

5/2020 Oktober

C 14117

päid

Praktische Pädiatrie



Fallbeschreibung – genetische Mutation auf dem CREBBP-Gen mit Symptom Zehenspitzenengang

David Pomarino, Anneke Thren,
Johanna Ronja Thren, Kevin Rostásy

Summary

Here we describe a nine-year-old patient with a refractory walk on toe tip and a heterozygous mutation on the CREBBP gene. The change c.5600G>A; p.Arg 1867Gln was detected in the heterozygous state and is located on exon 30–31. Mutations in this gene in the position described are primarily associated with the Rubinstein-Taybi syndrome and, among other things, with the Menke-Hennekam syndrome, which is associated with a conspicuous language development that was also present in our patient.

In contrast to the cases of patients with Menke-Hennekam syndrome described in the literature, the main symptom in our patient was the walk on tip-toe.

Keywords

Tiptoe walking, mutation, CREBBP gene.

Zusammenfassung

Hier beschreiben wir eine neunjährige Patientin mit einem therapierefraktären Zehenspitzenengang und einer heterozygoten Mutation auf dem CREBBP-Gen. Die Veränderung c.5600G>A; p.Arg1867Gln wurde im heterozygoten Zustand nachgewiesen und befindet sich auf dem Exon 30–31. Mutationen in diesem Gen in der beschriebenen Position sind vor allem mit dem Rubinstein-Taybi-Syndrom und unter anderem mit dem Menke-Hennekam-Syndrom assoziiert, welches mit einer auf-

fälligen Sprachentwicklung einhergeht, die auch bei unserer Patientin vorlag.

Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Fällen von Patienten mit Menke-Hennekam-Syndrom war allerdings das Hauptsymptom bei unserer Patientin der Zehenspitzenengang.

Schlüsselwörter

Zehenspitzenengang, Mutation, CREBBP-Gen.

Einleitung

Der Zehenspitzenengang (ZSG) bei Kindern ist ein charakteristisches Gangbild, bei dem die Patienten zu mehr als 50 % der Zeit auf dem Vorfuß laufen. Der Vorfußgang kann verschiedene neurologische und orthopädische Ursachen haben und ist häufig auch mit anderen Erkrankungen assoziiert (7).

Neben der professionellen Behandlung der Patienten ist daher eine detaillierte diagnostische Abklärung erforderlich. Im Falle einer unauffälligen Befunderhebung wird der ZSG beim Patienten meist als idiopathischer Zehenspitzenengang beschrieben. Diese Bezeichnung ist fehlleitend, da neueste Publikationen zu dieser Thematik nahelegen, dass bisher unbekannte genetische Mutationen in Abwesenheit einer Neuropathie zum Symptom ZSG führen können (8).

Der vorliegende Artikel beschreibt den Fall einer bisher im Zusammenhang mit ZSG unbekanntem Mutation auf dem CREBBP-Gen, welche als Folge der genetischen Untersuchung mit dem Symptom ZSG in Verbindung gebracht werden konnte. Der umfangreiche klinische Befund und die Ergebnis-

se der genetischen Untersuchung werden im Folgenden beschrieben.

Kasuistik

Allgemeines

Die Patientin war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung neun Jahre alt und lief fast ausschließlich auf dem Vorfuß. Sie war zuvor zur Behandlung beim Orthopäden und Kinderarzt vorgestellt worden – ohne Behandlungserfolg. Die Patientin wurde in der 40. Schwangerschaftswoche ohne Komplikationen aus Beckenlage geboren und die frühe Kindheit verlief ohne Auffälligkeiten. Die Patientin lernte im Alter von 12 Monaten Laufen und der ZSG trat erstmalig nach 18 Monaten auf. Da die Patientin fast ausschließlich auf dem Vorfuß ging, begannen erste Behandlungsversuche kurz nach erstmaligem Auftreten des auffälligen Gangbilds. Es gab keine bekannte Familiengeschichte von ZSG und keine genetischen Auffälligkeiten bei beiden Elternteilen.

Untersuchungsbefund

Bei der Untersuchung wurden neben dem ZSG nur geringe Auffälligkeiten festgestellt. Die Patientin war schnell ermüdbar, hatte Probleme in der Sprachentwicklung, und eine Enuresis nocturna.

In der vegetativen Funktionsdiagnostik (Drehtest und Stehtest nach Pomarino) kam es zu einer Verstärkung des vorfußbetonten Gangbilds. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung war der Einbeinstand sowie der Fersengang für die Patientin unmöglich. Des Weiteren war die Hornhaut an beiden Fersen der Patientin abwesend. Das Gangbild war verlangsamt.

Die Patientin hatte eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule von 40 Grad. Beide Füße ließen einen verbreiterten Vorfuß, einen Hohlfuß sowie einen Hallux vagus erkennen und das V-Zeichen war an beiden unteren Extremitäten positiv. Die oberen Extremitäten und der Thorax zeigten keine Auffälligkeiten.

Die Muskeleigenreflexe der Patientin an Achillessehne und Plantarsehne waren unauffällig. Das Elektromyogramm der unteren Extremitäten (Nervus medianus, Nervus peroneus und Nervus suralis) war normal. Die Untersuchung der Hüfte zeigte keine Auffälligkeiten und es wurden keine muskulären Atrophien festgestellt. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lauteten die Werte für den Neutral-Null-Test im oberen Sprunggelenk bei Dorsalextension 0–0–50 beidseitig und bei Plantarflexion 0–5–50 beidseitig, die Nullstellung wurde also in der Plantarflexion nicht erreicht.

Die genetische Testung der Patientin zum Ausschluss einer möglichen Neuropathie oder einer alternativen genetischen Ursache führte zu der Identifikation einer Mutation im CREBBP-Gen. Die Testung identifizierte eine De-novo-Veränderung auf c.5600G>A, p.Arg1867Gln auf dem CREBBP-Gen, mit autosomal dominantem Erbgang, der mit großer Wahrscheinlichkeit zur syndromalen Erkrankung der Patientin führte. Die Veränderung wurde im Bereich des Mutationshotspots für das Menke-Hennekam-Syndrom gefunden, welcher sich ebenfalls in der Exonregion 30–31 befindet (2). Formalgenetisch kann jede Variante der genetischen Mutation mit 50 % Wahrscheinlichkeit weitervererbt werden.

Die Literatur nennt Schwierigkeiten bei der Sprachentwicklung und Lernschwierigkeiten sowie Gangprobleme als charakteristische Merkmale des Menke-Hennekam-Syndroms, welche auch bei unserer Patientin gefunden werden konnten. Nach Urteil der Autoren ist das Syndrom noch nicht zuvor mit Leitsymptom ZSG in der Literatur beschrieben worden (2, 3, 4, 5, 6).

Therapie

Die ärztliche Versorgung beinhaltete die Vorstellung bei der Ergotherapie, Logopädie und Physiotherapie. Die Behandlung der Patientin mit Nachtlagerungsschienen resultierte in einer zeitweisen Verbesserung des Gangbilds, verschlechterte sich im Wachstum aber wieder. Weitere Behandlungserfolge konnten mit Pyramideneinlagen nach *Pomarino* erzielt werden. Die weitere Therapie wird von dem zukünftigen Behandlungsverlauf und der Wachstumsentwicklung der Patientin abhängig gemacht. Bei guter Compliance der Patientin ist das Behandlungsziel eine Reduktion des ZSG, wobei die Prognose von mehreren Faktoren abhängig ist.

Fazit

Der vorliegende Artikel beschreibt erstmalig eine Patientin, bei welcher der ZSG als Leitsymptom höchstwahrscheinlich aus einer De-novo-Veränderung auf dem CREBBP-Gen resultiert, die sich im Exon-Bereich des Menke-Hennekam Syndroms befindet. Die Patientin hat also trotz Abwesenheit einer neurologischen oder orthopädischen Ursache für den ZSG keinen idiopathischen ZSG, sondern einen ZSG mit genetischer Ursache.

Interessenkonflikt

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

Literatur

1. Ruzbarsky JJ, Scher D, Dodwell E (2016): Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr* 28 (1), 40–46
2. Banka S, Sayer R, Breen C, Barton S, Pavaine J, Sheppard SE, Bedoukian E, Skraban C, Cudapah VA, Clayton-Smith J (2019): Genotype-phenotype specificity in Menke-Hennekam syndrome caused by missense variants in exon 30 or 31 of CREBBP. *Am J Med Genet A* 179 (6), 1058–1062

3. Angius A, Uva P, Oppo M, Persico I, Onano S, Olla S, Pes V, Perria C, Cuccuru G, Atzeni R, Serra G, Cucca F, Sotgiu S, Hennekam RC, Crisponi L (2019): Confirmation of a new phenotype in an individual with a variant in the last part of exon 30 of CREBBP. *Am J Med Genet A* 179 (4), 634–638
4. Larizza L, Finelli P (2019): Developmental disorders with intellectual disability driven by chromatin dysregulation: Clinical overlaps and molecular mechanisms. *Clin Genet* 95 (2), 231–240
5. Menke LA, Gardeitchik T, Hammond P, Heimdal KR, Houge G, Hufnagel SB, Ji J, Johansson S, Kant SG, Kinning E, Leon EL, Newbury-Ecob R, Paolacci S, Pfundt R, Raggie NK, Rinne T, Ruivenkamp C, Saitta SC, Sun Y, Tartaglia M, Terhal PA, van Essen AJ, Vigeland MD, Xiao B, Hennekam RC (2018): Further delineation of an entity caused by CREBBP and EP300 mutations but not resembling Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 176 (4), 862–876
6. Menke LA, van Belzen MJ, Alders M, Cristofoli F, Ehmke N, Fergelot P, Foster A, Gerkes EH, Hoffer MJ, Horn D, Kant SG, Lacombe D, Leon E, Maas SM, Melis D, Muto V, Park SM, Peeters H, Peters DJ, Pfundt R, Ravenswaaij-Arts CM, Tartaglia M, Hennekam RC (2016): CREBBP Mutations in Individuals without Rubinstein-Taybi Syndrome Phenotype. *Am J Med Genet A* 170 (10), 2681–2693
7. Pomarino D, Ramírez Llamas J, Martín S, Pomarino A (2017): Literature Review of Idiopathic Toe Walking – Etiology, Prevalence, Classification and Treatment. *Foot Ankle Spec* 10 (4), 337–342
8. Pomarino D, Thren A, Morigeau S, Thren J (2018): The Genetic Causes of Toe Walking in Children. *Genet Mol Biol Res* 2 (2), 9
9. Xiao B, Qiu W, Ji X, Liu X, Huang Z, Liu H, Fan Y, Xu Y, Liu Y, Yie H, Wei W, Yan H, Gong Z, Shen L, Sun Y (2018): Marked yield of re-evaluating phenotype and exome/targeted sequencing data in 33 individuals with intellectual disabilities. *Am J Med Genet A* 176 (1), 107–115
10. Accardo P, Whitman B (1989): Toe Walking: A Marker for Language Disorders. *Clinical Pediatrics* 28 (8), 347–350
11. Wilmott RW (2010): Toe Walking. *Clinical Pediatrics* 3, 157
12. Korzus E (2017): Rubinstein-Taybi Syndrome and Epigenetic Alterations. *Adv Exp Med Biol* 978, 39–62

Anschrift für die Verfasser:

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