

5/2021 Oktober

C 14117

päid

Praktische Pädiatrie



omnimed
www.omnimedonline.de

Der Zehenspitzenengang als erstes Symptom einer spinocerebellären Ataxie 13

David Pomarino¹,
Johanna Ronja Thren^{1,2},
Anneke Thren³, Kevin Rostasy⁴,
Jan Schoenfeldt⁵

Summary

The article at hand describes a four-year-old patient who initially presented with the symptoms of toe walking. As part of the diagnostic process the patient was genetically tested to find the cause of the gait anomaly.

The genetic test found a mutation in the KCNC3-gene. The variant c.1268 G>A; p.Arg423His was found in a heterozygotic state. This variant is frequently described as a cause for spinocerebellar ataxia type 13 (SCA13) in the literature.

Apart from toe walking as the most pronounced symptom the patient displayed an instable gait with frequent falls and delayed speech development.

The genetic test to determine the cause of the gait anomaly successfully diagnosed the patient with a previously undiscovered SCA13 and subsequently enabled the recommendation of personalised further treatment.

Keywords

Toe walking, gait anomaly, spinocerebellar ataxia type 13.

Zusammenfassung

Der vorliegende Artikel beschreibt einen vierjährigen Patienten, der einen auffälligen Zehenspitzenengang mit ungeklärter Ursache zeigte. Dieser wurde im Rahmen der Diagnostik genetisch getestet, um eine mögliche Ursache für die Ganganomalie zu ermitteln.

Durch den Test wurde eine Mutation auf dem KCNC3-Gen gefunden. Die Variante c.1268G>A; p.Arg423His wurde im heterozygoten Zustand nachgewiesen. Diese Variante wird in der Literatur oft als eine Ursache einer spinocerebellären Ataxie vom Typ 13 (SCA13) beschrieben.

Neben dem Zehenspitzenengang als Hauptsymptom waren ein instabiles Gangbild und eine verzögerte Sprachentwicklung als Auffälligkeiten bemerkt worden.

Die genetische Testung, die die Ursache der Ganganomalie klären sollte, führte zu der erfolgreichen Diagnose einer bisher unbemerkten SCA13 und führte dazu, dass in der Folge eine geeignete Vorgehensweise zur weiteren Behandlung und eine Prognose besprochen werden konnten.

Schlüsselwörter

Zehenspitzenengang, Ganganomalie, spinocerebelläre Ataxie Typ 13.

Hintergrund

Der Begriff »Zehenspitzenengang« beschreibt eine charakteristische Ganganomalie, bei welcher der Patient zu einem Großteil der Zeit auf dem Vorfuß läuft. Der Zehenspitzenengang kann neurologische oder orthopädische Ur-

sachen haben und tritt oft als Begleitsymptom einer bestehenden Erkrankung auf (1). Daher sind die richtige Wahl der Behandlung und ein sorgfältiger Diagnoseprozess sehr wichtig.

Wenn bei der Anamnese keine alternative Ursache für die Ganganomalie gefunden werden kann, wird das Gangverhalten üblicherweise als »idiopathischer/habituellder Zehenspitzenengang« beschrieben. Diese Bezeichnung ist fehlleitend, da die neueste Forschung die Vermutung nahelegt, dass bisher nicht bekannte genetische Mutationen eine Ursache der Symptome des Zehenspitzenengangs darstellen könnten, sofern sich keine andere klinische Ursache im Rahmen der Anamnese und weiteren orthopädischen oder neurologischen Untersuchung finden lässt (2).

Dieser Artikel beschreibt erstmals einen Fall einer Mutation auf dem KCNC3-Gen im Zusammenhang mit einem Zehenspitzenengang. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der genetischen Testung werden in den folgenden Absätzen genauer beschrieben.

Fallbeschreibung

Der männliche Patient wurde in der Praxis für Ganganomalien im Alter von vier Jahren vorgestellt, nachdem dies durch einen behandelnden Kinderarzt empfohlen worden war. Der Patient war zuvor durch einen Physiotherapeuten behandelt worden, als Teil einer integrierten Betreuung im Kindergarten. Die Anamnese ergab, dass der Patient in der 40. Schwangerschaftswoche geboren worden war, nachdem es zu einer Infektion mit B-Streptokokken gekommen war. Das

¹ Praxis für Ganganomalien, Hamburg

² Universität von Durham, England

³ Kinder- und Neuroorthopädische Abteilung, Krankenhaus Annastift, Hannover

⁴ Lehrstuhl für Pädiatrie der Universität Witten/Herdecke, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln

⁵ Institut für Kinderneurologie, Hamburg



Abb.: Typischer Hohlfuß/Spitzfuß bei Zehenspitzengang

Geburtsgewicht lag bei 3.680 g und der Patient war zum Zeitpunkt der Geburt 49 cm groß.

Der Patient entwickelte im Kindesalter eine Pneumonie und musste mit Antibiotika und einer Maskenbeatmung im Krankenhaus behandelt werden. Nach erfolgreicher Behandlung wurde der Patient in gutem gesundheitlichem Zustand entlassen.

Der Patient machte seine ersten Schritte im Alter von 11 Monaten. Seit Laufbeginn zeigte der Patient ein instabiles Gangbild und fiel oft hin, außerdem war er nach 30 Minuten Laufen sehr erschöpft. Es gab keine Anzeichen einer Muskelschwäche oder Epilepsie. In den folgenden Jahren verschlimmerte sich der Zehenspitzengang. Es gab keine bekannten chronischen oder neurologischen gesundheitlichen Probleme oder Ganganomalien in der Familie.

Die Eltern des Patienten sind nicht miteinander verwandt.

Der neurologisch-motokopische Bericht erfolgte nach einer Untersuchung im Alter von vier Jahren und attestierte ein ataktisches Gangverhalten mit einem bilateralen Zehenspitzengang, einem verbreiterten Vorfuß, einem bilateralen Spitzfuß und einem beidseitigen Hohlfuß. Der Patient beklagte als Folge des abnormalen Gangverhaltens keine Schmerzen. Des Weiteren hatte er eine Hyperlordose von 40 Grad. Die Beweglichkeit des oberen Sprunggelenks wurde mit der Neutral-Null-Methode erfasst und ergab 5–0–50 Grad in Streckung und 10–0–50 Grad in Beugung.

Die Positionen der Hüfte und der Wirbelsäule waren gerade. Die propriozeptiven Reflexe wurden erfolgreich auf beiden Seiten ausgelöst, es wurde keine Verbreiterung der Reflexzonen festgestellt und das Babinski-Zeichen war negativ. Es konnte keine Beeinträchtigung der kranialen Nervenregion gefunden werden, es lagen weder eine Dysarthrie noch Auffälligkeiten in den Augenbewegungen vor.

Ein »Magnetic Resonance Imaging« (MRI)-Scan enthüllte eine deutliche Verschmälerung der zerebellären Gyri und der korrespondierenden Sulci als Zeichen einer zerebellären Ataxie. Es wurden keine sonstigen strukturellen Auffälligkeiten gefunden.

Die genetische Panel-Diagnostik stellte eine Mutation auf dem KCNC3-Gen fest und fand die heterozygote Variante c.1268G>A; p.Arg423His. Die genetische Veränderung wurde als wahrscheinliche Ursache der vorliegenden SCA13 beschrieben (3). Die Variante wurde in diversen Publikationen im Zusammenhang mit einem deutlichen Verlust der Aktivität im spannungsabhängigen Kaliumkanal (engl. »potassium channel«) beschrieben.

Die SCA13 wird autosomal-dominant vererbt und hat eine charakteristische langsame Progression, das Manifesta-

tionsalter ist unterschiedlich und kann bereits in der frühen Kindheit oder auch erst im späten Erwachsenenalter liegen (4–7). Die klinische Variante wurde bei keinem der Elternteile des Patienten gefunden.

Behandlung

Die therapeutische Behandlung inkludierte die Vorstellung bei einem Neuropädiater. Die Ganganomalie wurde mithilfe von Nachtlagerungsschienen und personalisierter Pyramideinlagen durchgeführt, um ein verbessertes Gangbild und eine Verminderung des Zehenspitzengangs zu erreichen.

Nach der Behandlung konnte eine deutliche Verbesserung der Ganganomalie festgestellt werden, der Patient ging laut Aussage der Eltern nur noch selten auf dem Vorfuß – meist beim Barfußlaufen.

Der Patient konnte im Alter von fünf Jahren ohne Unterstützung laufen, hatte aber Schwierigkeiten mit einer koordinativen Schwäche und fiel häufig hin. Seine maximale Ausdauer beim Gehen längerer Strecken war deutlich reduziert und er beklagte – aufgrund der Ataxie – Zittern und Erschöpfung nach längerem Laufen. Daher wurde die Benutzung eines Rollstuhls empfohlen, um das Tragen des Patienten auf längeren Spaziergängen vermeiden zu können. Außerdem wurde die Benutzung eines Therapiefahrrads vorgeschlagen.

Es wurde empfohlen, dass die Nachtlagerungsschienen weiterhin getragen werden und im Rahmen der Therapie wurde das Tragen von Schaleneinlagen während des Tages verschrieben. Zusätzlich wurde das Fortsetzen der physiotherapeutischen Betreuung empfohlen.

Fazit

Der vorliegende Artikel beschreibt erstmals einen Patienten, bei dem der Zehenspitzengang als Leitsymptom ei-

ner spinocerebellären Ataxie Typ 13 aufgrund einer Mutation auf dem KCNC3-Gen vorliegt. Die Diagnose wurde mithilfe genetischer Testung gesichert.

Die schnelle Diagnose der Ataxie war therapierelevant, da ein früher Beginn geeigneter Behandlungen die Ausprägung der Symptome reduzieren kann.

Interessenkonflikte

Herr Pomarino ist der Inhaber einer Praxis für die Behandlung des Zehenspitzengangs und hat sein eigenes Behandlungskonzept entwickelt. Dabei ist der vorliegende Artikel aber nicht zur Empfehlung einer bestimmten Behandlung gedacht, sondern soll den Zehenspitzengang als mögliches Symptom einer SCA13 bei Kindern mit der oben beschriebenen Mutation auf dem KCNC3-Gen hervorheben.

Danksagung

Wir bedanken uns bei dem Patienten und seiner Familie für Ihre Zustimmung zu der Publikation dieses Artikels, nachdem sie über die Verwendung ihrer Daten und den Umfang der Publikation in Kenntnis gesetzt worden sind.

Literatur

1. Ruzbarsky JJ, Scher D, Dodwell E (2016): Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Current Opinion in Pediatrics* 28 (1), 40–46
2. Pomarino D, Thren A, Morigeau S, Thren J (2018): The Genetic Causes of Toe Walking in Children. *Genetics and Molecular Biology Research* 2 (2:9), 1–5
3. Khare S, Nick JA, Zhang Y, Galeano K, Butler B, Khoshbouei H, Rayaprolu S, Hathorn T, Ranum LPW, Smithson L, Golde TE, Paucar M, Morse R, Raff M, Simon J, Nordenskjöld M, Wirdefeldt K, Rincon-Limas DE, Lewis J, Kaczmarek LK, Fernandez-Funez P, Nick HS, Waters MF (2017): A KCNC3 mutation causes a neurodevelopmental, non-progressive SCA13 subtype associated with dominant negative effects and aberrant EGFR trafficking. *PLoS One* 12 (5), e0173565
4. Figueroa KP, Waters MF, Garibyan V, Bird TD, Gomez CM, Ranum LP, Minassian NA, Papazian DM, Pulst SM (2011): Frequency of KCNC3 DNA variants as causes of spinocerebellar ataxia 13 (SCA13). *PLoS One* 6 (3), e17811

5. Hershenson J, Haworth A, Houlden H (2012): The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. *Hum Mutat* 33 (9), 1324–1332
6. Matilla-Dueñas A, Ashizawa T, Brice A, Magri S, McFarland KN, Pandolfo M, Pulst SM, Riess O, Rubinsztein DC, Schmidt J, Schmidt T, Scoles DR, Stevanin G, Taroni F, Underwood BR, Sánchez I. Consensus paper: pathological mechanisms underlying neurodegeneration in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 13 (2), 269–302
7. Figueroa KP, Minassian NA, Stevanin G, Waters M, Garibyan V, Forlani S, Strzelczyk A, Bürk K, Brice A, Dürr A, Papazian DM, Pulst SM (2010): KCNC3: phenotype, mutations, channel biophysics – a study of 260 familial ataxia patients. *Hum Mutat* 31 (2), 191–196
8. Subramony SH, Advincula J, Perlman S, Rosales RL, Lee LV, Ashizawa T, Waters MF (2013): Comprehensive phenotype of the p.Arg420His allelic form of spinocerebellar ataxia type 13. *Cerebellum* 12 (6), 932–936

Anschrift für die Verfasser:

Johanna Ronja Thren
Praxis für Ganganomalien
Rahlstedter Bahnhofstraße 9
22143 Hamburg
E-Mail [johanna.thren@](mailto:johanna.thren@ptz-pomarino.de)
ptz-pomarino.de