

# Fallpräsentation

Fall #:



---

## ***Infantile* mentale Retardierung mit *adult-onset* generalisierter Dystonie**

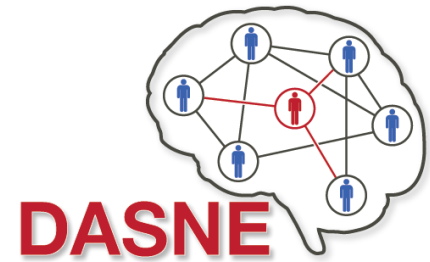
Benjamin Röben & Matthias Synofzik

Universitätsklinik für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen,  
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH) und  
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Tübingen

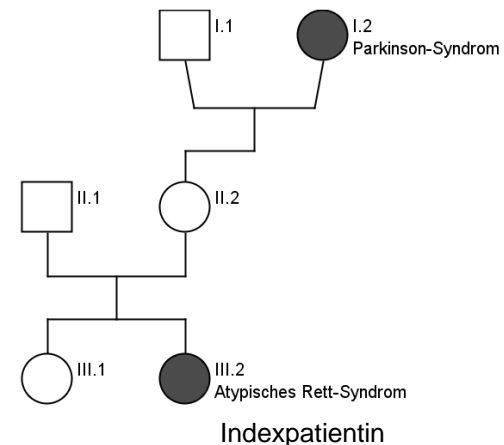
Symposium der DASNE; Wartburg / Eisenach 27.-29.11.2019

# Fall 1

## zweizeitiger Verlauf



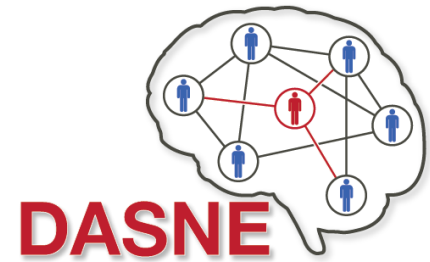
- weibliche Pat., 27 Jahre
- Phase 1: Entwicklungsstörung in frühester Kindheit
  - unkomplizierte Geburt
  - zunächst normale körperliche und motorische Entwicklung bis zum 9. Lebensmonat
  - im Verlauf Auffälligkeiten beim Krabbeln und im Verhalten
  - verzögerte geistige Entwicklung / mentale Retardierung
  - fehlende Sprachentwicklung
  - stereotype Verhaltensmuster
  - Erlernen der Gehfähigkeit
  - Fieberkrämpfe im Alter von 2 ½ Jahren
  - atypische Absence-Episoden im Kindesalter
- Phase 2: Bewegungsstörung in frühem Erwachsenenalter



# Fall 1

## Phänotyp / Körperliche Untersuchung

---

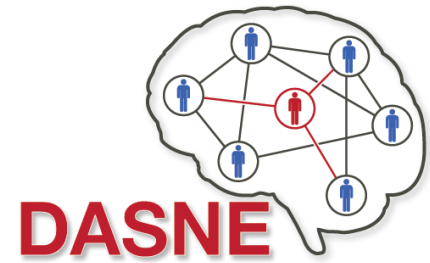


- Hand-Stereotypien (Nesteln, „washing movements“)
  - oromandibuläre Automatismen
  - Bruxismus
  - Spastisch-ataktisch anmutendes Gangstörung
  - Gehen auf den Zehenspitzen („Toe-Walking“)
  - Verlust der selbständigen Gehfähigkeit 10/2015 bei posturaler Instabilität
  - fragl. hypokinetisch-rigide Parkinson-Symptome seit 2015
  - im Verlauf ab 2017 Entwicklung einer schweren generalisierten Dystonie mit krisenhaften Verschlechterungen
- **früh-infantile Entwicklungsverzögerung und mentale Retardierung mit schwerem generalisiertem dystonen Syndrom im Erwachsenenalter**

# Fall 1

## Verhalten & Stereotypien

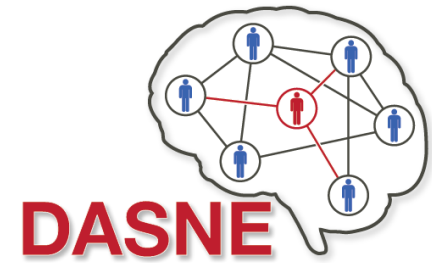
---



# Fall 1

## Gangbild & posturale Instabilität

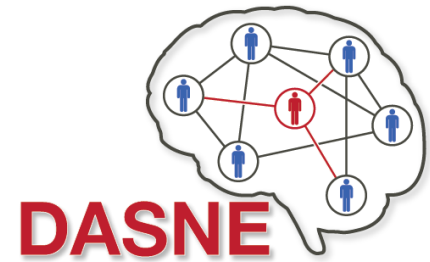
---



# Fall 1

## Differentialdiagnosen

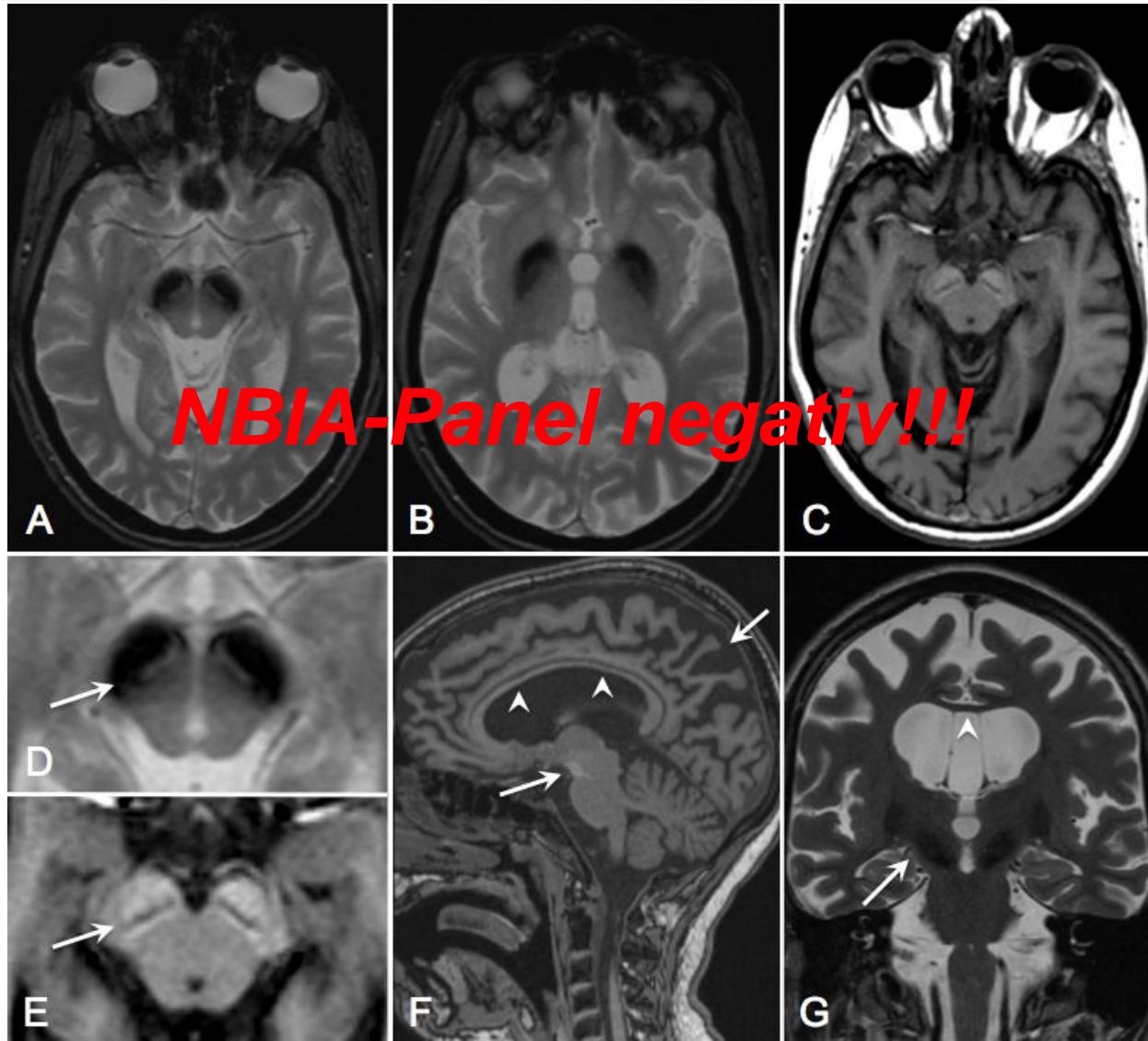
---



- Rett-Syndrom / atypisches Rett-Syndrom
- Angelman-Syndrom
- Alpha-Fucosidose
- Epileptische Enzephalopathien des Kindesalters
  - Dravet-Syndrom
  - West-Syndrom
  - Lennox-Gastaut-Syndrom
  - Epilepsy with electrical status during slow-wave sleep
  - Gelastische Epilepsie
  - Kozhevnikov-Rasmussen Syndrom
  - Landau-Kleffner Syndrom
  - früh-infantile epileptische Enzephalopathie

# Fall 1

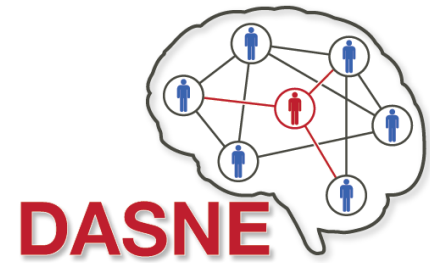
## Entscheidende Zusatzbefunde (1)



# Fall 1

## Next Generation Sequencing

---



initial  
NGS panel

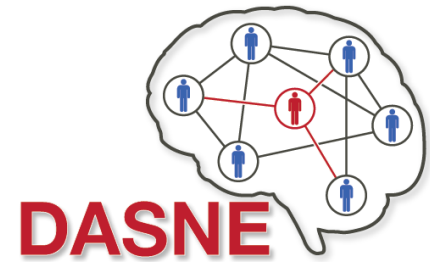
Entfernt: Abbildung aus  
Publikation.

NGS panel with  
larger enrichment  
beyond exon  
boundaries

*deep-intronic de novo Mutation*



# Fall 1



- BPAN = Beta-propeller Protein-Assoziierte Neurodegeneration
  - Früher Bezeichnung als „atypisches Rett-Syndrom“
  - Synonym: Static Encephalopathy of childhood with Neurodegeneration in Adulthood (SENDA)
  - Genetik: de novo Mutationen im WDR-45-Gen
  - Einzige X-chromosomal-dominante vererbte NBIA

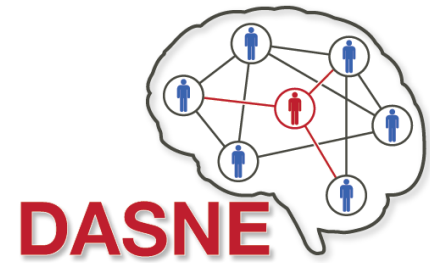
**Entfernt: Abbildung aus Publikation.**

**DOI: 10.14802/jmd.14034**

# Fall 1

## Funktionelle Bestätigungsuntersuchungen

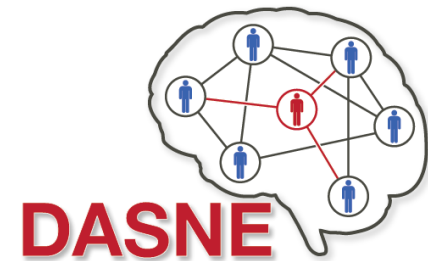
---



Entfernt: Abbildung aus  
Publikation.

# Fall 1

## Funktionelle Bestätigungsuntersuchungen



### impaired machinery for *selective* autophagy

fibroblasts

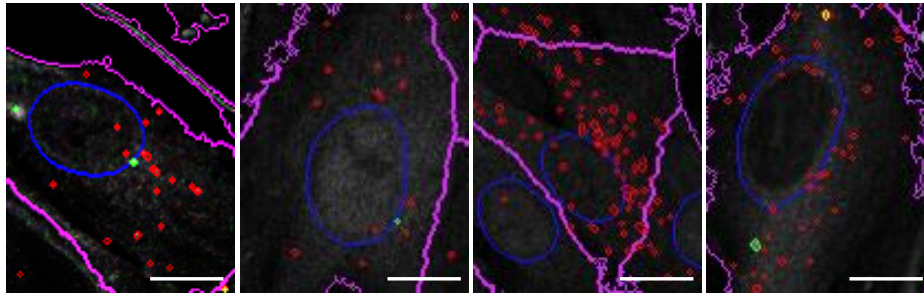
Father

Mother

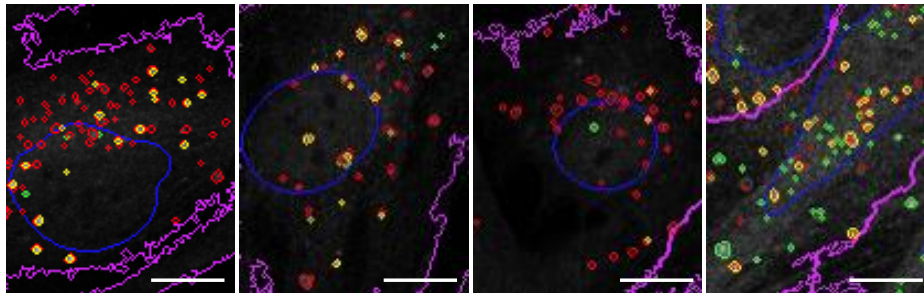
Subject

Age/gender-  
matched control

Fed  
(F)



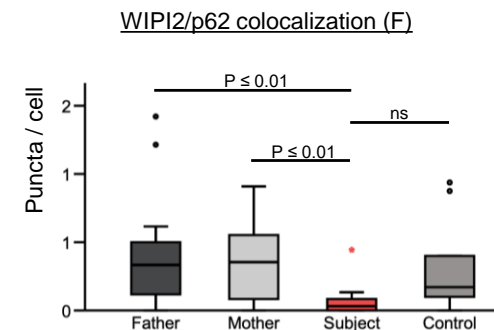
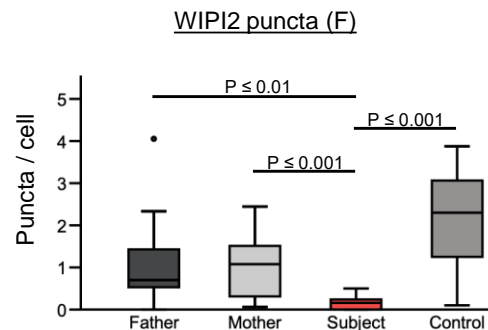
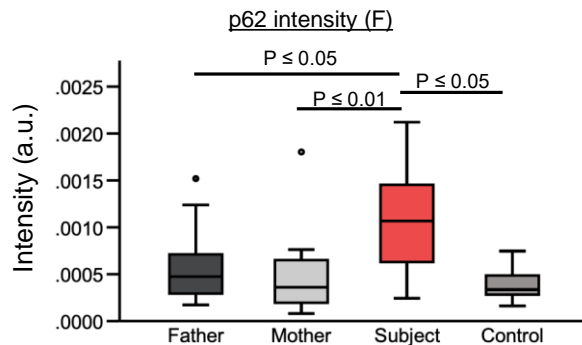
Starved  
(S)



Entfernt: Abbildung aus  
Publikation.

p62 punctae

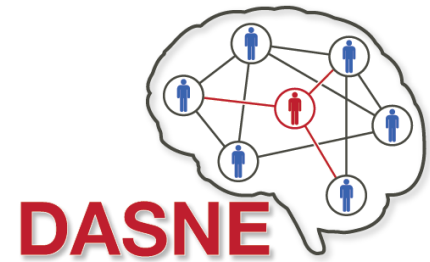
colocalized  
WIPI2/p62 punctae



# Fall 1

## Schlußfolgerungen

---



1. tief-intronische de novo Mutationen können *BPAN* / NBIAAs verursachen
  2. mutantes *WDR45*, das zu *BPAN* führt, ist assoziiert mit einem Defizit in
    - Autophagie-Flux
    - Autophagosomen-Formation
- ➔ zentrale Störung in molekularer Maschinerie für **selektive Autophagie**