



Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen
Virtuelle Fallkonferenz am 26. Januar 2024, Zoom



Chroniken 26.01.2024

Expert*in	Haupt-Schwerpunkte / Spezialexpertise	Ort
Brüggemann, Norbert	Neurogenetik, Dystonien, Parkinson-Syndrome	Lübeck
Bültmann, Eva	Neuroradiologie (Schwerpunkt Kinder)	Hannover
Deschauer, Markus	Myopathien, Mitochondriopathien	München
Dohrn, Maike	Hereditäre Neuropathien, neuropathische Schmerzsyndrome, Motorneuronenerkrankungen	Aachen
Ebrahimi-Fakhari, Darius	Bewegungsstörungen, Neurogenetik, Neurometabolik	Boston
Huppke, Peter	Neurometabolik	Jena
Klopstock, Thomas	Mitochondriopathien	München
Krägeloh-Mann, Ingeborg	Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie	Tübingen
Münchau, Alexander	Bewegungsstörungen bei Kindern, seltene Syndrome, Neuropsychiatrie	Lübeck
Rosewich, Hendrik	Bewegungsstörungen bei Kindern, peroxisomale Erkrankungen	Göttingen
Schöls, Ludger	Ataxien, HSP, Leukodystrophien	Tübingen
Wunderlich, Gilbert	Neuromuskuläre Erkrankungen	Köln

Vortragende*r	Ort	Fallsynopse
Leonie Becker	Lübeck	12 Jahre alter Junge mit bisher ungeklärter Relaxationsstörung der Muskulatur und motorischer Entwicklungsverzögerung.
Virginia Maltese	Würzburg	Fraglich neurodegeneratives generalisiertes Dystonie-Parkinson Syndrom mit kognitiven Einschränkungen in einer Mehrgenerationen Familie.
Nicole Wolf	Amsterdam	Versorgung und Therapie von Patienten mit Metachromatischer Leukodystrophie.

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

Fall 1:

Präsentierende: Becker, Leonie (Lübeck)

Moderator: Wunderlich, Gilbert (Köln)

Synopse:

12 Jahre alter Junge mit bisher ungeklärter Relaxationsstörung der Muskulatur und motorischer Entwicklungsverzögerung.

Zusammenfassung durch Moderator:

- **Phänomenologie:** Zwölfjähriger Junge mit im wesentlichen verzögerter motorischer Entwicklung (im ersten Lebensjahr zeitweise inspiratorischer Stridor, Trinkschwäche sowie Schielen/Nystagmus). Im Verlauf normalisiert, im Vordergrund steht ein Steifigkeitsgefühl der Muskulatur, Schwierigkeiten mit schnellen Bewegungen (Laufen nicht möglich), Muskelverspannung nach Bewegung (z.B. Hand-/Kieferöffnung dann erschwert, z.T. auch Atmung betroffen), Obstipationsneigung
- **Klinischer Befund:** Proximale Beinpareesen (Kraftgrad MRC 4, auch Trendelenburg beidseits angedeutet positiv), Relaxationstörung der Muskulatur (sowohl Gesicht als auch Hände betroffen, bei repetitiven Bewegungen zunehmend), Gehen möglich, Laufen deutlich erschwert; ansonsten unauffälliger neurologischer Befund bis auf etwas beeinträchtigte Feinmotorik.
- **Relevante Befunde:** Labor unauffällig (CK allenfalls grenzwertig, maximal 206 U/l), EMG unauffällig, insbesondere kein Nachweis myotoner Entladungen (bei Raumtemperatur durchgeführt, keine Bewegungsprovokation). Kraniales MRT unauffällig, LWS-MRT zusätzlicher LWK6 mit Bogenschlussstörung, augenärztlich, kardiologisch unauffälliger Befund. EEG mit ETPs (Kampfanfälle sind nie aufgetreten).
Genetik: Repeatanalyse *FMR1*, *FXN*, *DMPK*, *CNBP* unauffällig, ebenso Trio-Exom.
- **Differentialdiagnosen:** Myotonien (dystroph/nicht dystroph), Paramyotonie, Neuromyotonie, Rippling Muscle Disease. Alle insgesamt unwahrscheinlich angesichts der Phänomenologie, des EMG- bzw. des genetischen Befundes. Brody-Myopathie („Myotonie ohne Myotonie“): würde prinzipiell die Phänomenologie gut erklären, in der genetischen Diagnostik konnten aber keine pathogenen Varianten im *ATP2A1*-Gen nachgewiesen werden.
- **Nachlese/Hausaufgaben:** Elektromyographie nach Kälteprovokation, ferner von durch vorherige Anspannung noch kontrahierten bzw. nicht relaxierten Muskeln (zum Nachweis von „silent contractions“).
Muskelbiopsie (insbesondere zur Bestimmung der Ca²⁺-ATPase des sarkoplasmatischen Reticulums (*SERCA1*): immunhistochemisch, Western Blot und (am wichtigsten!) Enzymaktivität).
Falls auffällig, nochmalige Analyse des *ATP2A1*-Gens.
Falls unauffällig, erneutes Nachdenken!

Fall 2:

Präsentierender: Maltese, Virginia (Würzburg)

Moderator: Brüggemann, Norbert (Lübeck)

Synopse:

Fraglich neurodegeneratives generalisiertes Dystonie-Parkinson Syndrom mit kognitiven Einschränkungen in einer Mehrgenerationen Familie.

Zusammenfassung durch Moderator:

Phänomenologie:

- 51-jährige Indexpatientin mit Erkrankungsbeginn im Alter von ca. 10 Jahren mit a.e. choreatischer Bewegungsstörung und Entwicklung zu einem Dystonie-Parkinsonsyndrom im Verlauf, zusätzlich Verdacht auf kognitive Beeinträchtigung
- Mit Mitte 40 Tiefenhirnstimulation des Globus pallidus internus ohne klinisch relevantes Ansprechen
- Bruder und Sohn mit ähnlicher Symptomatik, Sohn in milderer Ausprägung

Relevante Befunde:

- DaT-Scan 11/2013: nicht eindeutig pathologisch
- Exomsequenzierung 2015: Varianten unklarer Signifikanz in ATP7B, ANO3, HEPACAM, SMPD1, PARK7 (DJ1)
- Trio-Exomsequenzierung 2023: segregierende und kürzlich publizierte ANO3-Variante (siehe Exom 2015)

Differentialdiagnosen:

- Genetische kombinierte Dystonie vs. genetisches Parkinsonsyndrom: bei genetischem PS auch frühes Erkrankungsalter und oft dystone Zeichen, aber Datscan o.b. und wenig Ansprechen auf Levodopa und THS, DJ1 (s.oben) rezessiver Erbgang
- ATP1A3-Mutation (Rapid-onset Dystonia-Parkinsonism): Phänotyp kann passen, auch kein Ansprechen auf THS, aber meist rascher Beginn
- Parkinsonismus als Nebenwirkung der THS: wurde ausgeschlossen, mehrtätige Pausierung ohne Verbesserung des PS, aber auch keine Zunahme der Dystonie

Therapieoptionen:

- In dieser Familie kein relevantes Ansprechen auf Levodopa, antidystone Medikation und THS, aber angesichts der geringen Fallzahlen bei ANO3 keine voreiligen Schlüsse
- Kein pathophysiologisch basierter Ansatz

Diagnose:

- ANO3-assoziiertes Dystonie-Parkinsonsyndrom

Kontext/ Handlungsempfehlung:

- Bei in der Kindheit beginnenden hyperkinetischen Bewegungsstörungen oft initial Chorea und später Übergang in Dystonie und andere Bewegungsstörungen
- ANO3 ursprünglich in Zshg. mit isolierter kraniozervikaler Dystonie, jetzt breiter werdendes Spektrum: Dystonie mit Tremor oder Myoklonien, weitere Familie mit Dystonie-Parkinson-Syndrom
- Intrafamiliäre Variabilität



- Bei suggestiver Familienanamnese und initial negativem genetischem Befund Wiederholung (oder Reanalyse) der genetischen Testung nach einigen Jahren empfehlenswert

Nachlese/Hausaufgaben:

- Keine

Fall 3:

Präsentierende: Wolf, Nicole (Amsterdam)

Moderator: Schöls, Ludger (Tübingen)

Synopsis:

Versorgung und Therapie von Patienten mit Metachromatischer Leukodystrophie.

