

6/2020 Dezember

C 14117

päid

Praktische Pädiatrie



omnimed
www.omnimedonline.de

Patientinnen mit Zehenspitzenengang und heterozygoter Mutation im NDRG1-Gen: Zwei Fallbeschreibungen

David Pomarino, Johanna R. Thren

Summary

In case 1 we describe a patient who was presented with an extreme tiptoe walking since the beginning of the walk. As part of the diagnostic clarification, a genetic test was carried out on suspected hereditary motor sensitive neuropathy, which revealed a mutation in the NDRG1 gene, with the rare variant c.1022G>A; p.Arg341His (»minor allele frequency« < 0.01 %), which has an unclear significance. The known phenotype for the OMIM reference number is Charcot-Marie-Tooth disease type 4D. Apart from the tiptoe walking, no neurological limitations were noted. The severity of the tiptoe walking led to unsuccessful conservative treatment and made surgical intervention necessary.

We also describe a second patient, without any relation to patient 1, who was presented at the age of nine years with a tiptoe walk which had been present since the age of 3. The genetic diagnosis revealed a heterozygous mutation in the NDRG1 gene. The variant c.1053_1082del and NM_001135242.1 p.Thr 360_Gly369del heterogenous, with a »minor allele frequency« of 0.13 % was detected, with an in silico prediction for a pathogenic variant and unclear significance. The known phenotype was also Charcot-Marie-Tooth disease type 4D, but neither patient had a known hereditary neuropathy. The form of tiptoe walking for Patient II was milder and could be treated conservatively.

Based on these two findings, we conclude that the two variants in the NDRG1 gene probably play a causal

role for the tiptoe walking in our two patients, which does not cause CMT4D disease, but is a genetic cause for tiptoe walking.

Keywords

Tiptoe walking, mutation, NDRG1 gene.

Zusammenfassung

In Fall 1 beschreiben wir eine Patientin, welche mit einem extremen Zehenspitzenengang seit Laufbeginn vorgestellt wurde. Im Rahmen der diagnostischen Abklärung wurde ein genetischer Test auf Verdacht einer hereditären motorisch-sensiblen Neuropathie durchgeführt, der eine Mutation im NDRG1-Gen ergab, mit der seltenen Variante c.1022G>A; p.Arg341His (»minor allele frequency« < 0,01 %), welche eine unklare Signifikanz hat. Der bekannte Phänotyp für die OMIM Referenznummer ist Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 4D. Neben dem Zehenspitzenengang (ZSG) waren keinerlei neurologische Einschränkungen auffällig. Die Schwere des ZSG führte zu einer erfolglosen konservativen Behandlung und machte einen operativen Eingriff notwendig.

Wir beschreiben außerdem eine zweite Patientin, ohne Verwandtschaft zu Patientin 1, welche mit einem seit dem 3. Lebensjahr bestehenden Zehenspitzenengang im Alter von neun Jahren vorgestellt wurde. Die genetische Diagnostik ergab eine heterozygote Mutation im NDRG1-Gen. Die Variante c.1053_1082del und NM_001135242.1 p.Thr360_Gly369del heterogen, mit einer »minor allele frequency« von 0,13 % wurde nachgewiesen, mit einer In-silico-Vorhersage für eine pathoge-

ne Variante und unklarer Signifikanz. Der bekannte Phänotyp war ebenfalls Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 4D (CMT4D), aber bei keiner der beiden Patientinnen konnte eine bekannte hereditäre Neuropathie nachgewiesen werden. Die Form des ZSG bei Patientin II war milder und konnte konservativ behandelt werden.

Aufgrund der beiden Befunde schließen wir, dass die beiden Varianten im NDRG1-Gen eine wahrscheinlich ursächliche Rolle für den ZSG bei unseren beiden Patientinnen spielen, welche keine CMT4D-Erkrankung hervorruft, aber eine genetische Ursache für den Zehenspitzenengang darstellt.

Schlüsselwörter

Zehenspitzenengang, Mutation, NDRG1-Gen.

Hintergrund

Der Begriff Zehenspitzenengang (ZSG) beschreibt eine pathologische Gangstörung, die dadurch charakterisiert ist, dass Patienten zu einem Großteil der Zeit auf dem Vorfuß laufen, dabei bleibt der gesunde Abrollvorgang über die Ferse aus (12). In der Differenzialdiagnostik müssen neurologische oder orthopädische Begleiterkrankungen als ursächlich ausgeschlossen werden, um eine sinnvolle Behandlung zu ermöglichen. Wenn bei den Patienten keine klinische Ursache für den Zehenspitzenengang festgestellt werden kann, wird dieser oft als »idiopathischer Zehenspitzenengang« beschrieben. Die Bezeichnung ist fehlleitend, da sie zu der falschen Annahme verleiten kann, dass der »idiopathische Zehenspitzenengang« kein medizinisches Problem darstellt und von selbst wieder verschwindet.

Neueste Forschungserkenntnisse liefern Evidenz gegen diese Hypothese, da man bei Zehenspitzengängern ohne neurologische oder orthopädische Erkrankung durch genetische Testung ursächliche Mutationen für die Ganganomalie gefunden hat (11).

Dieser Artikel beschreibt zwei nicht verwandte Patientinnen, welche beide einen ausgeprägten, behandlungsbedürftigen Zehenspitzenengang und eine Mutation im NDRG1-Gen aufweisen. Die relevanten Details der klinischen Befunde und die Ergebnisse der genetischen Testung werden im Folgenden beschrieben.

Patientin 1

Fallbeschreibung

Die weibliche Patientin kam im Alter von zwei Jahren zur Behandlung eines schweren Zehenspitzenengangs in die Praxis. Die Anamnese ergab, dass die Patientin als zweites Kind der Familie geboren worden war, wobei im Rahmen der ersten Schwangerschaft eine leichte Thrombose bestand, welche mit der Gabe von Heparin behandelt wurde. Die Patientin begann mit 18 Monaten erstmals sicher zu laufen, wobei seit Beginn ein extremer Zehenspitzenengang, teilweise mit Laufen auf der Oberseite der Zehen bestand. Es zeigte sich ein früh beginnender Spitzfuß mit hohem Kontrakturrisiko und es lag eine deutliche Mehrbeschwellung am Vorfuß vor. Die Patientin hatte eine sonst unauffällige Entwicklung sowie einen gesunden Ernährungszustand. Die Eltern der Patientin sind nicht konsanguin.

Der körperlich-neurologische Befund ergab einen schweren beidseitigen Zehenspitzenengang mit Spitzfuß, beidseitig deutlich erhöhtem Wadenmuskeltonus und einer Beweglichkeit des oberen Sprunggelenks nach der Neutral-Null-Methode von 0/0/40 Grad rechts und 0/10/40 links in Kniebeugung und -streckung. Das Gangbild war flott und es bestand nie Fersenkontakt, stattdessen lief die Patientin teilweise

auf der Oberseite der Zehen. Es bestanden keine Auffälligkeiten an den oberen Extremitäten. Wirbelsäule, Hüfte und Kniegelenke waren ebenfalls unauffällig. Die Achillessehnen der Patientin waren beidseitig verkürzt und es fand sich ein positives V-Zeichen. Die Muskeleigenreflexe waren normal auslösbar, es bestand kein positives Babinski-Zeichen und die Reflexzonen waren unauffällig. Die genetische Testung auf eine mögliche hereditäre motorisch-sensible Neuropathie als Ursache des Zehenspitzenengangs ergab eine Veränderung im NDRG1-Gen mit der heterozygoten Variante c.1022G>A; p.Arg341His. Die »minor allele frequency« war mit < 0,01 % vergleichsweise selten und die Mutation wurde aufgrund niedriger Bekanntheit mit unklarer Signifikanz für die Ganganomalie beschrieben. Die Variante wird autosomal rezessiv vererbt.

Bei NDRG1 handelt es sich um ein Gen welches in Verbindung mit einer hereditär sensomotorischen Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 4D (CMT4D) bekannt ist (8). Die Erkrankung wird durch Muskelschwäche, Atrophie, motorische Schwierigkeiten, Sinnesbeeinträchtigung, Fußdeformitäten, und einer verbreiteten Entwicklung von Taubheit in der dritten Lebensdekade charakterisiert (3). Die Symptome beginnen in der ersten Lebensdekade mit einer Gangstörung und werden durch skeletale Deformitäten der Füße verstärkt, der Laufbeginn ist oft verspätet (4, 6). Des Weiteren beschreiben *Okamoto et al.* verspätete motorische Meilensteine, einen instabilen Gang sowie einen Pes cavus, Hammerzehen und Klauenhände (9). Die Funktion des NDRG1-Gens wird als wachstumsrelevant beschrieben, wobei es möglicherweise als Signalprotein bei der Zelltrennung funktioniert und eine Rolle im peripheren Nervensystem spielt (2).

Therapie

Nachdem eine Behandlung mit einer Hochdosis Botulinumtoxin, Pyramiden einlagen und Nachtlagerungsschienen erfolglos blieb und Krankengymnastik

keine Verbesserung erzielte, wurde die Patientin zur operativen Behandlung eines hochgradigen Zehenspitzenengangs stationär aufgenommen. Im Alter von drei Jahren wurde ein operativer Eingriff nach *Ulzibat* durchgeführt und die Patientin anschließend beidseitig mit einem Unterschenkelgips versorgt. Der postoperative Entlastungsprozess wurde planmäßig begonnen.

Patientin 2

Fallbeschreibung

Die Patientin kam im Alter von neun Jahren erstmals zur Behandlung eines Zehenspitzenengangs in die Praxis. Die Anamnese ergab, dass sie in der 41. Schwangerschaftswoche ohne Komplikationen als zweites Kind nicht konsanguiner Eltern geboren worden war. Das Geburtsgewicht lag bei 3.450 g und die Patientin war zum Zeitpunkt der Geburt 50 cm groß. Die frühe Kindheit verlief komplikationslos und das Kind begann erstmals im Alter von 12 Monaten zu laufen. Seit dem dritten Lebensjahr geht es zu einem Großteil der Zeit auf Zehenspitzen. Das Kind sei seit seinem zweiten Lebensjahr trocken und habe keinerlei Schmerzen, aber zeige Erschöpfung nach längerem Laufen. Es bestanden keine Entwicklungsverzögerungen und keine weiteren bekannten Erkrankungen.

Der klinisch-neurologische Befund Zehenspitzenengang mit genetischer Ursache wurde von der Praxis für Ganganomalien erhoben, nachdem die Patientin beim Orthopäden, Kinderarzt, Chirurgen und Neurologen vorgestellt worden war und 24 erfolglose Sitzungen Physiotherapie abgeschlossen hatte. Beidseitig zeigte sich eine Spitzferse, ein Hohlfuß und ein verbreiteter Vorfuß, sowie ein positives V-Zeichen. Die Patientin äußerte keine Schmerzen als Resultat der Ganganomalie und es bestanden keine Auffälligkeiten an den oberen Extremitäten. In der Lendenwirbelsäule war eine Hyperlordose von 40 Grad festzustellen, ein Einbeinstand war beidseitig für eine Sekunde mög-

lich. Der Beweglichkeitsstest für das obere Sprunggelenk mit der Neutralnullmethode stellte eine Beweglichkeit von 0/0/50 Grad rechts und 0/0/50 Grad links in Dorsalextension sowie 5/0/50 Grad links und 5/0/50 Grad rechts in Plantarflexion fest. Es bestanden keine weiteren Auffälligkeiten.

Die genetische Testung fand eine Mutation im NDRG1-Gen mit der heterozygoten Variante c.1053_1082del und NM_001135242.1 p.Thr360_Gly369del heterogen und einer Seltenheit von MAF 0,13 % (»minor allele frequency«). Die In-silico-Vorhersage lautete pathogen. Die Mutation wird autosomal rezessiv vererbt.

Therapie

Die Patientin wurde mit Erfolg mit Pyramideneinlagen und Nachtlagerungsorthesen zur Immobilisation behandelt.

Fazit

Zusammenfassend beschreibt dieser Artikel erstmalig eine Verbindung zwischen einem ausgeprägten Zehenspitzenzengang ohne bestehende CMT4D-Erkrankung und einer Mutation im NDRG1-Gen bei zwei Patientinnen. Die Annahme liegt also nahe, dass beide Patientinnen einen Zehenspitzenzengang mit genetischer Ursache haben. Die Diagnose wurde mit Hilfe genetischer Testung gestellt und liefert eine Erklärung für den schweren Zehenspitzenzengang aufgrund der Fußdeformität, insbesondere bei Patientin 1, deren Zehenspitzenzengang operativ behandelt werden musste.

Interessenkonflikt

Herr Pomarino ist Inhaber einer Praxis für Ganganomalien und Entwickler einer Behandlungsmethode für ZSG.

Literatur

1. Ionasescu VV, Kimura J, Searby CC, Smith WL Jr, Ross MA, Ionasescu R (1996): A Dejerine-Sottas neuropathy family with a gene mapped on chromosome 8. *Muscle Nerve* 19 (3), 319–323

2. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, de Jonge R, Blechschmidt K, Angelicheva D, Chandler D, Worsley P, Rosenthal A, King RH, Thomas PK (2000): N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 67 (1), 47–58
3. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A, Angelicheva D, King RH, Ishpekova B, Honeyman K, Calafell F, Shmarov A, Petrova J, Turnev I, Hristova A, Moskov M, Stancheva S, Petkova I, Bittles AH, Georgieva V, Middleton L, Thomas PK (1996): Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 14 (2), 214–217
4. Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I, Petrova J, Hristova A, Ishpekova B, Petkova I, Shmarov A, Stancheva S, Middleton L, Merlini L, Trogu A, Muddle JR, King RH, Thomas PK (1998): Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies: clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 121 (Pt 3), 399–408
5. King RH, Tournev I, Colomer J, Merlini L, Kalaydjieva L, Thomas PK (1999): Ultrastructural changes in peripheral nerve in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Neuropathol Appl Neurobiol* 25 (4), 306–312
6. Merlini L, Villanova M, Sabatelli P, Trogu A, Malandrini A, Yanakiev P, Maraldi NM, Kalaydjieva L (1998): Hereditary motor and sensory neuropathy Lom type in an Italian Gypsy family. *Neuromuscul Disord* 8 (3–4), 182–185
7. Navarro C, Teijeira S (2003): Neuromuscular disorders in the Gypsy ethnic group: a short review. *Acta Myol* 22, 11–14
8. National Center for Biotechnology Information (2020): ClinVar; [VCV000639524.7]. www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000639524.7. Abgerufen 28.06.2020
9. Okamoto Y, Goksungur MT, Pehlivan D, Beck CR, Gonzaga-Jauregui C, Muzny DM, Atik MM, Carvalho CMB, Matur Z, Bayraktar S, Boone PM, Akyuz K, Gibbs RA, Battaloglu E, Parman Y, Lupski JR (2014): Exonic duplication CNV of NDRG1 associated with autosomal-recessive HMSN-Lom/CMT4D. *Genet Med* 16 (5), 386–394
10. Pomarino D, Ramirez Llamas J, Martin S, Pomarino A (2017): Literature Review of Idiopathic Toe Walking – Etiology, Prevalence, Classification and Treatment. *Foot and Ankle Specialist* 10 (4), 337–347
11. Pomarino D, Thren A, Morigeau S, Thren J (2018) The Genetic Causes of Toe Walking in Children. *Genet Mol Biol Res Vol 2* (2:9), 1–5
12. Ruzbarsky JJ, Scher D, Dodwell E (2016): Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr* 28 (1), 40–46
13. Wilmott RW (2010): Toe Walking. *Journal of Pediatrics* 3, 157

Anschrift für die Verfasser:

David Pomarino

*Praxis für Ganganomalien
Rahlstedter Bahnhofstraße 9
22143 Hamburg
E-Mail info@ptz-pomarino.de*