

# Monatsschrift Kinderheilkunde

Zeitschrift für Kinder- und Jugendmedizin

Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Organ der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

## Elektronischer Sonderdruck für C. Finetti

Ein Service von Springer Medizin

Monatsschr Kinderheilkd 2011 · 159:1071–1075 · DOI 10.1007/s00112-011-2497-0

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der  
privaten Homepage und Institutssite des Autors

C. Finetti · N. Utz · S. Krüger · T. Rosenbaum

## Bewegungsstörung, Mikrozephalie und Myelinisierungsverzögerung

**Redaktion**

L. Weber, München

## Bewegungsstörung, Mikrozephalie und Myelinisierungsverzögerung

**Anamnese**

Wir berichten über einen 3 1/2 Monate alten weiblichen Säugling mit unauffälliger Schwangerschafts- und Geburtsanamnese. Die Pränataluntersuchungen inklusive Sonographien waren unauffällig. Das Kind kam in der 40. Schwangerschaftswoche (SSW) durch primäre Sectio zur Welt, die Apgar-Werte betragen 10/10, der Nabelschnur-pH 7,38, das Geburtsgewicht 4130 g und der Kopfumfang 35,5 cm (75. Perzentile). Das postnatal durchgeführte Neugeborenencreening war ohne pathologischen Befund.

Es folgte eine gute postnatale Adaptation.

Im Alter von 4 bis 6 Wochen fiel auf, dass das Kind sich häufig überstreckte, Schreiattacken hatte und nicht konstant fixierte. Zusätzlich wurde bei der U<sub>4</sub> eine Mikrozephalie mit einem Kopfumfang von 37,5 cm (<3. Perzentile) festgestellt. Bislang waren 2-malig eine komplikationslose 6-Fach-Impfung, zusätzlich 2-mal eine Rotavirusschluckimpfung durchgeführt worden.

Die Eltern sind nicht miteinander verwandt. Die Mutter ist 35 Jahre alt, es handelte sich um die 2. Gravida, 2. Para, die 10-jährige Tochter aus erster Ehe ist gesund, die Familienanamnese ist leer.

**Klinik**

Das Kind wirkte in der Untersuchungssituation unruhig, es fiel eine Mikrozephalie auf (▣ Abb. 1). Die Fontanelle war klein, offen und im Niveau, die Schädelnähte waren nicht verschlossen. Der Muskel-

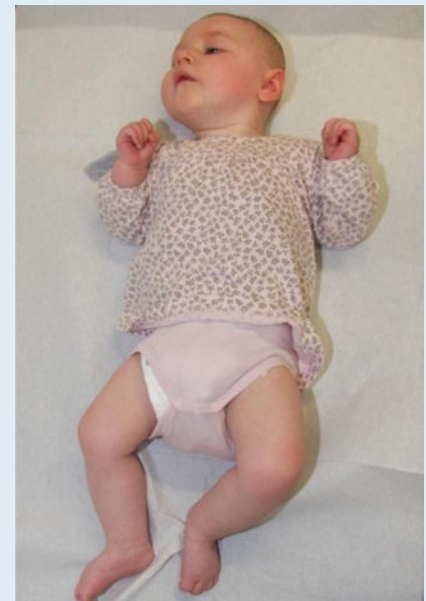
tonus an den oberen und unteren Extremitäten war erhöht, z. T. war in Rückenlage ein Übergang in eine opisthotone Körperhaltung zu beobachten. Die Daumen waren beidseits eingeschlagen, die Hände zur Faust geschlossen. Es ließen sich lebhafte Muskeleigenreflexe auslösen. Es bestand ein spontaner Moro-Reflex. Das Kind fixierte nicht, es bestanden kein Nystagmus und keine Augenmuskelparesen. Der Mund stand offen, es zeigten sich keine Schluckbeschwerden. Eine Kontaktaufnahme oder Interaktion waren nicht möglich, es konnte kein Lächeln des Kindes hervorgerufen werden. Das Kind schrie immer wieder schrill auf und versteifte sich. Das Gewicht betrug 6100 g (zwischen 50. und 75. Perzentile), die Länge 62 cm (zwischen 50. und 75. Perzentile), der Kopfumfang 37,5 cm (<3. Perzentile).

**Diagnostik**

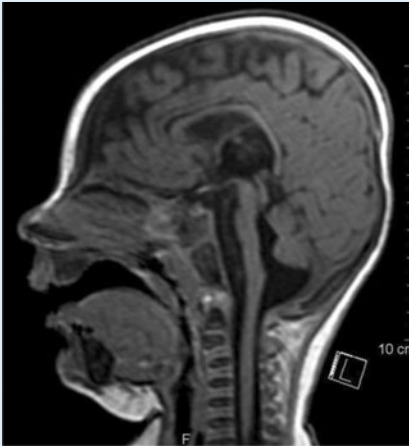
**Laborbefunde.** Laktat, Ketone, Glukose, Ammoniak, Acylkarnitine, Aminosäuren, VLCA („very long chain fatty acid“), Phytansäure, Transferriniselektrofokussierung bei Verdacht auf CDG-Syndrom (CDG: „congenital disorder of glycolisation“) im Serum, organische Säuren im Urin und CMV-DNA (Zytomegalievirus-DNA) im Urin waren ohne pathologischen Befund.

**Enzephalographie.** Das Wach- und Schlaf-EEG (EEG: Elektroenzephalogramm) sowie die transfontanelläre Sonographie (Acuson Sequoia™ 512, Linarschallkopf 8 MHz, Sektorschallkopf 8 MHz) des Schädels erbrachten ebenfalls keinen pathologischen Befund.

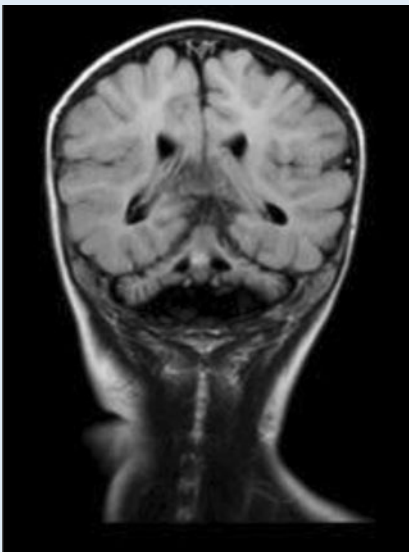
**Magnetresonanztomographie.** In der Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels (1,5 T MAGNETOM Sonata®, Siemens, Erlangen) zeigten sich eine ausgeprägte Hypoplasie der Kleinhirnhemisphären bei leichter Hypoplasie des Unterwurms, ein sehr schmaler Pons mit fehlender Zunahme der Dicke im Vergleich zur Medulla oblongata und eine reguläre Ausbildung der hinteren Schädelgrube (▣ Abb. 2, 3). Zusätzlich wurde eine Myelinisierungsverzögerung nachgewiesen (▣ Abb. 4).



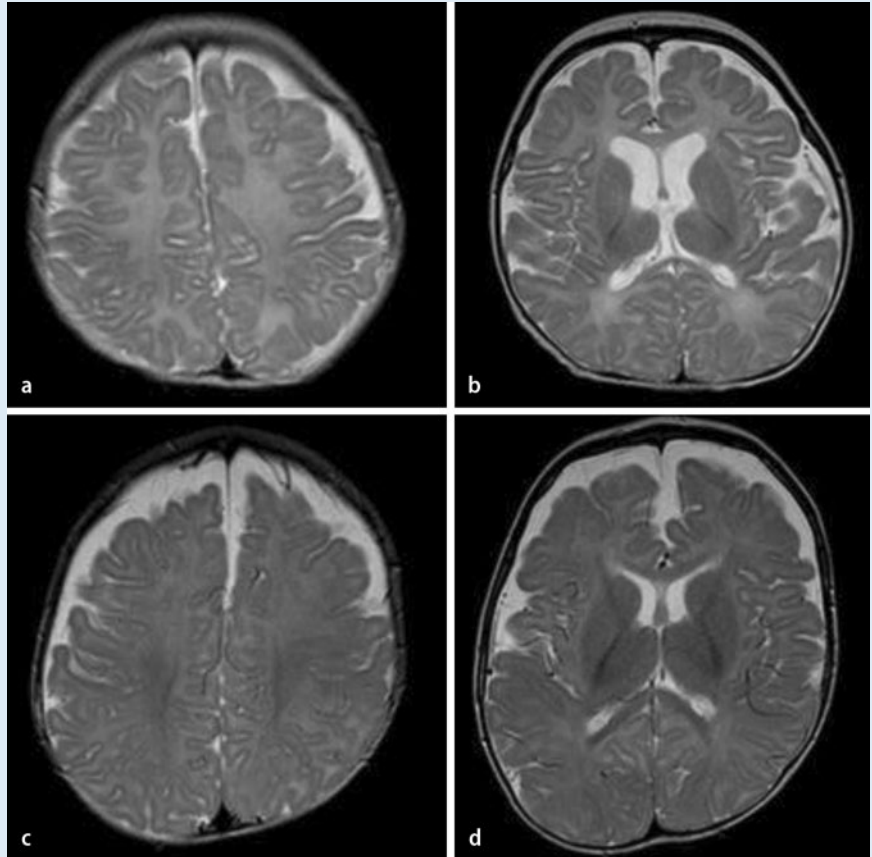
**Abb. 1** ▲ Patientin im Alter von 6 Monaten, Kopfumfang 38,5 cm (<3. Perzentile), keine motorische Entwicklung, beginnende Schluckstörung, gesteigerter Muskeltonus, kein visuelles Fixieren



**Abb. 2** ▲ Sagittale T1w (T1: Längsrelaxationszeit, w: Wichtung) MP-RAGE („magnetization prepared rapid acquisition gradient echo“), GE [GE: Gradientenecho, TR („repetition time“) 1620 s/TE („echo delay time“) 3,93 s; Flipwinkel 15°, Schichtdicke 1,5 mm]



**Abb. 3** ▲ Koronare FLAIR („fluid attenuated inversion recovery“, TR 8800 s/TE 116 s, Schichtdicke 4 mm)



**Abb. 4** ▲ Transversale T2w (T2: Querrelaxationszeit), SE (SE: Spinecho; TR 4260 s/TE 95 s, Schichtdicke 4 mm), **a, b** deutliche Myelinisierungsverzögerung, keine signifikante Signalabsenkung im Bereich des Spleniums und des subkortikalen parazentralen Marklagers, lediglich Teile des hinteren Kapselschenkels myelinisiert (entspricht Myelinisierungsbefund zum Zeitpunkt der Geburt), prominente äußere Liquorräume, **c, d** Referenzuntersuchung eines 5 Monate alten Säuglings: beginnende Myelinisierung des parazentralen Marklagers, deutliche Signalabsenkung im Bereich des Spleniums als Ausdruck der Myelinisierung dieses Balkensegments, progrediente Myelinisierung der Capsula interna, nebenbefundlich leicht erweiterte äußere Liquorräume

Ihre Diagnose? ▶

Hier steht eine Anzeige.



## ► Diagnose: Pontozerebelläre Hypoplasie Typ 2 (PCH2)

**Molekulargenetik.** Aufgrund des klinischen Bildes eines jungen Säuglings mit einer sekundären Mikrozephalie, schwerer Entwicklungsverzögerung mit Bewegungsstörung und dem oben angeführten MRT-Befund wurde die Verdachtsdiagnose einer PCH2 gestellt.

Die molekulargenetische Untersuchung konnte diese Verdachtsdiagnose durch den Nachweis der homozygoten Mutation c.919G→T, p.Ala307Ser, im Exon 8 des *TSEN54*-Gens („tRNA splicing endonuclease 54 homolog“; **Abb. 5**) auf Chromosom 17q25.1 bestätigen.

### Pontozerebelläre Hypoplasie Typ 2

Bei der PCH2 handelt es sich um eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine progressive, sekundäre Mikrozephalie mit Bewegungsstörungen des extrapyramidalen Systems mit Dyskinesien und Chorea sowie einer deutlichen Entwicklungsstörung charakterisiert ist. Zusätzlich können Epilepsien, Schluckstörungen mit Fütterungsschwierigkeiten, Schlafstörungen mit Unruhe, Muskelhypertonie, gastroösophagealer Reflux sowie zentrales Fieber vorkommen. Das Krankheitsbild wurde 1993 von Bart [1] erstmalig beschrieben. 2007 wurde das *TSEN54*-Gen auf Chromosom 17q25.1 identifiziert. Mutationen in diesem verursachen eine PCH2 [4].

Bei der PCH2 stehen klinisch die schwere Entwicklungsstörung und die Bewegungsstörung im Vordergrund. Kinder mit PCH2 zeigen von Geburt an auffällig

viele unwillkürliche Bewegungen mit Hyperkinesien, Dystonien und choreatischen Bewegungen sowie Athetosen. Zusätzlich besteht ein gesteigerter Muskeltonus mit Neigung zur Spastik. Der Kopfumfang ist bei der Geburt meist normal, es entwickelt sich eine progrediente sekundäre Mikrozephalie [7]. Kinder mit PCH2 zeigen kaum eine kognitive oder motorische Entwicklung, häufig kein sicheres Fixieren mit den Augen und kein sicheres Ergreifen eines Gegenstands. Die Kommunikation mit diesen Kindern ist schwierig, nicht selten kommt es zu einer Interaktionsstörung aufgrund deren mangelnden Kommunikation mit der Bezugsperson. In den ersten Lebensmonaten, bereits von Geburt an, können Schluck- und Fütterungsstörungen auftreten, da die Mund- und Schluckmotorik in der Koordination gestört sind, sodass oft die Notwendigkeit zur Sondenernährung, anfangs über eine Magensonde, später über eine PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) besteht. Die Aspirationsgefahr im Rahmen der Schluckstörung ist besonders hoch. Es kann zu einer symptomatischen Epilepsie kommen, welche nicht selten therapierefraktär ist [7]. Charakteristische MRT-Veränderungen umfassen die Hypoplasie des Zerebellums und des Pons, eine Vergrößerung der zerebromedullären Zisterne und des 4. Ventrikels, eine milde Atrophie der supratentoriellen grauen Substanz sowie Zeichen einer Myelinisierungsstörung der weißen Substanz [8].

Die Lebenserwartung ist deutlich herabgesetzt, sie variiert bei Kindern mit PCH2 zwischen 1 und 22 Jahren [2]. Die

Prognose ist abhängig von den Komplikationen z. B. der Epilepsie, Pneumonien oder anderen therapieschwierigen Infektionen. Auch Todesfälle während zentraler Fieberschübe sind bekannt.

Eine molekulargenetische Pränatal- (PND) bzw. Präimplantationsdiagnostik (PID) im Rahmen einer humangenetischen Beratung sind möglich, wenn die Mutation (bzw. Mutationen) beider Eltern bekannt ist (sind). Die pränatale Ultraschalluntersuchung ist zur Diagnosestellung einer PCH2 nicht geeignet [5].

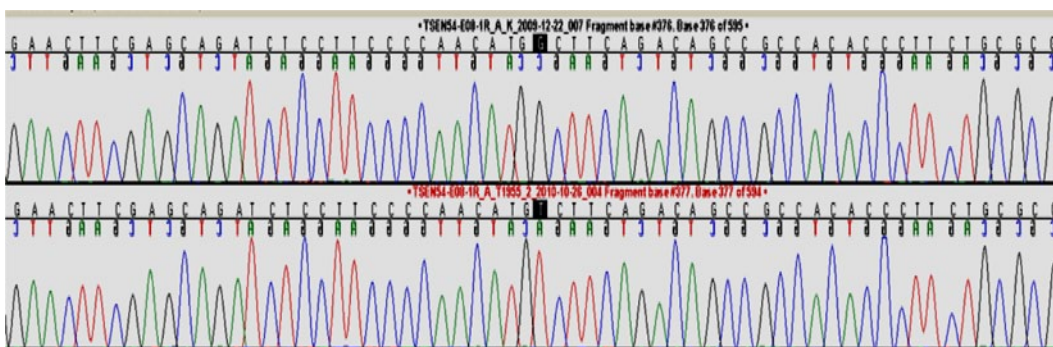
### Differenzialdiagnosen

Die MRT-Veränderungen mit Hypoplasie des Zerebellums und des Pons sind pathognomonisch für die pontozerebelläre Hypoplasie. Nach dem klinischen Bild werden verschiedene Typen unterschieden (**Tab. 1**).

Eine Hypoplasie des Zerebellums und des Pons können auch bei extremen Frühgeborenen [6] sowie bei CDG („congenital disorders of glycosylation“) oder mitochondrialen Erkrankungen gefunden werden [7].

### Fazit für die Praxis

**Eine sekundäre Mikrozephalie bedarf immer einer diagnostischen Abklärung. Obligatorischer Bestandteil derselben ist die Durchführung eines Schädel-MRT, auch wenn die transfontanelläre Sonographie unauffällig ist, welche bei dieser Fragestellung nicht ausreichend ist. Es sollte immer die hintere Schädelgrube über die Fontanelle bzw. retro-/präaurikulär mit niederfrequenten Schallköpfen eingesehen werden. Bei der PCH2 zeigt das Schädel-MRT charakteristische Veränderungen und ist diagnostisch weg-**



**Abb. 5** ◀ Elektropherogramm eines Abschnitts von Exon 8 des *TSEN54*-Gens, markierte Base Nukleotidposition c.919, oben gesunde Kontrollperson, homozygotes Vorliegen des Wildtyps Guanin/Guanin (G/G), unten Patientin, an markierter Nukleotidposition homozygote Mutation c.919G→T, p.Ala307Ser

**Tab. 1** Pontozerebelläre Hypoplasietypen

PCH-Typen (Synonym)	OMIN	Pathologie	Klinik	Gene	Chromosom
PCH1 („ponto-cerebellar hypoplasia with infantile spinal muscular atrophy/with anterior horn cell disease“)	602168	PCH mit Aussparung der Vermix Degeneration der Vorderhornzellen im Rückenmark	Neugeborenenanfälle Primäre Mikrozephalie Ausgeprägte Hypotonie Früher Tod	<i>VRK1</i>	14q32
PCH2 („pontocerebellar hypoplasia with progressive cerebral atrophy/Volandam neurodegenerative disease“)	277470	PCH mit Aussparung der Vermix Fehlen der kreuzenden pontinen Faserbündel	Pyramidale/extrapyramidale Bewegungsstörung Schluckstörung Sekundäre Mikrozephalie	<i>TSEN2</i> <i>TSEN34</i> <i>TSEN54</i>	17q25.1
PCH3 („cerebellar atrophy with progressive microcephaly“)	608027	Hypoplasie beider Kleinhirnhemisphären und Vermix ohne progressive Enzephalopathie	Muskuläre Hypotonie Hyperreflexie Mikrozephalie Epilepsie Optikusatrophy		7q11–21
PCH4 („fatal infantile encephalopathy with olivopontocerebellar hypoplasia“)	225753	PCH mit Aussparung der Vermix Hypoplasie der Olive	Polyhydramnion Gelenkkontrakturen Früher Tod	<i>TSEN54</i>	17q25.1
PCH5 („fetal-onset olivopontocerebellar hypoplasia“)	610204	Vermixhypoplasie > Kleinhirnhypoplasie	Fetale Anfälle Intrauteriner oder postnataler Tod	Unbekannt	
PCH6 („fatal infantile encephalopathy with mitochondrial respiratory chain defects“)	611523	Hypoplasie beider Kleinhirnhemisphären und Vermix Progressive Leukodystrophie	Respiratorische Probleme Hypotonie Schwere Hirnatrophie Fütterungsprobleme	<i>RARS2</i>	6q16.1

OMIN „online Mendelian inheritance in man“, PCH pontozerebelläre Hypoplasie, *RARS2* „arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial“, *TSEN2* „tRNA splicing endonuclease 2 homolog“, *TSEN34* „tRNA splicing endonuclease 34 homolog“, *TSEN54* „tRNA splicing endonuclease 54 homolog“, *VRK1* „vaccinia-related kinase 1“

weisend. Molekulargenetisch kann dann eine PCH2 bewiesen werden. Diese sollte in der Differenzialdiagnose von Säuglingen mit sekundärer Mikrozephalie, psychomotorischer Retardierung und Bewegungsstörungen immer mit berücksichtigt werden. Die Eltern der erkrankten Patienten müssen frühzeitig über die infauste Prognose informiert werden und sollten über das 25%ige Wiederholungsrisiko für weitere Kinder möglichst im Rahmen einer genetischen Beratung aufgeklärt werden.

### Korrespondenzadresse

Dr. C. Finetti



Abteilung Neuropädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Duisburg  
Zu den Rehwiesen 9,  
47055 Duisburg  
finetti@klinikum-duisburg.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Barth PG (1993) Pontocerebellar hypoplasias: an overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. *Brain Dev* 15:411–422
- Barth PG, Aronica E, Vries L de et al (2007) Pontocerebellar hypoplasia type 2: a neuropathological update. *Acta Neuropathol* 114(4):373–386
- Boltshauser E (2004) Cerebellum – small brain but large confusion: a review of selected cerebellar malformations and disruptions. *Am J Med Genet A* 126A(4):376–385
- Budde BS, Namavar Y, Barth PG et al (2008) tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nat Genet* 40:1113–1118
- Graham JM, Spencer AH, Grinberg I et al (2010) Molecular and neuroimaging findings in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH2): is prenatal diagnosis possible? *Am J Med Genet A* 152A(9):2268–2276
- Messerschmidt A, Brugger P, Boltshauser E et al (2005) Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity. *Am J Neuroradiol* 26:1659–1667
- Steinlin M, Klein A, Haas-Lude K et al (2007) Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 11(3):146–152
- Uhl M, Pawlik H, Laubenberger J et al (1998) MR findings in pontocerebellar hypoplasia. *Pediatr Radiol* 28(7):547–551

Monatsschr Kinderheilkd 2011 · 159:1071–1075  
DOI 10.1007/s00112-011-2497-0  
© Springer-Verlag 2011

### C. Finetti · N. Utz · S. Krüger · T. Rosenbaum Bewegungsstörung, Mikrozephalie und Myelinisierungsverzögerung

#### Zusammenfassung

Die pontozerebelläre Hypoplasie (PCH) Typ 2 ist eine seltene autosomal-rezessive Erkrankung, radiologisch charakterisiert durch eine zerebelläre und pontine Hypoplasie, welche sich klinisch in der frühen Säuglingszeit mit einer Entwicklungsretardierung, pyramidalen/extrapyrmidalen Bewegungsstörungen sowie einer progressiven sekundären Mikrozephalie manifestiert. Wir berichten über ein 3 1/2 Monate altes Mädchen, bei dem die Diagnose PCH2 aufgrund der Klinik und den charakteristischen MRT-Veränderungen gestellt und molekulargenetisch gesichert wurde.

#### Schlüsselwörter

Pontozerebelläre Hypoplasie Typ 2 · Mikrozephalie · Bewegungsstörungen · Bildgebung · *TSEN54*

### Movement disorders, microcephaly and myelination delays

#### Abstract

Pontocerebellar hypoplasia (PCH) type 2 is a rare autosomal recessive disorder, neuro-radiologically characterized by a combination of cerebellar and pontine hypoplasia. Clinically it results in early retardation of psychomotor development, secondary progressive microcephaly and movement disorders. This article reports about a 3 1/2-month-old patient in whom clinical and magnetic resonance imaging findings were indicative of PCH type 2 which was later confirmed by molecular genetic analyses.

#### Keywords

Pontocerebellar hypoplasia type 2 · Microcephaly · Movement disorders · Imaging · *TSEN54*