

# Hereditäre epileptische Enzephalopathie mit Amelogenesis imperfecta Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS) – Bericht über einen weiteren, postum erfassten Patienten aus der Zentralschweiz

Otmar Tönz<sup>1</sup>, Bernhard Steiner<sup>1</sup>, Anna Schossig<sup>2</sup>, Johannes Zschocke<sup>2</sup>, Alfried Kohlschütter<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kinderspital Luzern

<sup>2</sup> Zentrum Medizinische Genetik, Innsbruck

<sup>3</sup> Universitätskinderklinik Eppendorf, Hamburg

## Dank

Diese postume „Rekonstruktion“ der Krankengeschichte wurde möglich auf Grund der wieder aufgefundenen ärztlichen Austrittsberichte und der EEG-Befunde von Frau Dr. Sasa Bajc aus dem Kinderspital Luzern und dank der Mitarbeit der Eltern und vieler Betreuerinnen in den Wohnheimen. Allen herzlichen Dank, insbesondere auch an Herrn Dr. Paul Fischer, dem späteren Hausarzt in Rathausen, für die Überlassung seiner Krankengeschichte sowie weiteren Ärzten und Zahnärzten für viele wertvolle Auskünfte. Vielen Dank auch dem Familienforscher Josef Muheim für die Hilfe bei den genealogischen Abklärungen.

## Zusammenfassung

KTZS ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die eine schwere Epilepsie mit anschließender Verzögerung und Verlust der psychomotorischen Entwicklung sowie eine ungenügende Schmelzbildung (Amelogenesis imperfecta) des Milch- und Dauergebisses umfasst. Die epileptischen Anfälle beginnen meistens zwischen 6 und 20 Monaten und sind in der Regel beinahe therapierefraktär.

Wir stellen hier einen postum erfassten Patienten mit KTZS vor, den wir schon vor der Erstbeschreibung des Syndroms (1974) beobachtet hatten. Seine Krankengeschichte ist insofern bemerkenswert, als es sich nicht nur um ein klassisches, wenn auch besonders schweres Krankheitsbild handelt, sondern auch, weil er ein Alter von 37 Jahren erreichte, während andere KTZS-Patienten in der Regel schon als Teenager oder Anfangs der Zwanziger Jahre sterben. Mutationsanalysen konnten beim Patienten nicht durchgeführt werden, aber beide Eltern erwiesen sich als heterozygote Träger der bereits bei andern Schweizer Patienten beschriebenen Mutation c.532-2A>T im ROGDI-Gen.

Es handelt sich dabei um die dritte Familie mit KTZS aus der Zentralschweiz (Kinderspital Luzern), während die Krankheit weltweit erst bei 20 andern Familien beschrieben wurde.

*Epileptologie* 2013; 30: 167 – 174

**Schlüsselwörter:** Hereditäre Epilepsie, epileptische Enzephalopathie, Amelogenesis imperfecta, Mutation im ROGDI-Gen

## Hereditary Epileptic Encephalopathy with Amelogenesis Imperfecta Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS) Report of a further, posthumously recorded patient from Central Switzerland

KTZS is an autosomal recessive disorder comprising a severe epilepsy followed by delay and regression of psychomotor development, as well as an inborn deficiency of enamel production – Amelogenesis imperfecta – in both, the deciduous and permanent teeth. The seizures mostly start at the age of 6-20 months and show poor response to treatment.

Here we posthumously present a case of KTZS, which had been observed before the syndrome was firstly described in 1974. The patient's history is remarkable in that it presents not only a classic, even though extraordinarily severe phenotype, but also due to the fact that the patient reached the age of 37 years. As a rule most of these patients die as teenagers or in the early twenties. Molecular studies could not be performed in the affected individual but the splice mutation c.532-2A>T in the ROGDI-gene – previously described in other Swiss patients – was found heterozygous in both parents.

It is the third family with KTZS in Central Switzerland (Children's Hospital Lucerne), whereas the disease is recorded in only 20 other pedigrees worldwide.

**Key Words:** Hereditary epilepsy, epileptic encephalopathy, Amelogenesis imperfecta, mutation in ROGDI gene

## Encéphalopathie épileptique héréditaire avec Amelogenesis imperfecta Syndrome de Kohlschütter-Tönz (KTZS) Rapport d'un diagnostic posthume chez un autre patient originaire de la Suisse Centrale

KTZS est une affection autosomale récessive qui comprend une épilepsie sévère, suivie d'un retard puis d'une régression du développement psychomoteur et associée à une déficience d'émail – amelogenesis imperfecta – pour les dents de lait comme pour la dentition définitive. Les crises épileptiques débutent le plus souvent entre 6 et 20 mois et sont généralement réfractaire au traitement.

Nous présentons ici un patient que nous avons observé déjà avant la première description du syndrome (en 1974) et qui a été diagnostiqué rétrospectivement. Son histoire de malade est remarquable en ce sens qu'il s'agit non seulement d'un tableau classique et même extraordinairement grave de la maladie, mais encore du fait qu'il avait atteint l'âge de 37 ans, alors que les autres malades décèdent généralement comme adolescents ou jeunes adultes. Chez notre patient on n'a pas pu procéder aux analyses moléculaires, mais les deux parents se sont relevés porteurs hétérozygotes de la mutation c.532-2A>T dans le gène *ROGDI*.

Il s'agit donc de la troisième famille avec le syndrome de Kohlschütter-Tönz originaire de la Suisse Centrale (Hôpital pédiatrique de Lucerne), alors que cette affection n'a été décrite que dans 20 autres familles au monde.

**Mots clés :** Epilepsie héréditaire, Encéphalopathie épileptique, Amelogenesis imperfecta. Mutation dans le gène *ROGDI*

### Einleitung | frühere Beobachtungen

1973/74 betreuten wir am Kinderspital Luzern einen damals 6½-jährigen Patienten, von dessen Geschwistern bereits vier Brüder an derselben, schweren Krankheit gelitten hatten und alle zwischen 4 und 9 Jahren verstorben sind. Unser Patient N.C. war der Letztgeborene in der 11-köpfigen Kinderschar dieser Bergbauernfamilie. Wie bei seinen älteren Brüdern, die auch alle als gesunde Neugeborene zur Welt gekommen waren, fiel bei N.C. als erstes Symptom bei der Dentition das Durchbrechen „gelber Zähne“ auf – für die inzwischen erfahrene Mutter ein Schicksalsschlag, denn sie wusste damit, dass auch dieses Kind an einer unheilbaren Fallsucht und zunehmenden „Verblödung“ erkranken und früh sterben würde. Der Patient wies dann auch im bleibenden Gebiss ausgedehnte Schmelzdefekte auf – eine Amelogenesis imperfecta – und war ab dem 11. Monat an einer therapierefraktären Epilepsie mit rapidem mentalem Abbau erkrankt. Der Fall dieses „Indexpatienten“ wurde unter dem Titel: „*Familial epilepsy and*

*yellow teeth*“ 1974 von Kohlschütter et al. beschrieben [1]. Der Patient ist im Alter von 14 Jahren verstorben. Eine Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern bestand nicht; keine gemeinsamen Ahnen seit Anfang 18. Jh.

2012 wurde dem Kinderspital Luzern ein 9-jähriges Mädchen J.I. zugewiesen, bei dem dieselbe Diagnose gestellt wurde, wenn auch die Epilepsie und geistige Behinderung bei ihm weniger schwer ausgeprägt sind [2]. Ausgedehnte genealogische Untersuchungen ergaben, dass die Mutter dieser Patientin im 6. Verwandtschaftsgrad zu den obgenannten fünf erkrankten Brüdern steht [3]. Beide Stammlinien finden im Schächental Kt. Uri bei einem 1769 geborenen Ahnen zusammen [4].

Über das gleiche Krankheitsbild, das als Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS; MIM 226750) bekannt geworden ist, wurde in der Zwischenzeit aus allen Teilen der Welt berichtet. Es sind bis heute (inkl. dem nachfolgend dargestellten Fall) 21 Familien mit insgesamt 56 typisch befallenen Kindern bekannt geworden [5 - 7]. Bemerkenswert, dass alle gesunden Geschwister normale, weisse Zähne hatten.

Die Diskussion um dieses Syndrom wurde mit dem Nachweis der genetischen Ursache neu belebt. Es ist einer Gruppe von Humangenetikern in Innsbruck 2011 gelungen, bei Patienten mit KTZS die krankheitsursächliche Mutation in beiden Exemplaren des *ROGDI*-Gens auf Chromosom 16p13 nachzuweisen [3]. Diese Mutation c.532-2A>T wurde in heterozygoter Form auch bei der Mutter und allen vier überlebenden Geschwistern des damaligen Indexpatienten N.C. gefunden. Bei der Patientin J.I. besteht eine kombinierte Heterozygotie: auf einem Allel dieselbe Mutation c.532-2A>T, welche auch bei der Mutter nachgewiesen wurde, auf dem andern eine Spleissmutation c.531+5G>C. Diese Mutation lag heterozygot auch beim Vater vor. Beide Mutationen müssen als pathogen bezeichnet werden. Die Ergebnisse zeigen, dass der Funktionsverlust des *ROGDI*-Gens, über das bislang erst wenig bekannt ist, zum Auftreten eines KTZS führt.

Mit dieser „Renaissance“ wurde auch die Erinnerung an einen schon 1970 beobachteten Säugling S.D. wach, der den gleichen Symptomenkomplex aufwies, den wir damals, als Einzelfall, noch nicht als Erbkrankheit erkannten. Wir haben uns deshalb entschlossen, bei seinen Eltern die molekulargenetische Abklärung durchzuführen und – im positiven Fall – seine Krankengeschichte zu rekonstruieren. Die Krankenakten des Spitals und jene der damals – vor über 40 Jahren – behandelnden Kinderärzte waren indessen bereits entsorgt. Glücklicherweise fanden wir in den Akten der Behindertenheime, in denen der Patient später betreut wurde, noch Austrittsberichte und EEG-Befunde des Kinderspitals Luzern. Weitere Fakten gingen aus den regelmässig erstellten Semesterberichten des Betreuungspersonals hervor. Ausserdem waren die Eltern sowie die später behandelnden Ärzte und die damaligen Betreuerinnen gerne bereit, mir ihre Erinnerungen, zum Teil

durch Fotografien dokumentiert, mitzuteilen. Es konnte auf diese Weise eine nahezu lückenlose, kohärente Krankengeschichte erstellt werden, die hier präsentiert wird; nicht nur, weil dies den ersten dokumentierten Fall eines KTZS darstellt, sondern vor allem, weil darin ein klassischer, eindrücklicher Krankheitsverlauf bis ins Erwachsenenalter zu Tage tritt, dessen Kenntnis bei der ärztlichen Beratung in zukünftigen Fällen hilfreich sein kann.

## Krankengeschichte von Sandro<sup>a</sup> D. \*14. 02.1970 † 23. 03. 2007

### Allgemeiner Überblick

**Familie:** Zweites Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. Die um drei Jahre ältere Schwester ist ebenfalls gesund. – Wenige Jahre nach der Ersterkrankung kam es zur Scheidung der Eltern. Das Kind wurde der Obhut der Mutter zugesprochen.

**Betreuung:** Sandro blieb bis ins Alter von 7 Jahren bei der Mutter. Wegen immer wieder auftretender epileptischer Anfälle – anfänglich auch aus sozialer Indikation (Überforderung der Mutter) – wurde er 14 Mal im Kinderspital Luzern und 1 Mal in der Schweizerischen Anstalt für Epileptische Zürich hospitalisiert.

Mit 7 Jahren Zuweisung in das „Sonderpädagogische Schulheim Rütimattli“, Sachseln, wo er bis zum Alter von 19 Jahren verblieb. Anschliessend erfolgte ein Übertritt in das Wohnheim der „Stiftung für Schwerbehinderte“, Rathausen LU. Hier lebte er bis zu seinem Tod im Frühjahr 2007.

Während dieser 30 Jahre Heimversorgung wurde Sandro unablässig durch sonder- und heilpädagogische Fachkräfte sowie von Physiotherapeutinnen gefördert und von professionellen Betreuerinnen umsorgt.

Die Mutter holte ihn in den ersten 12 Jahren jedes, später fast jedes zweite Wochenende nach Hause. Ein Kontakt blieb auch von Seiten des Vaters bestehen (Heimbesuche, obwohl ihn sein Sohn bald einmal nicht mehr erkannte!).

### Epilepsie

**Erste Anfälle:** Im Alter von 8 Monaten erkrankte das Kind – nach Angaben der Mutter – akut mit hohem Fieber und war ausserordentlich schläfrig. Am folgenden Tag traten Myoklonien an Armen und Händchen auf, gleichzeitig ein Zittern und ein „Verdrehen der Augen“. Diese Zustände wiederholten sich am gleichen und nächsten Tag mehrmals. Wegen Abwesenheit des Kin-

derarztes wurde Sandro erst 4 Tage nach Erkrankungsbeginn hospitalisiert, war dann afebril und in gutem AZ. Länge, Gewicht und Kopfumfang auf der 75-90 Perzentile. Klinisch wies das Kind keine pathologischen Befunde auf, auch die Liquorbefunde waren normal. Im EEG bestand hingegen „eine mittelschwere bis schwere Störung der Grundaktivität von epileptogenem Charakter“. In den nächsten Tagen wiederholten sich die Anfälle. Das Kind veränderte sich zusehends, wurde hypoton und zeigte stereotype Bewegungen mit den Händen und verlangsamte Reaktionen. Ein nochmals durchgeführtes EEG, zwei Wochen nach dem ersten Anfall, ergab dann eine Hypsarrhythmie. Nach Spitalentlassung ging es zu Hause unter der Behandlung mit Nitrazepam etwas besser; mit der Zeit häuften sich die Anfälle erneut (kurze blitzartige Zuckungen im Gesicht, Myoklonien in den Händen, Hypersalivation, Blinzeln, Gesichtsrötungen).

Erneute Hospitalisation mit knapp 12 Monaten: auffälliger Rückschritt der motorischen Entwicklung, viele Absenzen, Stupor, Myokloni der Lider, starrer, bewegungsloser Blick, Zukneifen der Augen, starke Hypotonie, völlig fehlende Kopfkontrolle. Es wurde klinisch die Diagnose eines Status epilepticus gestellt, was durch massive Störungen im EEG bestätigt wurde. Eine Therapie, unter Zuzug externer Fachärzte, mit den üblichen Antiepileptika (Phenobarbital, Succinimid, Phenytoin, Diazepam, Primidon) brachte keine Änderung. Erst nach Einsatz von ACTH i.m., gefolgt von Hydrocortison-Infusionen konnte der Status – nach 10 Wochen! – überwunden werden.

Das Pneumoencephalogramm zeigte einen leichten Hydrocephalus internus mit Erweiterung beider Seitenventrikel und des 3. Ventrikels.

**Weiterer Verlauf:** Trotz verschiedener Antiepileptika wurde das Kleinkind nie für längere Zeit anfallsfrei. Mit zunehmendem Alter ändert sich der Anfallscharakter. Im EEG findet sich immer das Kurvenbild einer gestörten Grundaktivität und multifokaler epileptogener Entladungen: „Frontopräzentral links hochamplitudige polymorphe Aktivität, dazu unregelmässige Sharp-Slow-Wave-Komplexe und Spikes, sowie vereinzelte steile und scharfe Potenziale“, (22.09.88). Klinisch verschiedene Anfallsformen mit kollapsartigen Zuständen, Streckkrämpfe, Erethismus, Apathie etc. Damit liess sich die Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms stellen. Ab 12 Jahren treten vermehrt generalisierte, „grössere“ Anfälle auf, einmal mit schlaffer Lähmung des linken Armes. Nach 15<sup>\*</sup> Jahren<sup>b</sup> dominieren Grand Mal-Anfälle. Es werden im grossen Durchschnitt pro Monat etwa 3-5 grosse Anfälle mit postiktalem Schlaf

<sup>a</sup> Vorname geändert

<sup>b</sup> Altersangaben, die nicht dokumentiert sind, sondern auf Grund verschiedener Aussagen und anderer Hinweise ermittelt wurden, sind durch Asterix \* bezeichnet.

registriert, wobei es gelegentlich auch zu Häufungen von bis zu 10 Anfällen innert einiger Tage kam. „Kleine Anfälle“ konnten nicht quantifiziert werden, da diese oft unbemerkt blieben. Nach ca. 25\* Altersjahren wurden die Anfälle etwas seltener, traten aber nie weniger als einmal pro Monat auf.

## Psychomotorische Entwicklung

Bis zum erstmaligen Auftreten von epileptischen Anfällen mit 8 Monaten hatte sich der Knabe unauffällig entwickelt. Lächeln mit 1 Mt, Kopfbeugen im 5. Mt. Sein Muskeltonus wurde als leicht hypoton bezeichnet, ein freies Sitzen war noch nicht erreicht (Norm 6-10 Mte.). Kopfkontrolle gut.

Nach der Ersterkrankung blieb die weitere neuromotorische und mentale Entwicklung beinahe stehen. Das Kind verlor die Kopfkontrolle weitgehend und erlernte diese erst nach 1-2 Jahren wieder, um sie später, nach etwa 25-30 Jahren nach und nach erneut zu verlieren. Freies Sitzen mit 4-5 Jahren, wegen fehlender Stützreaktion immer etwas unsicher. Er braucht deshalb auch später Stühle mit Seitenlehne. In diesem Alter steht er nur mit erheblicher Unterstützung oder indem er sich an Möbelstücken und dgl. festhält oder abstützt.

**Freies Gehen | Lokomotion:** einige selbständige Schritte „von Wand zu Wand“ mit 7\* Jahren. Er wurde deshalb meistens mit dem Buggy herumgefahren; lernte aber doch noch, sich auch in grösseren Räumen (Turnhalle, in den Gängen des Heimes) selbständig zu bewegen, dies mit ca. 11 Jahren. Machte in diesem Alter – immer an einer Hand geführt – grössere Spaziergänge bis zu einer vollen Stunde. Treppensteigen mit 14 Jahren: aufwärts mit leichter Hilfe (Nachschieben der Hand am Handlauf), abwärts nur mit deutlicher Unterstützung. Im Freien fühlte er sich immer unsicher wegen mangelnden Gleichgewichts.

Schon früh, das heisst ab etwa 15\* Jahren, verliess ihn die Lust zum selbständigen Gehen mehr und mehr, sodass er immer häufiger im Buggy, später im Rollstuhl ins Freie geführt werden musste. Schon ab diesem Alter setzte ein kontinuierlicher Abbau der motorischen Funktionen ein. Mit 22 Jahren monieren die Betreuerinnen, dass er trotz vielfältiger Motivation zu wenig gehe; offenbar ermüdete er rasch. Seit dem Alter von 20 Jahren wurde die Entwicklung einer Torsionsskoliose bemerkt.

Ab diesem Alter werden die physiotherapeutischen Behandlungen nicht mehr zur Erlernung und Verbesserung irgendwelcher Funktionen durchgeführt, sondern um die Beweglichkeit zu erhalten und einer Verschlechterung der Skoliose vorzubeugen. Es werden jetzt vermehrt (täglich!) „basale Stimulationen“ mit taktilen Reizen inklusive Massagen und Körperkontakt, Geruchs- und Klangempfindungen durchgeführt, dies zur „Erweiterung der Wahrnehmungen, des Wohlbefindens und der Lebensfreude.“

Nach dem Alter von 25\* Jahren wird der Verlust seiner statomotorischen Funktionen schwerwiegend. Ab 28\* Jahren ist er nur noch im Rollstuhl oder liegt auf einer Matte. Er kann den Kopf nicht mehr halten. Dieser, sowie der Rumpf, werden in einem speziell angefertigten Rollstuhl fixiert. Er muss während mehr als 5 Jahren mehrmals täglich mit dem Hebelift vom Bett zum Rollstuhl oder auf die Matte befördert werden. Mit 34 kann er trotz massiver Unterstützung nicht mehr auf den Beinen stehen.

Andere neurogene Gebrechen: Bezüglich des Muskeltonus bleibt der Patient zeitlebens deutlich hypoton. Aber es entwickeln sich im Hüftbereich, in den Füßen und Händen auch spastische Symptome (Spitzfuss). Ab 14 Jahren Spitzfussprophylaxe und Spreizbank. Die Skoliose wird nach 24\* Jahren immer deutlicher.

Mit den oberen Extremitäten macht er wenig gezielte, ausführende Bewegungen, kann beim An- und Auskleiden nur minimal mithelfen, ebenso wenig beim Essen und Trinken. Nur in der Zeit zwischen 12 und 15 Jahren gelingt es ihm, selber ein Stück Brot zum Mund zu führen. Die Handbewegungen sind ungeschickt, „tollpatschig“, zunehmend spastisch; er beherrscht den Pinzettengriff nicht, Faustschluss nur mühsam.

**Blasen- und Darmkontrolle:** Der Patient erreicht keine Kontrolle der Blasen- und Darmentleerung. Er wird deshalb zeitlebens mehrmals täglich gewickelt. Zur Verhütung des Einkotens wird er täglich 2- oder 3mal auf den WC-Stuhl gesetzt. Damit ist er meistens sauber, nässt aber regelmässig ein.

## Mentale, kognitive, soziale und emotionale Entwicklung

Sandro erlernt zeitlebens nicht ein einziges Wort, sondern äussert sich nur durch Lallen: „Gei, gei, gei“. Auch das Sprachverständnis fehlt vollständig. Er reagiert zwar beim Rufen seines Namens, versteht gewisse Aufforderungen wie „chumm“ oder „halt“. Er nimmt aber die Tonalität, bzw. Emotionalität der Sprache wahr. Er selber kann sich nur durch eine gewisse Körpersprache äussern: Weinen, Lachen (eher Jauchzen), abweisende Gesten und dgl.

**Gesichts- und Hörsinn sind offensichtlich intakt:** er ergreift die angebotenen Spielsachen, fixiert Personen während mehrerer Sekunden und betrachtet gewisse Gegenstände. Aber ein Bilderbuch interessiert ihn beispielsweise nicht, er versteht die zweidimensionale Darstellung der Wirklichkeit offensichtlich nicht. Viel stärker interessieren ihn akustische Phänomene. Er achtet auf Geräusche und hört ausgesprochen gerne Musik, insbesondere stark rhythmisierte Marsch- oder Tanzmusik. Er kann seiner Freude durch strahlende Augen oder durch Händeklatschen Ausdruck verleihen. Wenn in der Gruppe gesungen wird, „singt“ er freudig mit.

Wenn er allein ist, interessieren ihn fast ausschliess-



**N. C.** 7-jährig (Aufn.1974)    **J. I.** 9-jährig (2012)    **S. D.** 4-jährig (1974)

**Abb.1 Amelogenesis imperfecta**

lich die Geräusche, die irgendwelche Gegenstände beim Beklopfen von sich geben. Er beschäftigt sich endlos mit dem stereotypen Gegeneinanderschlagen von Gegenständen bzw. Spielsachen, und erfreut sich am selbsterzeugten Lärm und Rhythmus.

Auch der Geruchs- und Tastsinn ist ungestört. Er genießt Massagen und Liebkosungen sowie die Behandlungen mit taktilen Reizen mit verschiedenen Materialien.

Freude bereiten ihm auch Planschen sowie Schwimm- und Tauchübungen im Hallenbad.

Sandro liebt das Zusammensein in einer Gruppe, vermeidet aber selber den Körperkontakt mit andern. Er ist bei den andern Mitgliedern der Gruppe und den Betreuenden ob seiner frohen Natur sehr beliebt. Seine Stimmungen schwanken allerdings erheblich und werden mit zunehmendem Alter schlechter. Besondere Freude machen ihm die Aufenthalte im Freien, er lässt sich ausgesprochen gerne spazieren führen bzw. fahren.

Sein kognitives Entwicklungsniveau wird mit 20 Jahren von einer Entwicklungspsychologin auf 10 - 12 Mte. eingeschätzt.

## Zähne

Auch bei diesem Patienten haben Eltern und Geschwister normale, weisse Zähne. Die Schmelzdefekte wurden ärztlicherseits mit 11 Monaten festgestellt. Die Zähne sind nur bis knapp zur Kronenmitte mit Schmelz überzogen, darüber liegt das freie, gelb bis gelb-braune Dentin offen da. Von einer „Verfärbung“ im eigentlichen Sinn kann man nicht sprechen, sondern nur von einer fehlenden oder extrem dünnen Überdeckung des gelben Dentins durch weissen Schmelz (**siehe Abbildung 1**).

In späteren Jahren hat die Mutter wiederholt den Eindruck, dass das Kind Zahnschmerzen habe. Der Zahnarzt findet mit 8 Jahren aber keine Veränderungen,

die Schmerzen bereiten könnten. Erstaunlicherweise trat beim Patienten trotz vorwiegender Ernährung mit Süßspeisen keine Karies auf (allerdings unter optimaler Zahnhygiene). Trotzdem wurde sein Gebiss, besonders das bleibende, zum lebenslangen Problem.

Es bestanden zweifellos Schmerzen bei zu kaltem oder zu heissem Essen, ebenso bei zu sauren Speisen, also Temperatur- und pH-Sensibilität. Auch der Kontakt mit dem Löffel konnte Schmerzen auslösen.

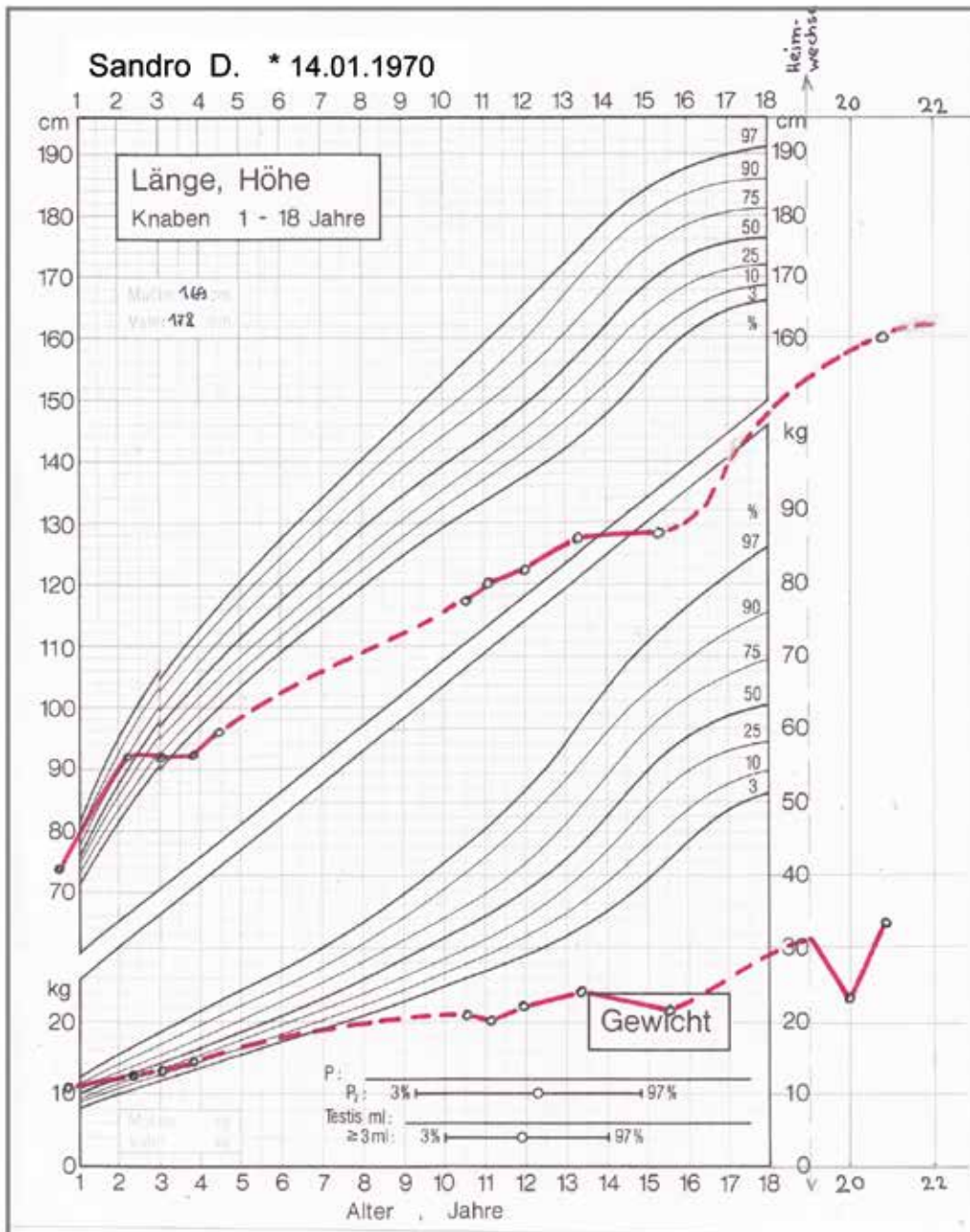
Schon nach etwa 12\* Jahren treten häufige Gingivitiden auf, die mit Mundspülungen und Zahnfleischmassagen behandelt werden. Es bestand zeitlebens eine starke Hypersalivation und Zahnsteinbildung, die wiederholt saniert werden musste.

Ab etwa 15\* Jahren beginnt eine zunehmende Abrasion der Zähne. Grund der Abrasion war einerseits die Weichheit des Dentins (25mal weniger hart als Zahnschmelz), vor allem aber das häufige Knirschen mit den Zähnen, besonders auch während des Schlafes. Mit 27 Jahren waren die Zähne so weit abgewetzt, dass sie die Gingiva nur noch um 1 mm überragten. Die nur noch dünne Überdeckung der Pulpa dürfte der Grund für die hohe Empfindlichkeit gewesen sein.

Eine Totalsanierung des Gebisses mit Überkronung sämtlicher Zähne wurde ernsthaft erwogen. Angesichts der sehr hohen Kosten bei unsicheren Aussichten auf einen wesentlichen Gewinn für den Patienten, wurde davon Abstand genommen. Im Alter von 32 Jahren wurden ihm die unteren vier Frontzähne, bzw. deren Wurzeln gezogen, was die Ernährung erleichterte, d.h. für ihn weniger schmerzhaft machte.

## Ernährung

Von Anfang an ein grosses Problem! Das Eingeben der Nahrung ist äusserst mühsam. Sandro scheint niemals Hunger zu haben, und Durst auch nur selten. Er öffnet den Mund nicht spontan, und automatische Kau- und Schluckbewegungen fehlen weitgehend.



**Abb.2: Wachstumskurve**

**Kompletter Wachstumsstillstand zwischen 2/4/12 - 4 Jahren; anschliessend verzögertes Wachstum. Ausgeprägter, spätpubertärer Wachstumsschub erst nach 16 Jahren**

Kommt dazu, dass er einen sehr selektiven Geschmack hat: er liebt fast nur süsse Speisen und dies in halbflüssiger, breiiger oder stark verkleinerter Form, und – wegen der Kältesensibilität – immer leicht erwärmt. Um die Zähne und Gingiven zu schonen, wird die Nahrung mit einem Löffel aus Kunststoff eingegeben. Das Trinken gelingt etwas besser. Trotz andauernder „Esstherapie“ beanspruchen die Mahlzeiten nicht nur viel Zeit, sondern noch mehr Geduld. Oft kam es bei der Essensgabe zu Aspirationen, einige Male zu Aspirationspneumonien.

Da der Patient ab 20-25 Altersjahren seine mühselig

erworbenen Körperfunktionen nach und nach verliert, und er die Ernährung mehr und mehr verweigert, sich höchstens noch von einer ihm vertrauten, bevorzugten Person etwas einführen lässt, muss je länger je häufiger zur Sondenernährung Zuflucht genommen werden, umso mehr, als der Patient mit ca. 35 kg sehr untergewichtig ist. Mit 34 Jahren wird ihm im Kantonsspital Luzern eine PEG-Sonde perkutan in den Magen eingeführt. Ab diesem Zeitpunkt wird er nur noch „künstlich“ ernährt, was – nebenbei – auch die Regulierung des Körpergewichts ermöglicht.

## KOHLSCHÜTTER-TÖNZ-SYNDROM (KTZS; MIM 226750)

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Klinik</b>                | <ul style="list-style-type: none"><li>■ angeborene Schmelzdefekte beim Milch- und Dauergebiss.<br/>cave: Amelogenesis imperfecta kann auch als isolierte Fehlbildung (auch familiär) vorkommen.</li><li>■ Epilepsie ab 1. oder 2. Lebensjahr, oft weitgehend therapieresistent</li><li>■ schwerer psychomotorischer Entwicklungsrückstand<br/>gefolgt von zunehmendem Verlust mentaler und neuraler Funktionen;<br/>spastische Paresen</li></ul> |
| <b>Lebens-<br/>erwartung</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Exitus letalis als Teenager oder im jungen Erwachsenenalter</li></ul>  |
| <b>Genetik</b>               | <ul style="list-style-type: none"><li>■ autosomal rezessiver Erbgang</li><li>■ Mutation(en) im ROGDI-Gen</li></ul>   |

### Wachstum und Pubertät

**Länge | Höhe:** Der Patient lag beim ersten Spitaleintritt mit Grösse, Gewicht und Kopfumfang zwischen der 75 und 90 Perzentile. Ab dem Alter von 2 Jahren blieb das Längenwachstum während 1 ½ Jahren komplett stehen (3 Messungen), sodass der Knabe mit 4 Jahren deutlich unter der 3 Perzentile (P3) lag. Von hier an ein verlangsamtes Wachstum, weit unter P3 (siehe Wachstumskurve, **Abbildung 2**). Die Körpergrösse wich mit 15 Jahren um -5,3 SD von der mittleren Normgrösse ab. Anschliessend folgte ein, für einen kleinwüchsigen Spätentwickler ungewöhnlich starker, pubertärer Wachstumsschub. Mit 21 war die endgültige Körperhöhe von 162 cm beinahe erreicht, was immer noch deutlich unter der P3 liegt.

**Es liegen also zwei Phänomene vor:** Erstens ein eindeutig persistierender Kleinwuchs, der nicht angeboren, sondern sekundär nach einem Stillstand im Kleinkindesalter entstand. Auf Grund der leicht überdurchschnittlichen Körpergrösse der Eltern (V 178, M 169 cm) und bestätigt durch die Körperlänge mit 8 Monaten hatte das Kind eine theoretische Wachstumspotenz von rund 180 cm. Zweitens eine ausgesprochene Pubertas tarda: Noch mit 15½ Jahren wurde ein kindliches Genitale ohne Pubesbehaarung festgehalten. Erst nach 16\* beginnt der erwähnte spätpubertäre Wachstumsschub (30 cm in fünf Jahren!).

**Gewicht:** Das Gewicht lag in den ersten 3-4 Jahren im Normbereich, später, mit 10-13 Jahren bewegte es sich entsprechend der Körpergrösse weit unter der P3. Spätere Bestimmungen des BMI ergaben Werte um 15 kg/m<sup>2</sup>. Das Untergewicht ist durch die Ernährungsschwierigkeiten vollauf erklärt.

**Kopfumfang:** Der Kopfumfang ist vom Alter von 8 Monaten bis 28 Monaten nur um 1,4 cm gewachsen (statt 4,5-5,0 cm). Damit ist er von der P75 auf unter P3 gefallen. Diese Abweichung ist hoch signifikant, fällt zeitlich aber nicht mit der stillstehenden Grössenentwicklung zusammen, sondern geht dieser voraus. Leider finden sich in den weiteren Berichten keine exakten Angaben über den Kopfumfang; nur der diagnostische Vermerk „Mikrozephalie“ taucht fast stereotyp auf. Auf Grund eines grösseren Fotomaterials kann es sich aber nicht um eine massive Verkleinerung gehandelt haben.

**Pubertät:** Die Pubertät erfolgt stark verzögert. Pubarche erst nach 16\* Jahren. Pubesbehaarung und Genitale später normal männlich. Rasieren ab dem Alter von 25-27\* Jahren. Beim Baden bemerken die Betreuerinnen, dass auch sexuelle Bedürfnisse bestehen. Häufige Erektionen.

### Genetik

**Genetischer Defekt:** Das vorliegende Krankheitsbild KTZS ist Folge von Mutationen im sog. ROGDI-Gen in Chromosom 16p 13. Vom Patienten stand kein Probenmaterial für genetische Untersuchungen zur Verfügung. Bei beiden Eltern liess sich jedoch die gleiche Mutation c.532-2A>T in heterozygotem Zustand nachweisen, wie sie auch bei den übrigen Fällen gefunden wurde. Damit können wir mit Sicherheit davon ausgehen, dass Sandro D. homozygoter Träger dieser Mutation war, die zu einem vollständigen Verlust der Proteinfunktion führte.

**Konsanguinität:** Die Vorfahren der Mutter stammen aus dem Emmental, diejenigen des Vaters aus dem

Kanton Solothurn. Die Rückverfolgung der Stammbäume ergab keine Konsanguinität, auch keine zu den eingangs erwähnten Familien [4].

## Epikrisis

Das Krankheitsgeschehen von Sandro D. erfüllt die Kriterien eines Kohlschütter-Tönz-Syndroms in jeder Hinsicht: die schwere, therapierefraktäre epileptische Enzephalopathie (Lennox-Gastaut-Syndrom) in Kombination mit einer Amelogenesis imperfecta prägen das Krankheitsbild. Dazu kommt der nachgewiesene genetische Defekt mit einer Nonsense-Mutation im *ROGDI*-Gen bei beiden Eltern. Die Tatsache, dass ein und dasselbe Gen Zahnschmelzdefekte und eine fundamentale zerebrale Dysfunktion samt Demenz auslösen kann, ist verblüffend. Die Pathomechanismen sind vorderhand ungeklärt. „Atypischen Varianten“ des KTZS liegen andere molekularbiologische Defekte zu Grunde [7].

Der Verlauf bei Sandro war gekennzeichnet durch eine massiv verzögerte statomotorische Entwicklung bis zum Alter von 12-16 Jahren und später einen Rückgang dieser Hirnfunktionen bis zu deren Erlöschen. Ausserordentlich ist die lange Überlebenszeit von 37 Jahren trotz schwerster Enzephalopathie. Die betroffenen Jungen in der erstbeschriebenen Familie starben als Kinder, die bisher älteste dokumentierte Patientin wurde 24 Jahre alt [6]. Dieses lange Leben dürfte, wenigstens grossenteils, mit einer optimalen Förderung, Betreuung und Pflege erklärbar sein. Der Patient war in allen seinen täglichen Bedürfnissen und Aktionen auf fremde Hilfe angewiesen. Während dreier Jahrzehnte erfolgte diese durch professionelle Fachkräfte. Ohne diese wäre er zweifellos schon wesentlich früher an Unterernährung oder andern Komplikationen gestorben.

Bisher kaum beobachtet wurde der hier offensichtliche, erworbene Kleinwuchs. Auch der ursprüngliche Inexpatient aus dem Kinderspital Luzern lag mit seiner Körpergrösse nur wenig über der P3, während seine gesunden Geschwister eine stattliche Grösse aufweisen. Kleinwuchs bei Epilepsie kennen indessen weder die Epileptologen noch die Auxiologen. Trotzdem muss hier angenommen werden, dass der extrem schwere zerebrale Befall mit langdauerndem Status epilepticus in der frühen Kindheit über die endokrin kompetenten Zentren im Bereich des Hypothalamus und übergeordneter Regionen zum Wachstumsstillstand geführt hatten.

Sein Ableben trat unerwartet während des nächtlichen Schlafes ein. Die exakte Todesursache blieb unklar; der Hausarzt vermutete ein Herzversagen. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt. Ein langes Dasein ohne höheres, menschliches Bewusstsein ging zu Ende. Aber Sandro war nicht unglücklich. Eine Betreuerin schrieb noch in den vorgerückten Lebensjahren in ihren Semesterbericht: „Sandro freut sich seines Daseins!“

## Referenzen

1. Kohlschütter A, Chappuis D, Meier C et al. *Familial epilepsy and yellow teeth – a disease of the CNS associated with enamel hypoplasia. Helv Paediat Acta 1974; 29: 283-294*
2. Steiner B, Schossig A, Kolditz P et al. *Mutations in the Rogdi-gene cause epileptic encephalopathy and amelogenesis imperfecta (Kohlschütter-Tönz Syndrome). Abstract Jahresvers Schweiz Ges Pädiat Luzern 2012*
3. Schossig A, Wolf N I, Fischer C et al. *Mutations in *ROGDI* cause Kohlschütter-Tönz Syndrome. Am J Hum Genet 2012; 90: 701-707*
4. *Gemeinschaftsarbeit des Autors (O.T.) mit Josef Muheim, Greppen, Familienforscher.*
5. Schossig A, Wolf N I, Kapferer I et al. *Epileptic encephalopathy and amelogenesis imperfecta: Kohlschütter-Tönz-Syndrom. Europ J med Genet 2012; 55: 319-321*
6. Mory A, Dagan E, Illi B et al. *A nonsense mutation in the human homolog of *Drosophila* *rogdi* causes Kohlschütter-Tönz Syndrome. Am J Hum Genet 2012; 90: 708-714*
7. Tucci A, Kara E, Schossig A et al. *Kohlschütter-Tönz Syndrome: Mutations in *ROGDI* and evidence of genetic heterogeneity. Hum Mutat 2013; 34: 296-300*

### Korrespondenzadresse:

**Prof emer. Dr. med. Otmar Tönz**  
ehem. Chefarzt Kinderspital Luzern  
Schlösslihalde 26  
CH 6006 Luzern  
Tel. 0041 41 370 17 16  
o.toenz@bluewin.ch