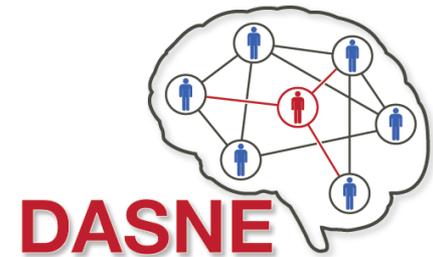


Fallpräsentation

Fall 1:



45-jähriger Patient mit progredienter Ataxie und Retinitis pigmentosa

Martin Regensburger

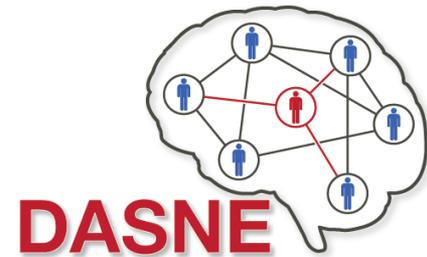
Zentrum für Seltene Bewegungserkrankungen, UK Erlangen



Fallkonferenz der DASNE; 25.02.2022

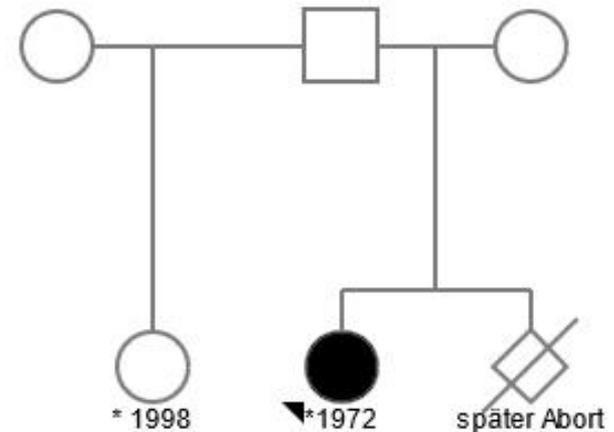
Fall 1

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



Anamnese incl. Vorgeschichte

- 45 jähriger Patient, fremdanamnestisch unauffällige, zeitgerechte Geburt und regelrechte körperliche und geistige Entwicklung, Studium
- Retrospektiv „schon immer“ Nachtblindheit, ab 32. Lj. progrediente symmetrische Visusminderung, klassifiziert als Retinitis pigmentosa, aktuell Visus c.c. bds. 0,01.
- Ab 43. Lj. progrediente Gangstörung, zuletzt mit Sprechveränderung und Fingerfeinmotorikstörung.



Familien und Sozialanamnese

- FA nicht wegweisend, beschäftigt als Informatiker, mittlerweile mit Blinden-Hilfsmitteln

Fall 1

Phänotyp / Körperliche Untersuchung

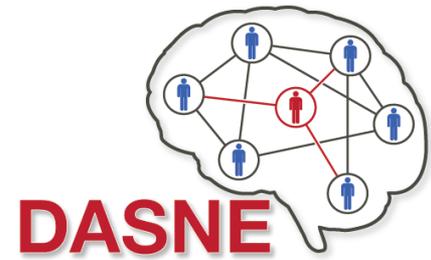


Befund

- Orientierung und Kognition regelrecht
 - HN: Verzögerte direkte und indirekte LR, sakkadierte Blickfolge, kein Nystagmus, keine Blickparesen, Dysarthrie (verlangsamte, abgehakte, skandierende Sprache), keine Schluckstörung
 - Motorik: keine Paresen, regelrechte Extrapyramidal-Motorik.
 - MER: stgl. ubiquitär übermittelhaft. Babinski -/-, PMR +/-
 - Sensibilität opB.
 - Koordination: FNV, FFV und KHV mit endständigem Intentionstremor bds.
 - Romberg sicher, Gangbild breitbasig, ataktisch, Tandem-Stand /-Gang nicht möglich
- > **Ataktisches Syndrom (Okulomotorik, Sprechen, Extremitäten, Gang, SARA 7) mit Retinitis pigmentosa**

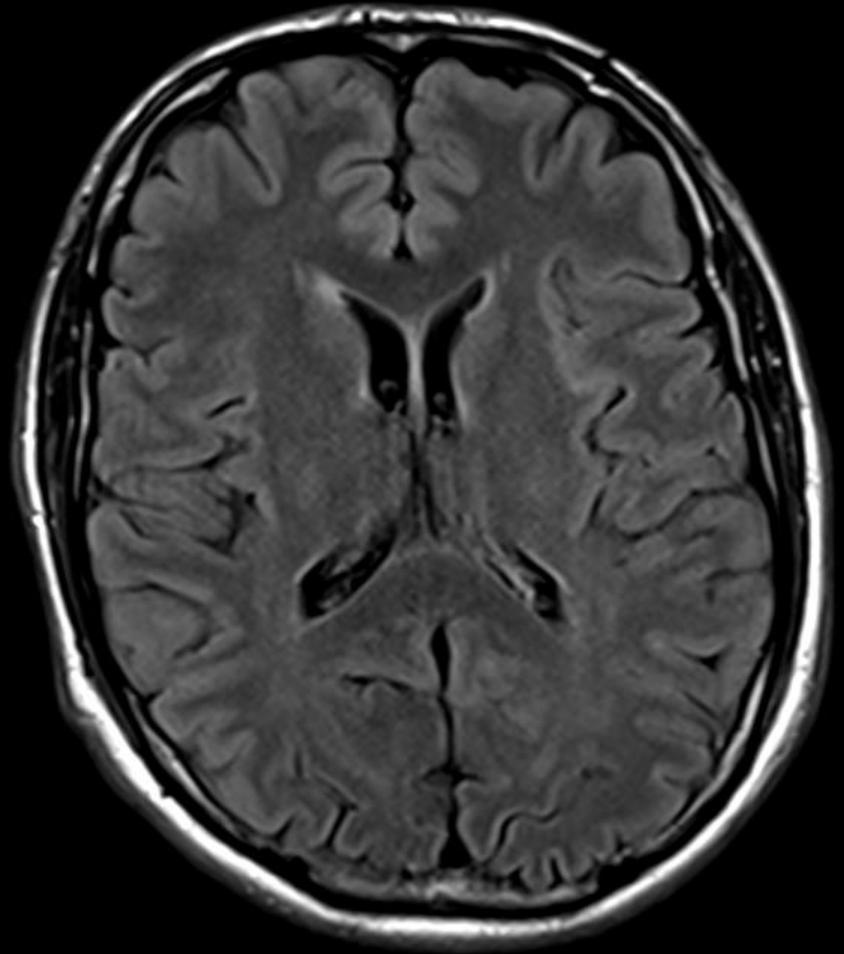
Fall 1

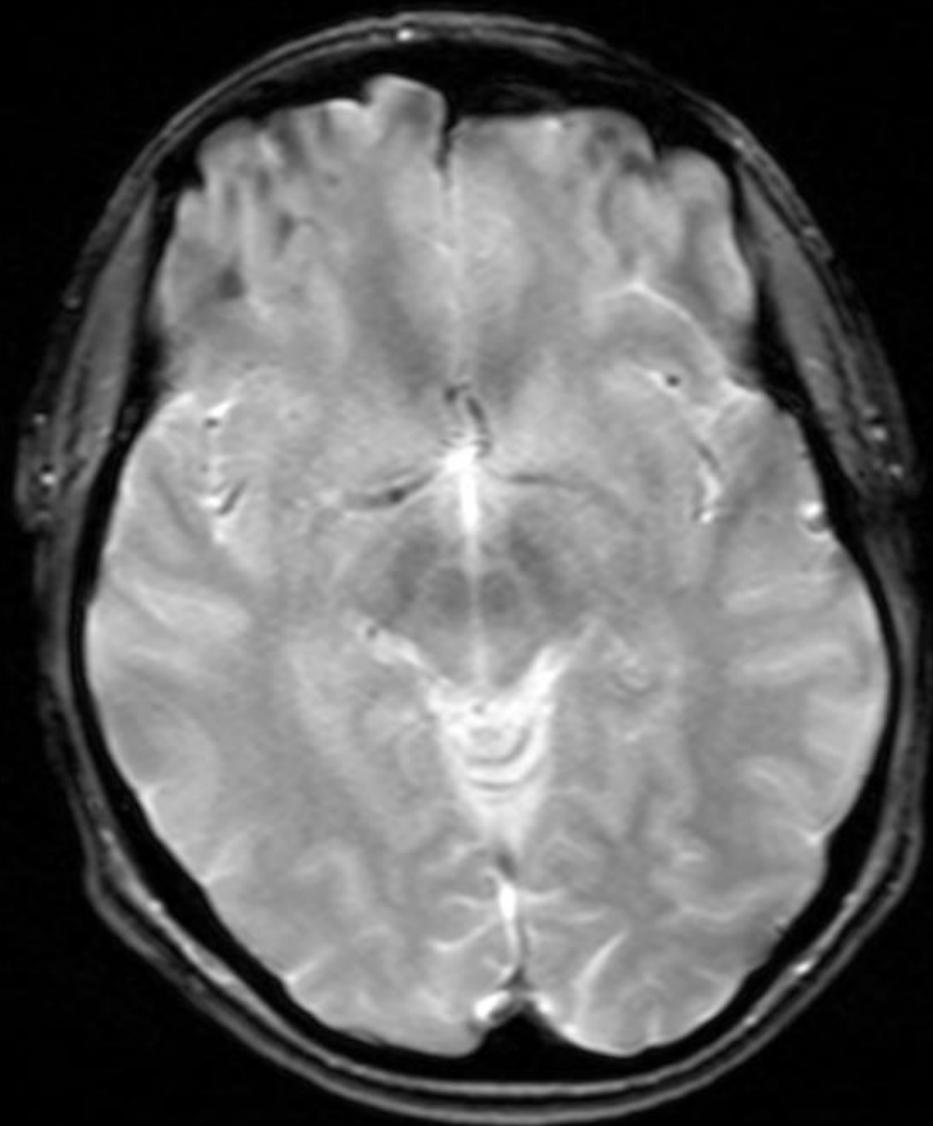
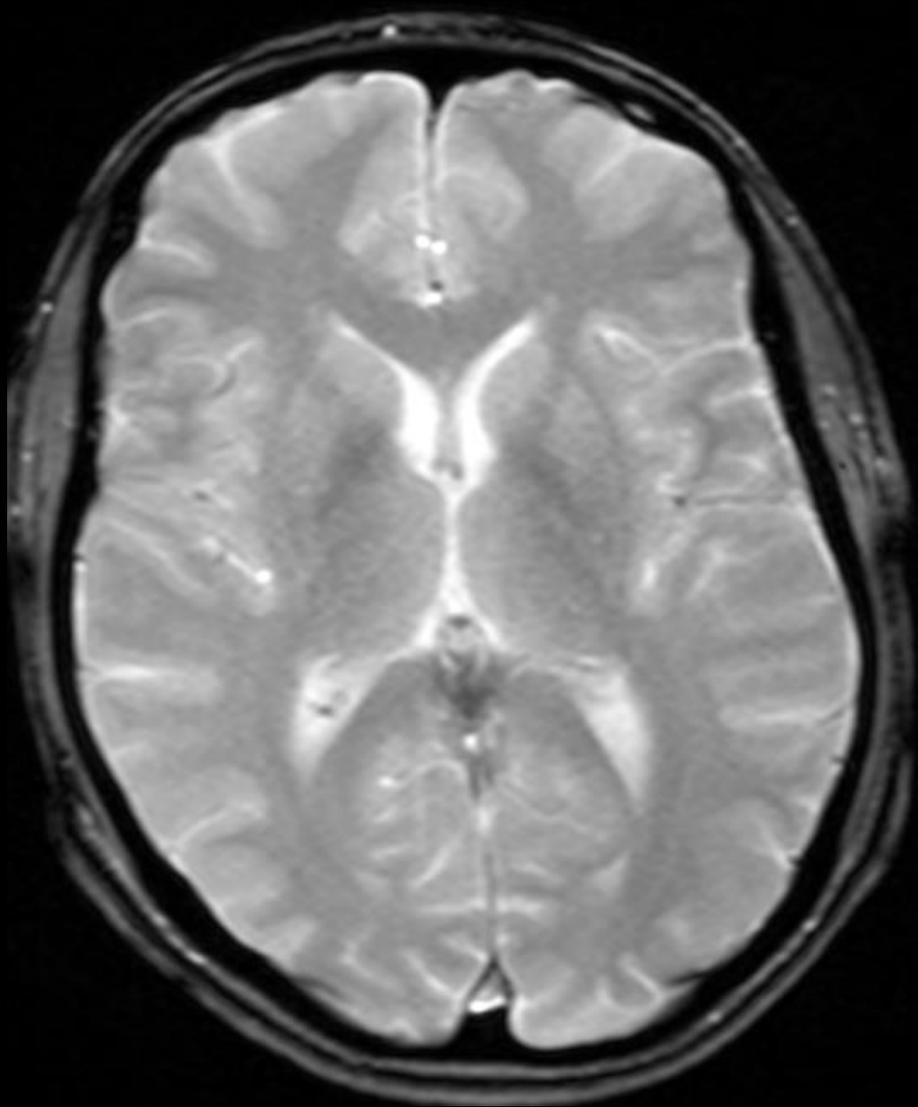
Patientenvideo

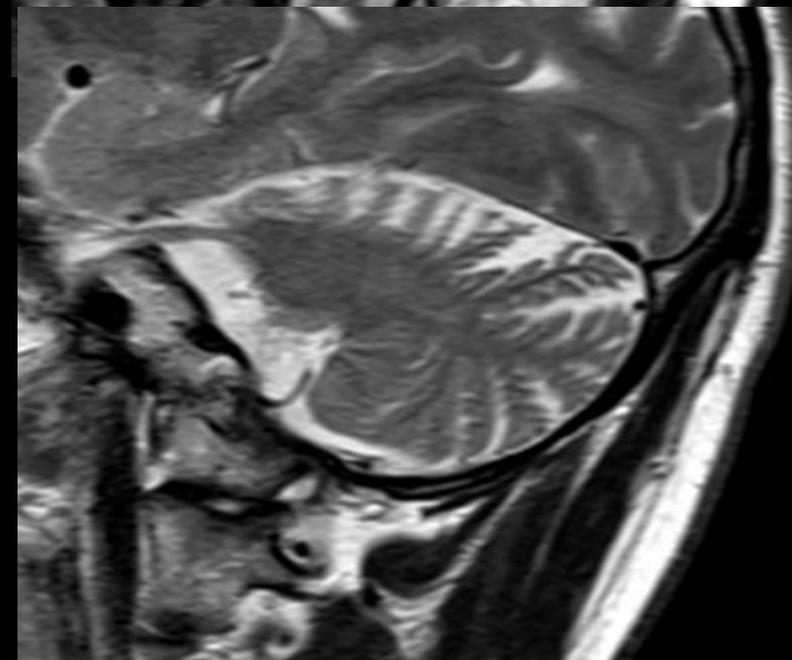
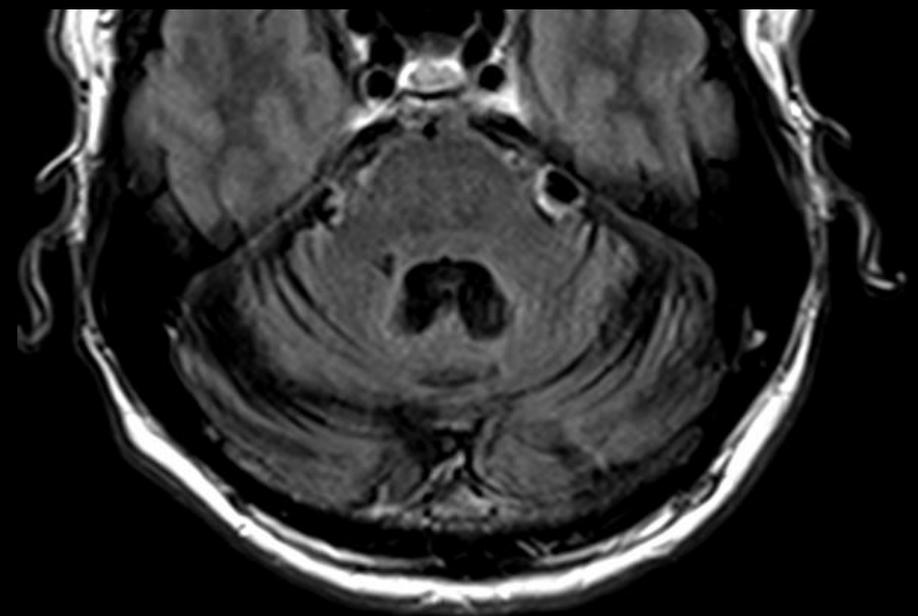
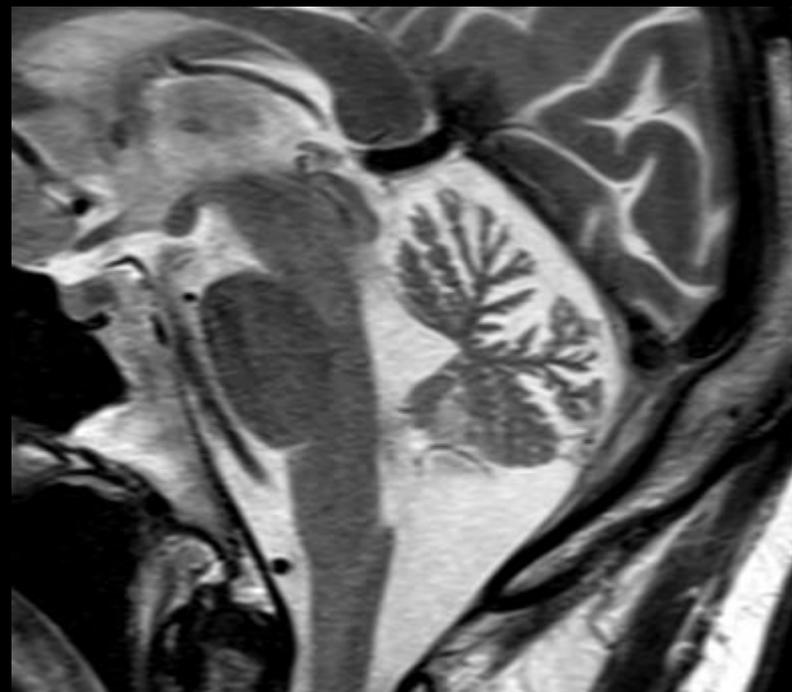
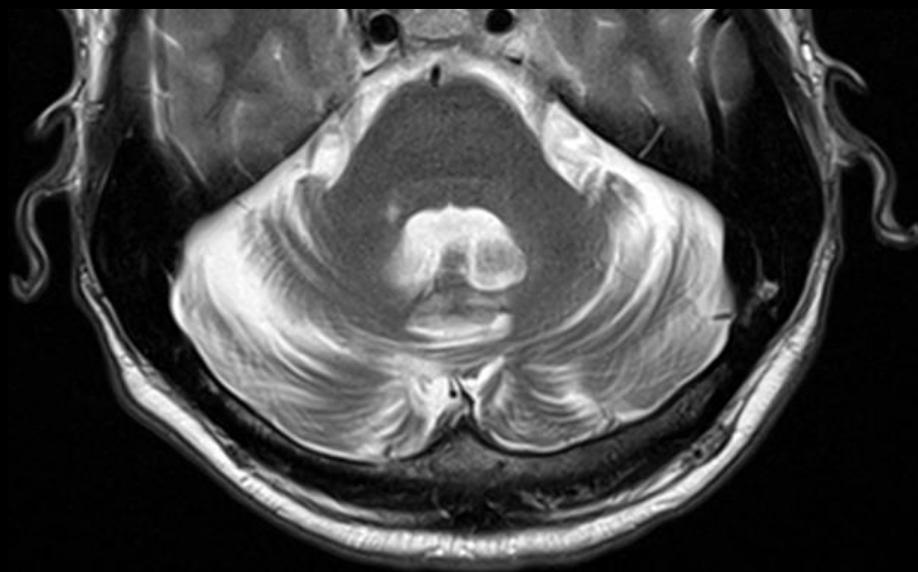


Video entfernt

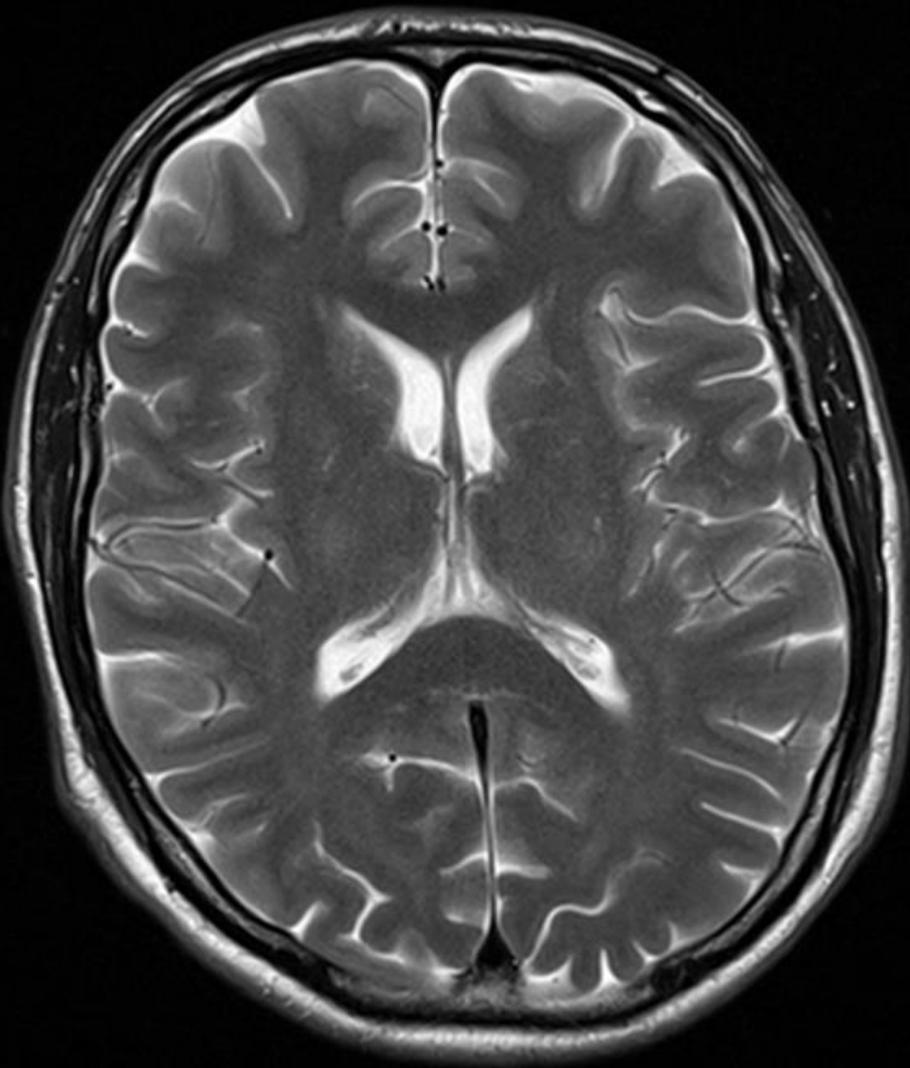
44j Patient



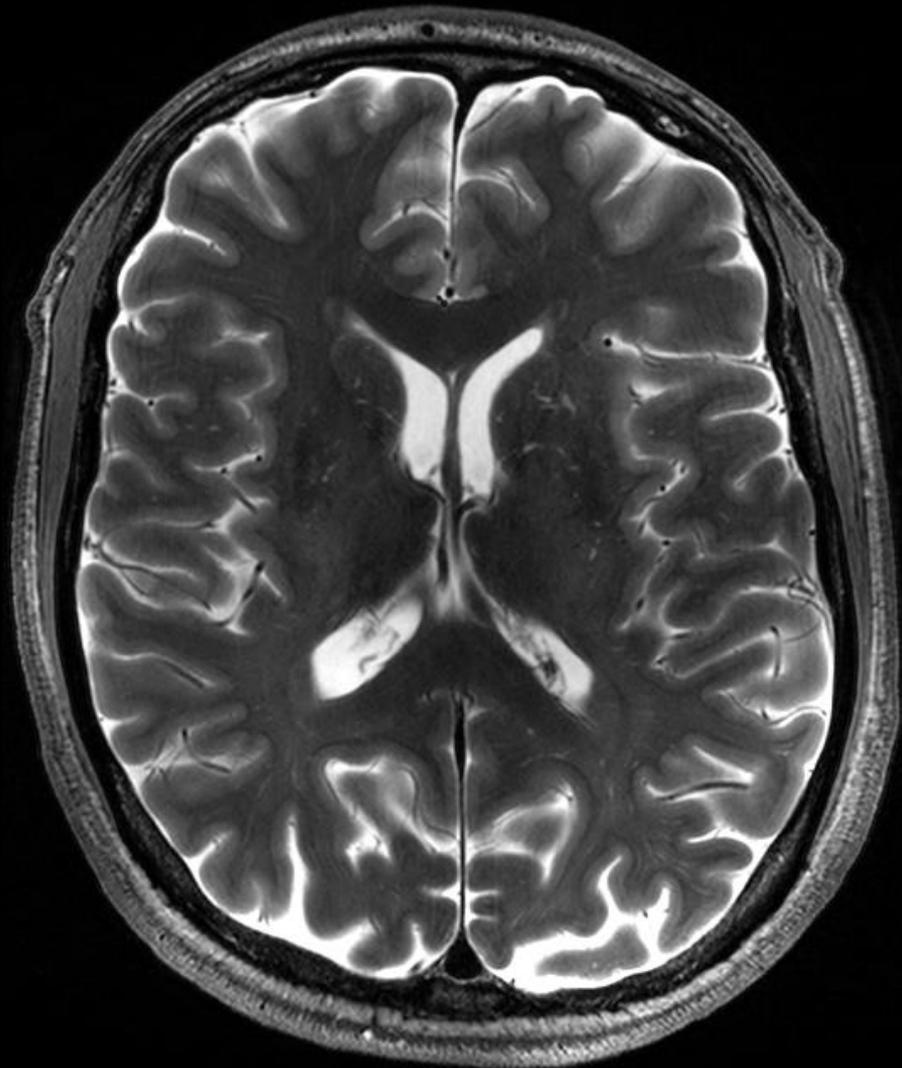




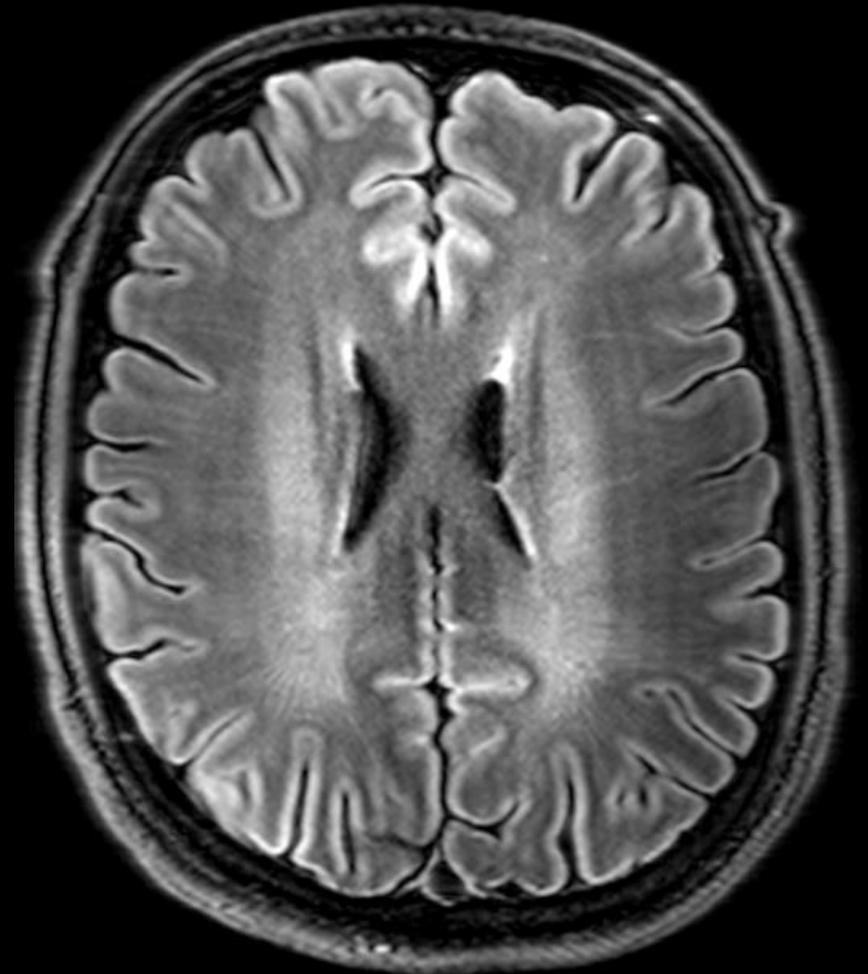
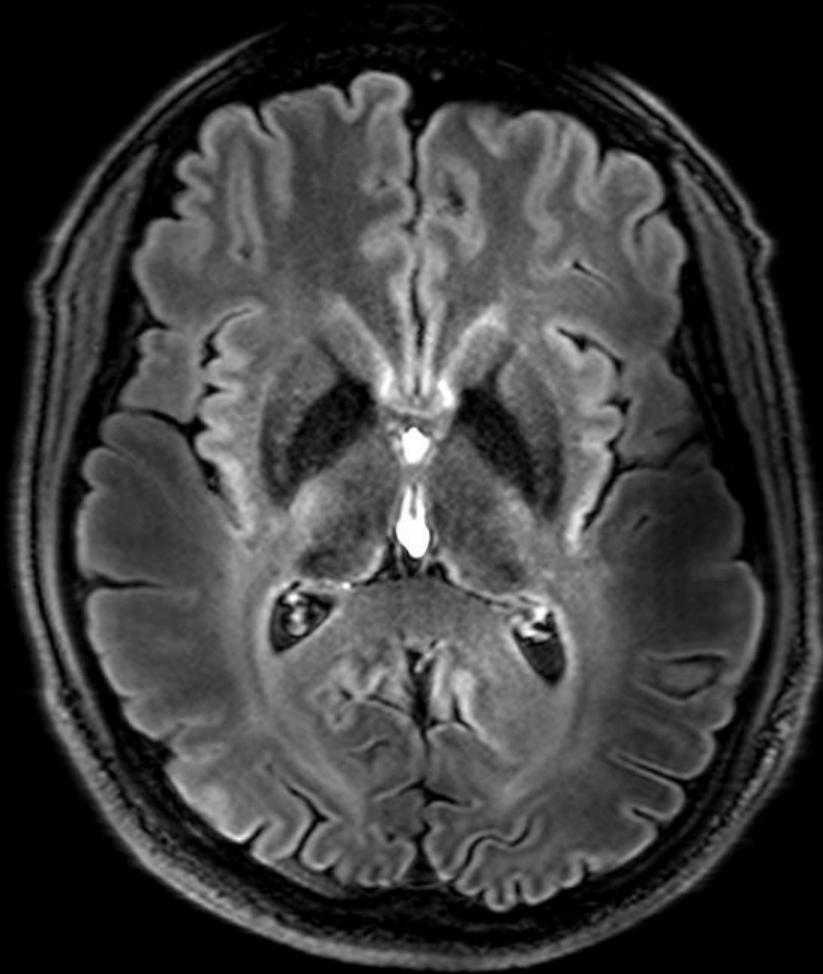
44j (1,5T)



45j (7T)

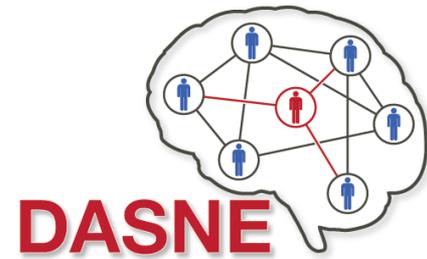


45j (7T)

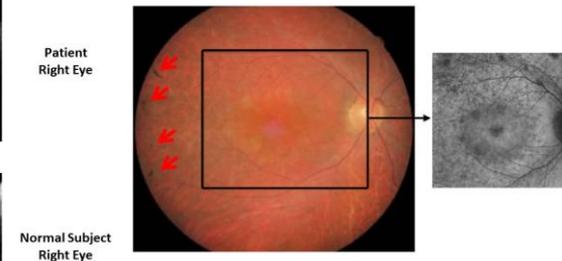
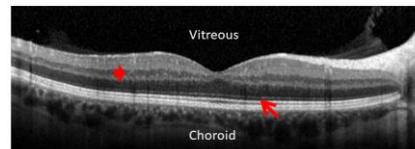
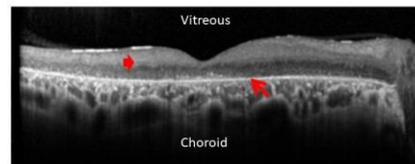
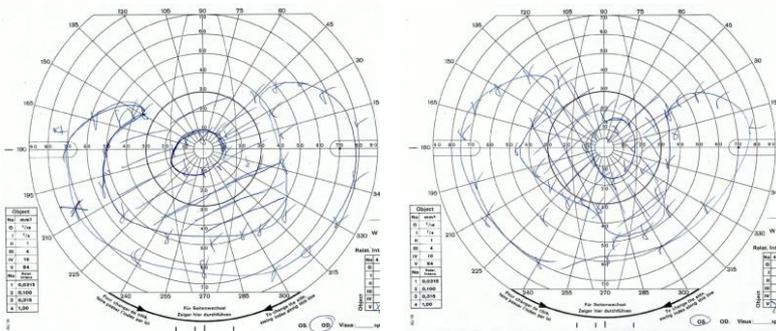


Fall 1

Entscheidende Zusatzbefunde (1)

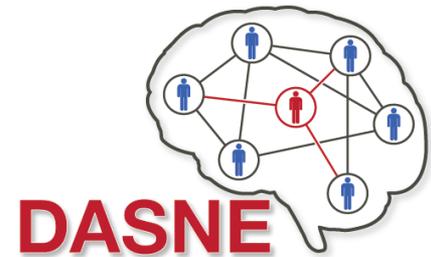


- Normalbefunde in
 - EEG, Neurographien, MEP/SEP Arme und Beine, EMG (einmalig pseudomyoton)
 - Liquoranalyse (inkl. Amyloidmarker, Tau, Phospho-Tau)
 - Neuronale Antikörper (ANA, Anti-Hu, -Ri, ANNA-3, Yo, Tr/DNER, Ma/Ta, GAD65, Amphiphysin, Aquaporin-4, MOG, NMDA-R., AMPA-R., GABA-b-R., LGI1, CASPR2, IgLON5, ZIC4, DPPX, Myelin)
 - Kupfer im 24h-Urin, Coeruloplasmin, Phytansäure, Cholesterin
 - Vitamine B1, B12, E
 - Autonome Testung
- Ophthalmologische Diagnostik:



Fall 1

Differenzialdiagnose



- Ataktisches Syndrom des Erwachsenenalters
 - Erworben: toxisch, immunvermittelt, Vitaminmangel, etc.
 - Sporadisch-degenerativ:
 - MSA-C
 - Sporadische Ataxie unklarer Ätiologie mit Beginn im Erwachsenenalter
 - Hereditäre Ataxien
 - AR: Friedreich-Ataxie, etc.
 - AD: Spinozerebelläre Ataxien (SCA), episodische Ataxien (EA)
 - XR: Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom
- Retinitis pigmentosa
 - Retinale Degeneration aufgrund von genet. Ursache (<50%) oder Spontanmutation
 - > 45 bekannte genet. Ursachen
- Ataxie + Retinitis pigmentosa
 - Ataxie mit primärem Vitamin-E-Mangel (*TTPA*)
 - Abetalipoproteinämie (*MTP*)
 - Mitochondriale Erkrankung (*NARP*, *MT-ATP6*)

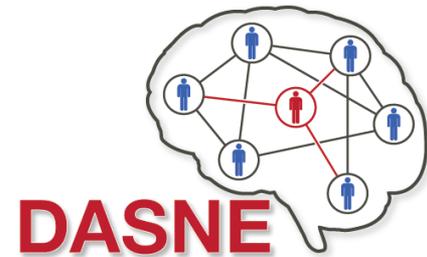
Fall 1

Diskussion der Differenzialdiagnose im Plenum



Fall 1

Genetische Diagnostik



- FXN: regelrechte GAA-Repeatanzahl
- Exom-Sequenzierung Indexpatient:

Untersuchungsergebnis Index:					
Gen (Referenz-Sequenz)	Variante	Status	Erbgang	Klasse	Ergebnis
CTSD (ENST236671.2)	Gen. Variante entfernt	heterozygot	AR	Klasse 4* (wahrscheinlich pathogen)	auffällig
CTSD (ENST236671.2)	Gen. Variante entfernt	heterozygot	AR	Klasse 3* (Variante unklarer Signifikanz)	auffällig

- Testung Anlageträgerschaft Mutter:

Untersuchungsergebnis					
Gen (Referenz-Sequenz)	Variante	Status	Erbgang	Klasse	Ergebnis
CTSD (ENST236671.2)	Gen. Variante entfernt	heterozygot	AR	Klasse 4* (wahrscheinlich pathogen)	Anlageträgerin
CTSD (ENST236671.2)	Gen. Variante entfernt	-	-	-	unauffällig (Wildtyp)

*Klassifikation von Varianten siehe Zusatzinformation S.2

- SCA und Cholestanol (CYP27A1) nicht durchgeführt

Validierung der *CTSD* Missense-Variante



Erkrankung	Enzym	Messung	Quotient	Norm	Quotient
	Aktivität in nmol/h pro mg Protein	Fibroblasten nmol/hxmg	Enzym/ β-Gal [%]	Fibroblasten nmol/hxmg	Enzym/ β-Gal [%]
GM ₁ -Gangliosidose / MPS IVB	β-Galactosidase	498,91	100	130-514	100
Cathepsin D defiziente NCL	Cathepsin D	228,4	46	505-2931	157-910

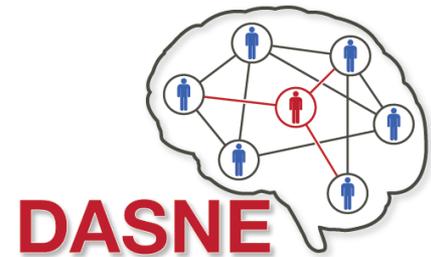
Dr. Matthias Kettwig, Göttingen

Abbildungen entfernt.

<https://doi.org/10.1002/mds.28106>

→ Diagnose einer neuronalen Ceroidlipofuscinose Typ 10 (NCL10)
(ICD-10: E75.4, Orpha 79262, Alpha 119039)

Ausblick für Behandlung / Therapie der NCL10



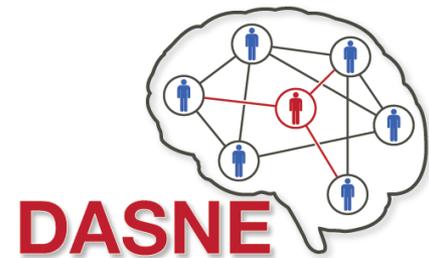
- Kongenitale NCL10 (aufgehobene Enzymaktivität): Mikrozephalie, Spastizität, epileptische Anfälle, Lebenserwartung von wenigen Tagen
- Spät-infantile / juvenile NCL10 (reduzierte Enzymaktivität): Ataxie, Retinitis pigmentosa, Myopathie, kognitives Defizit, Lebenserwartung 30-40 Jahre
- NCL2 (TPP1-assoziiert): Tripeptidyl-Peptidase-1 (Cerliponase-alfa, Brineura®), Anwendung alle 2 Wochen i.c.v., 750.000€/a
- NCL2, NCL5: AAV-Studien laufend
- NCL7 (MFSD8-assoziiert): n-of-1 mit ASO (i6.SA krypt. Splice-Acceptor-Site)
- NCL10 (CTSD-assoziiert): rekombinantes Pro-CTSD (i.c.v., i.vt.) in präklinischer Entwicklung

Abbildungen
entfernt

Zusammenfassung 25.02.2022

Neuronale Ceroidlipofuszinose Typ 10

Präsentation: Martin Regensburger, Erlangen



- 45-jähriger Informatiker (voll berufstätig) mit Nachtblindheit seit Kindheit, Visusverschlechterung seit 32. LJ und Ataxie seit 43. LJ. FamA: leer
- Neurologisch: Zerebelläre Ataxie ohne Neuropathie oder Spastik
Keine Epilepsie, keine Demenz
Ophthalmologisch: Retinitis pigmentosa
MRT: Pancerebelläre Atrophie ohne pontine oder cerebrale Beteiligung, unauffälliges Marklager
- DD: Mitochondrial: NARP, mtATP6, Aconitase-2 aber i.d.R. Neuropathie
 - Vitamin E-Mangel oder Abetalipoproteinämie: auch i.d.R. PNP
 - SCA7 aber i.d.R. zunächst Farbsehstörung und nicht Nachtblindheit + PNP, Spastik, pontine Atrophie + dominanter Erbgang (cave: Antizipation)
 - PNPLA6: Boucher-Neuhäuser Syndrom aber i.d.R. Spastik und/oder Hypogonadismus
- Exom: Biallelische Varianten in CTSD (VUS4 frameshift + VUS3 missense)
In Fibroblasten reduzierte Cathepsin D Expression mit zudem abnormer intrazellulärer Verteilung
- Therapieoptionen für NCL2+5 mit intraventrikulärem Enzymersatz
Für NCL10 rekombinantes Pro-Cathepsin D in präklinischer Entwicklung