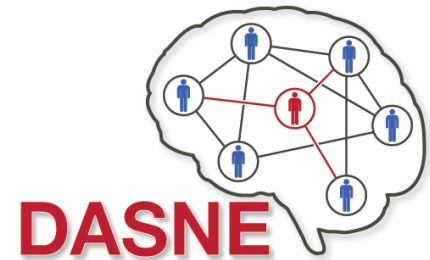


# Fallpräsentation

---



J. Park, K. Scherer, M. Rossi, M. Rautenberg, N. Deininger, H. Küpper, A. Grimm, U. Grasshoff, E. Delpire, T. Haack

Symposium der DASNE; Wartburg / Eisenach 27.-29.11.2019

# Fall 1

## Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf

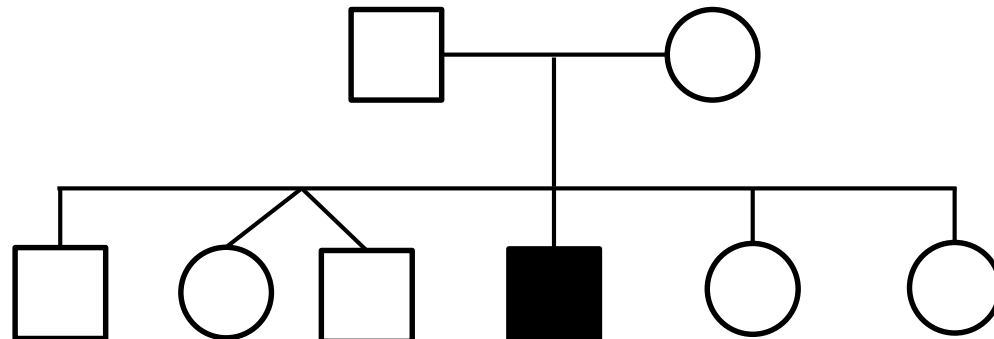


### Anamnese incl. Vorgeschichte

- 12 jähriger Patient, unauffällige, zeitgerechte Geburt; Körpermaße normal
- Motorische Entwicklungsverzögerung, Sprache unauffällig
- Häufige Stürze, Rennen nicht möglich
- Kognition normal

### Familien und Sozialanamnese

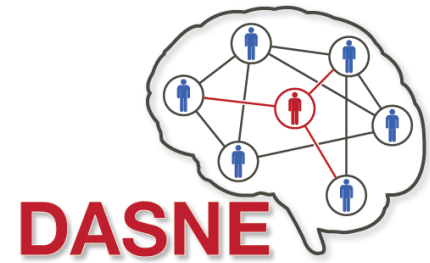
- Ursprung: Native American
- Familienanamnese leer
- Schulische Leistung normal



# Fall 1

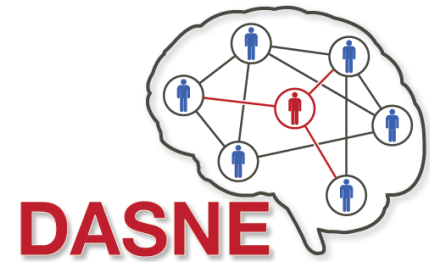
## Phänotyp / Körperliche Untersuchung

---



# Fall 1

## Entscheidende Zusatzbefunde



- MRT WS nativ+mit KM : **unauffällig**
- cMRT nativ + mit KM 02/2012: **unauffällig**
- Erweiterte Stoffwechsel- und Labordiagnostik **unauffällig**
- Liquordiagnostik **unauffällig**
- EEG: **auffällig**: Episoden mit spikes und polyspike waves im Schlaf (nicht genauer beschrieben)
- **IVIG Gaben** ohne Erfolg
  
- EMG: **vorwiegend demyelinisierende, axonal-demyelinisierende sensomotorische Polyneuropathie**
- Genetik: Kein Nachweis auf Duplikation im **PMP22** Gen, kein Nachweis einer Mutation oder Gendosierungsveränderung in den Genen: **MPZ, LITAF, EGR2, NEFL**

Trio-Exomdiagnostik: **De novo** Variante (entfernt) im **SLC12A6**-Gen

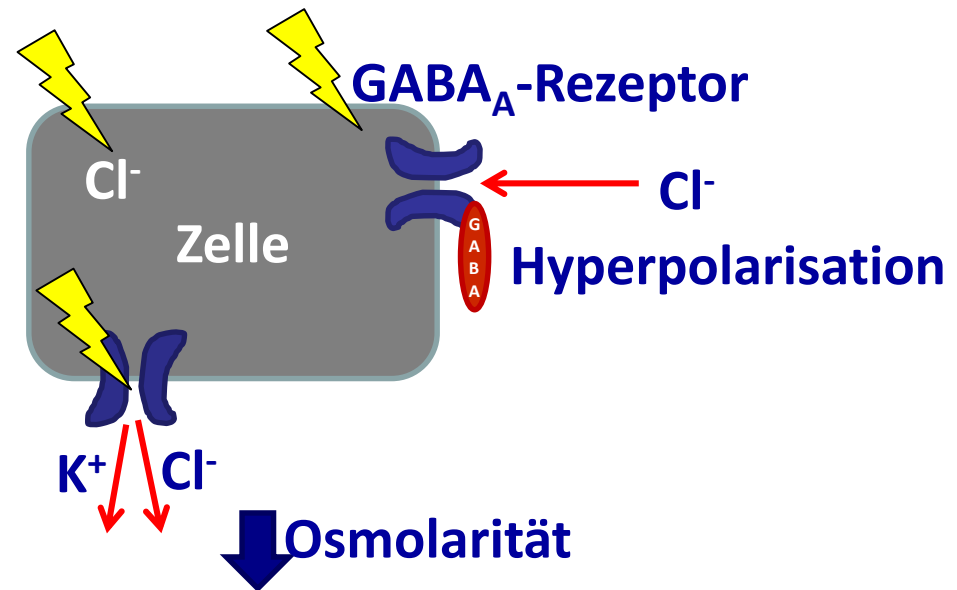
+ ein weiterer Patient (12J) in Tübingen

# SLC12A6



## Kalium-Chlorid Co-Transporter (KCC3)

- Exprimiert in den Neuronen und Gliazellen im ZNS und Spinalganglien im PNS
- Elektroneutral, abhängig von der Osmolarität
- Reguliert intrazelluläre Cl<sup>-</sup> Konzentrationen, Zellvolumen  
Neuronale Aktivität  
Stört den GABA<sub>A</sub>-medierten Cl<sup>-</sup> Transport



- **KCC1** (*SLC12A4*-ubiquitär), **KCC2** (*SLC12A5*-ZNS), **KCC3** (ZNS+PNS), **KCC4** (*SLC12A7*-Niere und Herz)

# Andermann Syndrom (*SLC12A6*)

Zerebrale Fehlbildung mit Balkenagenesie und periphere Neuropathie (HSMN/ACC)

---



## Autosomal Rezessive Erkrankung

- Loss-of-Function Varianten
- Schwere **sensorimotor PNP** mit musk Hypotonie und Areflexie
- Elektrophysiologisch schon **seit 1LJ** nachweisbar
- Variable Schweregrad von **Balkenagenesie**
- **Entwicklungsstörung** + Intelligenzminderung
- Skoliose (86%), Achillessehnenverkürzung (47%), Epilepsie (17%)
- **Rollstuhlpflichtig ab Jugendalter**
- Respiratorische Insuff ca.30-40LJ (**durchschnittl Mortalität 33J**)

Entfernt: Abbildung aus Publikation (Schöneborn et al 2009).

# Andermann Syndrom (*SLC12A6*)

Zerebrale Fehlbildung mit Balkenagenesie und periphere Neuropathie (HSMN/ACC)

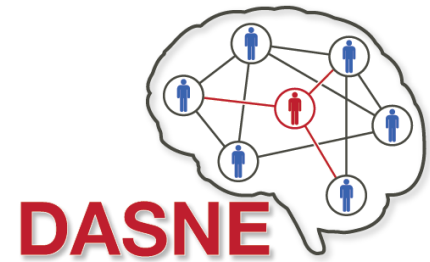


Ethnicity	cDNA	Protein change
French-Canadian	c.2436delG	p.Thr813ProfsTer2
French-Canadian	c.1584_1585del CTinsG <sup>2</sup>	p.Phe529LeufsTer4
Italian	c.2023C>T	p.Arg675Ter
	c.2032dup	p.Tyr678LeufsTer41
German	c.1478_1485del TTCCCTCT	p.Phe493CysfsTer48
Turkey	c.3031C>T	p.Arg1011Ter
Roman	c.2604delT	p.Asp868GlufsTer11
Turkey	c.1073+1G>A	p.?
German	c.1616G>A;c.11 18+G>A	p.Gly539Asp;p.?
Turkey	<b>c.616C&gt;T</b>	<b>p.Arg207Cys</b>

Entfernt: Abbildung aus Publikation:  
DOI: 10.1136/jnnp-2017-317319

# Eine einzige heterozygote de novo Variante im *SLC12A6* bei PNP Patient

---



Entfernt: Abbildungen aus

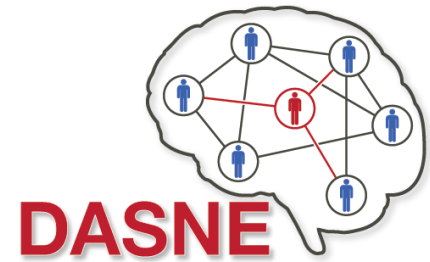
Publikation:

DOI: [10.1126/scisignal.aae0546](https://doi.org/10.1126/scisignal.aae0546)



# Functionelle Analyse der mutierten KCC3 in *Xenopus laevis* oocytes

---



Entfernt: Abbildungen aus  
Publikation:   
Park *et al.*, J. Med Genetics, 2019

# Therapeutic targeting *SLC12A6*

---



Entfernt: Abbildungen aus Publikation:

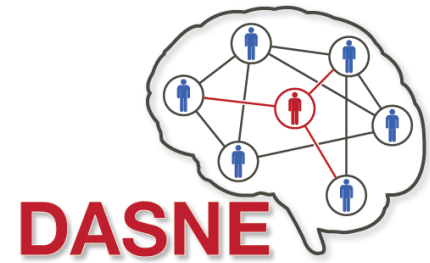
DOI:

10.1080/14728222.2017.1275569

**KCC3 inhibitor:** Furosemid, Bumetanid

**KCC3 activator:** SPAK/WNK inhibitors

# Zusammenfassung



- SLC12A6 = Kalium-Chlorid Cotransporter
- **Autosomal rezessive LoF** Varianten: schwerem Phänotyp **Balkenagenesie + PNP + Intelligenzminderung + Mortalität 33J**
- **De novo missense Varianten** frühmanifestierende sensomotorische PNP (CMT) ohne Intelligenzminderung oder zerebrale Fehlbildung
- Arg207His=AD, Arg207Cys=AR
- Funktion unklar...
- Therapieoption?

