



Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen
Virtuelle Fallkonferenz am 24. Februar 2023, Zoom



Chroniken 24.02.2023

Expert*in	Haupt-Schwerpunkte / Spezialexpertise	Ort
Brockmann, Knut	Paroxysmale Störungen, infantile Zerebralparese	Göttingen
Brüggemann, Norbert	Neurogenetik, Dystonien, Parkinson-Syndrome	Lübeck
Bültmann, Eva	Neuroradiologie (Schwerpunkt Kinder)	Hannover
Hempel, Maja	Genetische Syndrome	Heidelberg
Leyboldt, Frank	Neuroimmunologie	Kiel
Münchau, Alexander	Bewegungsstörungen bei Kindern, seltene Syndrome	Lübeck
Prüß, Harald	Neuroimmunologie	Berlin
Schöls, Ludger	Ataxien, HSP, Leukodystrophien	Tübingen
Spielmann, Malte	Genetische Syndrome	Lübeck

Vortragende*r	Ort	Fallsynopse
Malina, Jekaterina	Essen	Gelöster Fall eines jungen Patienten mit Hörminderung seit der Kindheit, die zuerst als Impfreaktion gewertet wurde. Im frühen Erwachsenenalter entwickelte der Patient eine generalisierte Dystonie und einen Aktionstremor.
Butryn, Michaela	Magdeburg	58jährige Patientin mit unklarer Leukencephalopathie, aber besonderem genetischen Twist.
Leyboldt, Frank	Kiel	Autoimmune Polymyoclonussyndrome – eine Fallserie.

→ [Hier](#) Kontakt zu Vortragenden oder Expert*innen aufnehmen
(das DASNE-Team leitet Ihre Anfrage weiter)

Fall 1:

Präsentierende: Malina, Jekaterina (Essen)

Moderator: Münchau, Alexander (Lübeck)

Synopse:

Gelöster Fall eines jungen Patienten mit Hörminderung seit der Kindheit, die zuerst als Impfreaktion gewertet wurde. Im frühen Erwachsenenalter entwickelte der Patient eine generalisierte Dystonie und einen Aktionstremor.

Zusammenfassung durch Moderator:

- **Phänomenologie:** segmentale Dystonie mit assoziiertem Halte- und Aktionstremor bei jungem Erwachsenen mit Hörstörung seit der Kindheit. Zunächst Erörterung, ob isolierte / kombinierte Dystonie, wofür Verteilung sprechen könnte. Allerdings ist Art der Dystonie im Gesicht ungewöhnlich. Da Hörstörung wahrscheinlich im Zusammenhang mit Dystonie steht, Formulierung des Syndroms: **Dystonia deafness syndrome**

- **Ursachen:**
 - Nicht-genetisch:
 - *Perinatale hypoxisch-ischämische Schädigung*
 - *ZNS-Infektionen (z.B. CMV)*
 - *Kernikterus*

 - Genetisch
 - In vielen Fällen unklar
 - *Mohr Tranebjaerg -Syndrom*
 - *VAC45 assoziiertes Syndrom* mit Basalganglien-Läsionen
 - *Mitochondriopathie* – Dystonie + Hörstörung
 - *Niemann-Pick Type C*
 - *Woodhouse-Sakati Syndrom:* rezessive Störung, die durch C2orf37-Mutationen verursacht wird. Multisystem-Beteiligung, Hypogonadismus und Alopezie sind allgemeine Merkmale, während geistige Retardierung, Diabetes, Taubheit und Dystonie vorhanden sein können
 - *Organische Azidurien:* üblicherweise toxische Enzephalopathie mit Beteiligung der Basalganglien, z.B. Methylmalonazidurie oder MEGDEL Syndrom (3-Methylglutaconische Azidurie)
 - *Myoclonus-Dystonie,* die phänotypisch nicht zu dem diskutierten Fall passt (da keine prominenten blitzartigen Myoklonien). Auch hierbei kann es zu einer Kombination von Taubheit und Dystonie kommen, und zwar durch genomische Deletionen auf Chromosom 7, die das SGCE-Gen mit einschließen.
 - *Beta-actin Mutationen:* im Allgemeinen mit dem entwicklungsbedingten Baraitser-Winter Syndrom assoziiert (Entwicklungsstörung, angeborene Ptosis, Hypertelorismus, hochgewölbte Augenbrauen und okuläre Kolobome); Mutationen in diesem Gen können auch mit dem klinischen Erscheinungsbild des Dystonie-Taubheit-Syndroms assoziiert sein

- **Therapieoptionen:**
 - Lokale Btx.-Injektionen
 - Tiefe Hirnstimulation im Globus pallidus internus; diese Behandlung führte im vorliegenden Fall zu einer eindrucksvollen Besserung
- **Diagnose:** X-chromosomal rezessives Mohr-Tranebjaerg Syndrom durch Mutationen im TIMM8A-Gen

Hausaufgaben /Nachlese: keine, gelöster Fall.

Fall 2:

Präsentierender: Butryn, Michaela (Magdeburg)

Moderator: Schöls, Ludger (Tübingen)

Synopse:

58jährige Patientin mit unklarer Leukencephalopathie, aber besonderem genetischen Twist.

Zusammenfassung durch Moderator:

- **Phänomenologie:** (i) rasch progrediente Demenz mit Beginn im 54. Lebensjahr mit Interessenverlust, Antriebslosigkeit, psychomotorischer Verlangsamung und Neugedächtnisstörung, MMST 19 Pkte und EU-Rente mit 57 Jahren (ii) Gangstörung mit Ataxie, Trendelenburg, Sturzangst, Rollator mit 58 Jahren
- **Familienanamnese:** Mutter mit Demenz ab 70.LJ, verstorben mit 74 Jahren nach Schenkelhalsfraktur
Vater 80 Jahre ohne neurologische Erkrankung
Schwester (-9J) gesund
- **Vorerkrankungen:** Adipositas, Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Hyperlipidämie
- **Zusatzuntersuchungen:**
 - Neurometabolik und anti-neuronale Antikörper: Unauffällig
 - Liquor: Inkl. Demenzmarker unauffällig. NfL nicht bestimmt
 - Elektrophysiologie: senso-motorische PNP (diabetogen?)
 - MRT: T2-Signalalterationen im Marklager supratentoriell betont periventrikulär, Auch Balkenläsionsn. Dünner Balken. postischämischer Defekt links zerebellär und a.e. vaskuläre Läsionen pontin. Mesencephal schwächtiger linker Hirnschenkel (Wallersche Degeneration?). Innen betonte Atrophie. Keine DWI-Restriktionen. Kein KM-Enhancement. T2* ohne Blutungen.
WS: zervikal Inhomogenitäten a.e. Artefakt
 - **Genetik:** Nebenbefund: pathogene Variante chr.X: c.2599G>A, p.(Val867Met), damit Androgeninsensivitätssyndrom, Karyotyp XY_. Dies erklärt die ungewollte Kinderlosigkeit der Patientin
 - Exom: CSF1R-Gen, heterozygote VUS
Segregation: Schwester und Vater tragen die Variante ebenfalls und sie ist mehrfach ohne Krankheitsassoziation in genetischen Datenbanken gelistet
 - Nachanalyse (Spielmann): Variante in *DNMT1*
Klare Loss of function (LOF) Variante mit Funktionsverlust, bisher nicht beschrieben

- **Diskussion / Differentialdiagnose:**
 - Hereditäre diffuse Leukencephalopathie mit axonalen Sphäroiden (HDLS):
Pro: Passender Erkrankungsverlauf und passendes MRT mit Balkenbeteiligung, wenn infratentorielle Läsionen vaskulär bedingt sind bei multiplen CVRF.
Contra: Variante 60mal in GnomAD. Asymptomatische Mutationsträger selten (Penetranz 95%)
 - DNMT1: Früh beginnende komplexe Erkrankung mit breitem aber eher wenig passendem Phänotyp (doi.10.1212/NXG.0000000000000456)
Variante ist keine missense in der TS Domäne wie die meisten vorherbeschriebenen Erkrankungsvarianten sondern LOF. Zwei weitere LOF sind aber in ClinVar als pathogen beschrieben
 - CADASIL: Genetik negativ.
 - Cerebrale Amloidangiopathie: Contra: Balkenaffektion, fehlende Mikroblutungen,
 - Fabry: Genetik negativ. Keine Affektion des Pulvinar thalami (nicht obligat)
- **Nachlese/Hausaufgaben:**
 - **Neurofilament light (NFL)** im Liquor (falls noch vorhanden), sonst im Serum (bei CSF1R deutlich erhöht)
 - **Verlaufs-MRT:** mit DWI und suszeptibilitätsgewichteten Aufnahmen
 - **CCT:** Stippchenförmige Verkalkungen typisch für CSF1R?
 - **MRT der Schwester und des Vaters** mit DWI
 - **Segregation** der DNMT1 Variante bei Schwester und Vater

Fall 3:

Präsentierender: Leypoldt, Frank (Kiel)

Moderator: Prüß, Harald (Berlin)

Synopse:

Autoimmune Polymyoclonussyndrome – eine Fallserie.

Zusammenfassung durch Moderator:

- **Phänomenologie:** Patienten zeigen „unwillkürliche Zuckungen“, Brennschmerz der Beine, mild cognitive impairment. Teilweise auch irregulärer Aktionstremor, kein Intentions- o. Ruhetremor, Schaukelbewegungen. Bewegungsstörungen häufig in orthostatischer Abhängigkeit.
- **Relevante Befunde:** Besserung unter IVIG. Alle betroffenen Patienten der Fallserie sind ältere Männer. Betonung der unteren Extremitäten, aber auch Bauchwand.
- **Differentialdiagnosen:** (*) orthostatischer Tremor: Hinweis A. Münchau zu Stethoskop-Untersuchung am Oberschenkel; (*) Lance-Adams-Syndrom: Aktionsmyoklonien post-hypoxisch, v.a. bei pulmonalen Ursachen; (*) MSA: Auftreten von Polyminimyoklonien; (*) LBD: Myoklonien häufig, nicht Stand-/Ganggebunden; (*) CJD: Myoklonien auch akustisch evoziert; (*) POLG-Mutationen: Bauchwandmyoklonien möglich.

- **Therapieoptionen:** unter IVIG klinische Besserung, weitere Immuntherapien
- **Diagnose (bei gelösten Fällen):** CASPR2-Antikörper-assoziierte Bewegungsstörungen. Im Zshg. mit CASPR2-Ak können verschiedene weitere (oft kombinierte) Bewegungsstörungen auftreten, v.a. Ataxie, Myoklonien.
- **Nachlese/Hausaufgaben:** keine, da Fälle gelöst

