

Dr. med. Barbara J. Fiedler¹, Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt², Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann¹
Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie
¹Bereich Neuropädiatrie
²Bereich Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Zusammenfassung

Anamnestisch wegweisend war in unserem Fallbeispiel die Angabe der Mutter, dass ihre 10 3/12 Jahre alte Tochter Sturzanfälle habe, die durch Lachen ausgelöst würden. Die EEG-Diagnostik blieb unauffällig, das Mädchen zeigte in der Ableitung beim Lachen immer wieder einen kurzen Tonusverlust der Nackenmuskulatur. Die Symptomatik beschreibt eine Kataplexie.

Bei der Kataplexie kommt es zu kurzen Episoden mit bilateralem Muskeltonusverlust, ausgelöst durch starke emotionale Regungen wie Lachen, Freude oder Ärger. Die Kataplexie ist bei Kindern ein seltenes Symptom und tritt meist als ein Hauptsymptom der Narcolepsie auf. Beginnt die Kataplexie vor der Pubertät, muss immer an eine symptomatische Form gedacht werden, insbesondere wenn sie in Begleitung anderer neurologischer Symptome auftritt. Symptomatische Kataplexien treten zum Beispiel beim Niemann-Pick Typ C, Norrie-Syndrom, Coffin-Lowry-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und beim Möbius-Syndrom auf.

Bei unserer Patientin lag postpartal eine Hyperbilirubinämie vor, eine Splenomegalie war bekannt. Nach regelrechter Entwicklung kam es ab dem 3. Lebensjahr zu einem langsamen Verlust psychomotorischer Fähigkeiten, zuletzt mit Ataxie, Sprachverlust, Harn- und Stuhlinkontinenz. Es konnten zwei Mutationen im NPC1-Gen gefunden und die Diagnose eines Niemann-Pick Typ C, einer seltenen lysosomalen Speichererkrankung, gestellt werden. Die für das Erkrankungsbild typische vertikale Blickparese lag nicht vor.

Schlüsselwörter: Niemann-Pick Typ C, Kataplexie, Sturzanfälle

Epileptologie 2010; 27: 203 – 208

Quand un enfant tombe lorsqu'il rit... maladie de Niemann Pick type C – investigation et diagnostic par EEG!?

Dans ce cas de figure, le révélateur anamnésique avait été une remarque de la mère indiquant que sa

filles de 10 3/12 ans avait eu des crises avec chute déclenchées par le rire. Le diagnostic EEG ne livra aucun indice; sous observation dans le service, une brève perte de tonus de la musculature de la nuque fut constatée à plusieurs reprises quand la fille riait. La symptomatique décrit une cataplexie.

La cataplexie se caractérise par de brefs épisodes de perte bilatérale du tonus musculaire, provoquée par des émotions telles que le rire, la joie ou la contrariété. La cataplexie est un symptôme rarement observé chez les enfants et se manifeste normalement comme symptôme principal de la narcolepsie. Si la cataplexie débute avant la puberté, il faut toujours penser à une forme symptomatique, notamment lorsqu'elle s'associe à d'autres symptômes neurologiques. Les cataplexies symptomatiques apparaissent par exemple dans le cadre d'une maladie de Niemann-Pick type C, d'un syndrome de Norrie, d'un syndrome de Coffin-Lowry, d'un syndrome de Prader-Willi et d'un syndrome de Möbius.

Chez notre patiente, une hyperbilirubinémie post-natale avait été constatée et une splénomégalie était connue. Après un développement initial conforme aux règles, une perte progressive des facultés psychomotrices était apparue dès la 3^e année qui avait finalement abouti à une ataxie, la perte de la parole et l'incontinence urinaire et fécale. Deux mutations du gène NPC1 furent décelées et une maladie de Niemann-Pick type C, une affection lysosomale rare, diagnostiquée. La parésie visuelle verticale typiquement associée à cette pathologie faisait défaut dans ce cas

Mots clés : Maladie de Niemann-Pick type C, cataplexie, crises avec chute

If the Child Falls During Laughter... Routine-EEG Leading to the Diagnosis of Niemann-Pick Disease Type C!?

The report of the mother that her 10 3/12 years old daughter shows "drop attacks" on laughter was the final key to the diagnosis. Routine EEG was normal, but during this investigation laughing was provoked and

the girl showed repetitive loss of neck muscle tone what was recognized as cataplexy.

Cataplexy is described as a brief episode of bilateral loss of muscle tone brought on by strong emotions such as laughing, exhilaration or anger. Cataplexy in childhood is rare and mostly diagnosed as a main symptom of narcolepsy. Symptomatic forms of cataplexy should be considered when there is an early onset before puberty and when it is accompanied by other neurological symptoms. Symptomatic cataplexy could be associated with some inherited diseases, e.g. Niemann-Pick type C, Norrie disease, Coffin-Lowry syndrome, Prader-Willi syndrome and Möbius syndrome.

Our patient suffered from neonatal jaundice, a splenomegaly was observed. She showed a normal development until the age of three years. At that time she lost acquired motor skills and impairment in mental development becomes more obvious. Finally, she showed severe ataxia, a nearly complete loss of speech and urinary and stool incontinence. Molecular studies revealed two NPC1 gene mutations and confirmed the diagnosis of Niemann-Pick disease type C, a lysosomal lipid storage disorder. The characteristic vertical gaze palsy was missing.

Key words: Niemann-Pick disease type C, cataplexy, drop attacks

Einleitung

Die Eltern berichten von Sturzanfällen beim Lachen ...

Als Epileptologe versucht man, die von den Eltern beschriebenen Anfallsformen semiologisch zu klassifizieren und bekannten Epilepsieformen zuzuordnen. So denkt man bei Anfällen im Zusammenhang mit Lachen an die seltenen gelastischen Anfälle. Dabei kommt es zu unprovokierten Lachattacken, in denen sich das Lachen mechanisch und emotionslos anhört. Im Verlauf können sich andere Anfallsformen entwickeln. Ursache ist häufig ein hypothalamisches Hamartom, seltener liegt der Ursprung im Frontal-, Parietal- oder Temporalappen [1]. Sturzanfälle bezeichnen Episoden, in denen die Kinder plötzlich und unerwartet fallen, Abstützreaktionen fehlen. Die zugrunde liegenden Anfallsformen können atonische Anfälle, tonische Anfälle, atypische Absencen und myoklonisch/myoklonisch-astatische Anfälle sein. Die Ursache kann sowohl symptomatisch als auch idiopathisch sein.

Wir berichten über einen Fall, bei dem die Patientin regelmässig beim (provokierten) Lachen den Muskeltonus verliert und dabei oft hinfällt. EEG, Anamnese und Beobachtung der Patientin führten zur Diagnose einer symptomatischen Kataplexie bei einem Niemann-Pick Typ C.

Fallbeschreibung

Bei der Erstvorstellung war die Patientin 10 3/12 Jahre alt. Sie ist das zweite Kind der gesunden Eltern, der ältere Bruder ist gesund. Die Schwangerschaftsanamnese ist leer, die Geburt erfolgte spontan zum Termin, APGAR 10/10. Im Verlauf zeigte sich eine Hyperbilirubinämie, die aber nicht fototherapiebedürftig war. Die Meilensteine der Entwicklung wurden bis zum 3. Lebensjahr regelrecht erreicht. Ab dem 3. Lebensjahr wurde die Sprache nach und nach verwuschener. Das Mädchen machte kaum noch sprachliche Entwicklungsschritte. Gleichzeitig wurde sie motorisch ungeschickter. Das Laufen wurde unsicherer, Fahrradfahren erlernte sie nie. Zunächst wurden Fördermassnahmen wie Logopädie, Physiotherapie und Ergotherapie durchgeführt, dennoch stagnierte die Entwicklung und war im Verlauf sogar regredient. Mit 8 Jahren wurde die Patientin wieder harn- und stuhlinkontinent. Mit 9 Jahren bestand nahezu ein kompletter Verlust der expressiven Sprache. Zudem wurde in der Krankengeschichte immer wieder eine unklare Splenomegalie beschrieben. Sonographisch zeigte sich die Milz erheblich verplumpt, die Pollänge lag bei 12 cm.

Die Mutter berichtet, dass ihre Tochter in den letzten Monaten beim Lachen plötzlich hin falle. Dabei stützt sie sich nicht ab, sondern sinkt – zum Teil langsam – in sich zusammen.

Die Episoden wurden im EEG provoziert und aufgezeichnet, dabei zeigte sich ein normales Alpha-EEG ohne Nachweis epilepsietypischer Potenziale (**Abbildung 1**). Während der Ableitung fiel der Kopf nach vorne oder zur Seite, es bestand ein Haltetonusverlust der Nackenmuskulatur. Stehend sackte der Kopf beim provozierten Lachen ebenfalls kurz nach vorne. Bei längeren Lachphasen breitete sich der Tonusverlust weiter aus und das Mädchen sank langsam zu Boden, zu einer Abstützreaktion kam es nicht. Das Bewusstsein war dabei erhalten. Der Ablauf dieser Kataplexie beim Lachen ist in den Bildsequenzen in **Abbildung 2** zu sehen.

Laborchemisch zeigte sich lediglich eine mit 99 U/l leicht erhöhte GOT; GPT, γ GT und Bilirubin waren unauffällig. Die übrigen Routinelaborparameter lagen im Normbereich. Die Aminosäuren im Serum und im Urin, die organischen Säuren, die Gykosaminoglykane, der Laktat/Kreatinin-Quotient im Urin und das Ammoniak im Vollblut waren unauffällig. Die kraniale MR-Tomographie zeigte eine globale Hirnatrophie mit kleinen Kontrastmittel aufnehmenden Herden vereinbar mit einer Speichererkrankung. In der augenärztlichen Untersuchung waren der Visus, die Funduskopie und die Motilitätsprüfung normal, eine vertikale Blickparese lag nicht vor. Allerdings konnte der optokinetische Nystagmus nur horizontal und nicht vertikal ausgelöst werden.

Die Aktivität der Chitotriosidase im Plasma war mit 280 nmol/h/ml (Normwert < 80 nmol/h/ml) deutlich erhöht, so dass der dringende Verdacht auf eine lyso-



Abbildung 1: Erste EEG-Ableitung mit Provokation von Lachphasen. Der Marker „Anfall“ wurde gesetzt, als der Kopf der Patientin plötzlich nach vorne fällt als Ausdruck des Tonusverlustes in der Nackenmuskulatur bei einer Kataplexie.

somale Speichererkrankung gestellt werden konnte. Mit Hilfe der molekulargenetischen Untersuchung bestätigte sich bei Nachweis zweier Mutationen im NPC1-Gen (Exon 20 : c.3019C>G (P1007A); Exon 24 : c.3731T>C (L1244P)) die Diagnose eines Niemann-Pick Typ C.

Diskussion

Bei den beschriebenen durch Lachen ausgelösten Stürzen mit Tonusverlust handelt es sich um eine Kataplexie.

Die Kataplexie wird definiert als plötzlicher Verlust der Haltungsmuskulatur. Auslöser sind Situationen, die zu starken Emotionen beim Betroffenen führen. Die kataplektischen Attacken treten häufig beim Lachen, bei Freude oder Überraschung auf, seltener bei Ärger, Furcht, starker Konzentration oder starker körperlicher Anstrengung. Während einer Kataplexie ist das Bewusstsein nicht getrübt. Die Attacke dauert Sekunden bis wenige Minuten an [2, 3, 4]. Kataplexien gehen wie der REM-Schlaf mit einer Hemmung des monosynaptischen H-Reflexes und der polysynaptischen Sehnenreflexe einher, dies unterstreicht die enge Beziehung der Muskelatonie im REM-Schlaf mit der plötzlichen Muskelatonie während der Kataplexie [3].

Die Kataplexie ist neben der extremen Tagesmüdigkeit mit Schlafattacken, Schlafparalysen, hypnagogen Halluzinationen, stereotypen Handlungen und dem

defragmentierten Nachtschlaf ein Hauptsymptom der Narkolepsie [2]. Dabei spielt bei der Narkolepsie für die Entwicklung einer Kataplexie die verminderte Produktion von Hypocretin (syn. Orexin) eine grosse Rolle. Hypocretin ist ein Neuropeptid, das in Neuronen des lateralen Hypothalamus gebildet wird und eine bedeutende Rolle in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus einnimmt [5]. Das Symptom der Kataplexie kann auch sekundär im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen auftreten, wie zum Beispiel bei Hirntumoren, schweren Schädel-Hirn-Traumata und entzündlichen ZNS-Erkrankungen, aber auch bei einzelnen hereditären neurologischen Erkrankungen. So wurden Kataplexien beim Niemann-Pick Typ C, Norrie-Syndrom, Coffin-Lowry-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und beim Möbius-Syndrom beschrieben. Die Kataplexie kann isoliert oder im Zusammenhang mit einer vermehrten Tagesmüdigkeit auftreten [6, 7].

Beim Niemann-Pick Typ C tritt eine Kataplexie vor allem bei einem Krankheitsbeginn im Kleinkindesalter (2-6 Jahre) im Verlauf auf [8]. Dabei kann es sich – wie in unserem Fall – um das zur Diagnose führende Symptom handeln. Retrospektiv zeigte unsere Patientin im Verlauf typische Symptome des Niemann-Pick Typ C. So fallen viele Kinder bereits in der Neugeborenenzeit mit einer Hyperbilirubinämie auf. Schwere Verlaufsformen mit Leberversagen, neonataler Cholestase und bereits perinatal diagnostiziertem Hydrops fetalis sind möglich. Typisch ist im weiteren Verlauf eine (Hepato-)Splenomegalie. Das Auftreten der progredienten neurolo-



Abbildung 2: Darstellung von 5 Bildausschnitten einer Videoaufzeichnung. Die Patientin wird zum Lachen gebracht. Dabei kommt es zu einem plötzlichen Tonusverlust, der in der Nackenmuskulatur beginnt, wobei der Kopf nach vorne fällt. Der Tonusverlust breitet sich weiter aus, die Patientin fällt langsam zu Boden. Das Bewusstsein ist dabei erhalten.

gisch-psychiatrischen Symptome ist unterschiedlich. Man kann diesbezüglich eine früh-infantile (2 Monate - 2 Jahre), eine spät-infantile (2 - 6 Jahre), eine juvenile (6 - 15 Jahre) und eine adulte (> 15 Jahre) Form unterscheiden. Typische neurologische Symptome sind der Verlust psychomotorischer Fähigkeiten mit Gangataxie, Sprachentwicklungsverzögerung, Dysarthrie, Schluckstörungen, eine vertikale Blickparese, Kataplexie, Epilepsie und Lernschwierigkeiten bis hin zur Demenz [8].

Der Niemann-Pick Typ C ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speichererkrankung. Die geschätzte Prävalenz liegt für Europa bei 0,66 - 0,83 pro 100'000 Lebendgeburten [8]. Bei der Erkrankung liegt eine Störung des intrazellulären Cholesteroltransports vor, es kommt zu einer Akkumulation von Cholesterol und Glykosphingolipiden. Ätiologisch liegen der Erkrankung Mutationen entweder im NPC1-Gen oder im NPC2-Gen zugrunde, wobei sie bei etwa 95 % der Erkrankten im NPC1-Gen gefunden werden. Die genaue Funktion der kodierten Proteine ist noch nicht endgültig aufgeklärt [9]. Als Screening-Parameter eignet sich die Aktivitätsbestimmung der Chitotriosidase im Plasma. Sie wird von aktivierten Speicher-Makrophagen gebildet und ist bei lysosomalen Speichererkrankungen wie dem Niemann-Pick Typ C, dem M. Gaucher Typ I oder dem M. Krabbe erhöht. Werte über 200 nmol/h/ml sind hochspezifisch für eine Erkrankung aus diesem Formenkreis [10].

Der Verlauf unserer Patientin folgt der spät-infantilen Form mit keinen eindeutigen neurologischen Symptomen bis zum 3. Lebensjahr. Bis dahin lagen nur die neonatale Hyperbilirubinämie und die Splenomegalie vor, wobei die Hyperbilirubinämie sogar so milde ausgeprägt war, dass keine Fototherapie durchgeführt werden musste. Ab dem 3. Lebensjahr hat sie sukzessiv motorische wie auch kognitive Fähigkeiten verloren, wobei bei letzteren der nahezu komplette Verlust der expressiven Sprache am eindrücklichsten war. Motorisch fiel die sehr deutliche Ataxie auf, mit 10 Jahren konnte sie nur noch gehalten laufen. Als letztes Symptom kam die Kataplexie hinzu, die in unserem Fall zur Diagnose führte. Die Häufigkeit einer Kataplexie bei Niemann-Pick Typ C ist in der Literatur nicht gut dokumentiert, es werden Schätzwerte von 10 - 20 % angegeben [7, 11]. Der Frage, ob auch beim Niemann-Pick Typ C ein Hypocretinmangel als Ursache der Kataplexie nachzuweisen ist, wurde nur in wenigen Fällen nachgegangen. Übersichtlich wird dies von Oyama und Mitarbeitern zusammengefasst, die selbst über einen untersuchten Patienten berichten [12]. Die Gruppe um Kanbayashi untersuchte zwei Patienten [13], die Gruppe um Vankova vier Patienten [14]. Insgesamt hatten drei der Patienten eine Kataplexie, bei allen wurde ein erniedrigter Hypocretinwert nachgewiesen. Bei den vier weiteren Patienten lagen die Werte bei dreien im Normbereich, einer zeigte einen erniedrigten Wert, ohne die Symptome einer Kataplexie entwickelt zu haben. Die Gruppe um Smit hat bei ihrem Patienten, einem 9

Jahre alten Jungen mit Kataplexie bei Niemann-Pick Typ C, normale Hypocretinwerte im Liquor bestimmen können [7]. Bei der geringen Fallzahl können nur Tendenzen diskutiert werden. Ein Zusammenhang zwischen erniedrigten Hypocretinwerten und einer Kataplexie bei Niemann-Pick Typ C ist aber durchaus möglich. Bei unserer Patientin konnten wir bisher noch keinen Liquor gewinnen, eine therapeutische Konsequenz würde sich daraus nicht ergeben.

Der Niemann-Pick Typ C ist eine neurodegenerative Erkrankung. Je nach Ausprägung und Krankheitsbeginn führt die Erkrankung im Durchschnitt in der 2. bis 3. Lebensdekade zum Tode. Bei einem neonatalen oder früh-infantilen Beginn versterben die Kinder oft in den ersten Lebensmonaten oder Lebensjahren. Bei adulten Formen lag das durchschnittliche Todesalter in einer Studie mit 20 Patienten bei $38 \pm 10,2$ Jahre [15]. Die Therapie ist bisher nur symptomatisch. Eine neue Therapieoption stellt Miglustat dar, ein Iminozucker, der die Bildung von Glucosylceramid, einem Vorläufer von Glykosphingolipiden, hemmt. Im Rahmen von randomisierten Studien konnte unter Miglustat eine Stabilisierung der neurologischen Symptome und eine Verlangsamung der Progredienz derselbigen beobachtet werden [16]. Es gibt einen Fallbericht über einen 9 Jahre alten Jungen, dessen Kataplexie unter Miglustat erfolgreich behandelt werden konnte [17]. Unsere Patientin erhält ebenfalls Miglustat. Der weitere Verlauf muss nun beobachtet werden.

Zusammenfassend muss bei Sturzanfällen, gerade wenn sie durch Emotionen ausgelöst werden und ohne eindeutigen Bewusstseinsverlust einhergehen, auch bei Kindern an eine Kataplexie gedacht werden. Häufig tritt sie im Zusammenhang mit einer Narkolepsie auf. Bei zusätzlichen neurologischen Symptomen – auch bei geringerer Ausprägung als in unserem Fall – sollte in der weiteren Evaluation ein Niemann-Pick Typ C trotz seiner Seltenheit mitberücksichtigt werden. An erster Stelle steht dabei die klinische Bewertung anhand der bekannten typischen Symptome: Hyperbilirubinämie in der Neonatalzeit, Splenomegalie, Ataxie, Dysarthrie und vertikale Blickparese. Sollte sich der Verdacht erhärten, sind laborchemische Untersuchungen wie die Aktivitätsbestimmung der Chitotriosidase und molekulargenetische Untersuchungen zur Diagnosesicherung notwendig. Die Betreuung der Patienten sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, da dort Therapiemöglichkeiten wie Miglustat angeboten werden können.

Referenzen

1. Téllez-Zenteno JF, Serrano-Almeida C, Moien-Afshari F. Gelastic seizures associated with hypothalamic hamartomas. An update in the clinical presentation, diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 1021-1023
2. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res* 2010; 131: 126-140

3. Mayer G. Narkolepsie. Taschenatlas spezial. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2006
4. Guilleminault C, Gelb M. Clinical aspects and features of cataplexy. *Adv Neurol* 1995; 67: 65-77
5. Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1200: 149-161
6. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 269-310
7. Smit LS, Lammers GJ, Catsman-Berrevoets CE. Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 82-84
8. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16
9. Garver WS, Heidenreich RA. The Niemann-Pick C proteins and trafficking of cholesterol through the late endosomal/lysosomal system. *Curr Mol Med* 2002; 2: 485-505
10. Ries M, Schaefer E, Lühns T et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 647-652
11. Vanier MT. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. I. Major sphingolipids of liver and spleen. *Biochim Biophys Acta* 1983; 750: 178-184
12. Oyama K, Takahashi T, Shoji Y et al. Niemann-Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 263-267
13. Kanbayashi T, Abe M, Fujimoto S et al. Hypocretin deficiency in Niemann-pick type C with cataplexy. *Neuropediatrics* 2003; 34: 52-53
14. Vankova J, Stepanova I, Jech R et al. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep* 2003; 26: 427-430
15. Sévin M, Lesca G, Baumann N et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 2007; 130: 120-133
16. Patterson MC, Vecchio D, Prady H et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study *Lancet Neurol* 2007; 6: 765-772
17. Zarowski M, Steinborn B, Gurda B et al. Treatment of cataplexy in Niemann-Pick disease type C with the use of miglustat. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; Mar 5: [Epub ahead of print]

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Barbara J. Fiedler

Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Allgemeine Pädiatrie, Bereich Neuropädiatrie

Albert-Schweitzer-Str. 33

D 48129 Münster

Tel. 0049 251 8347761

Fax. 0049 251 8347765

bfiedler@ukmuenster.de