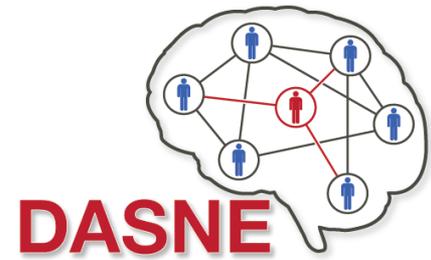


Fallpräsentation

Fall 1:



C. Boßelmann

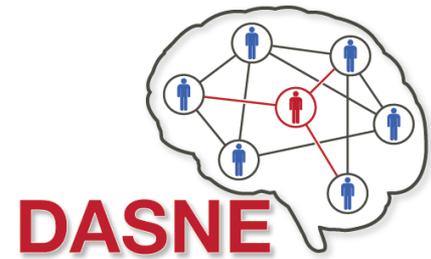
Zentrum für Neurologie

Tübingen

Symposium der DASNE; Wartburg / Eisenach 27.-29.11.2019

Fall 1

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



Anamnese incl. Vorgeschichte

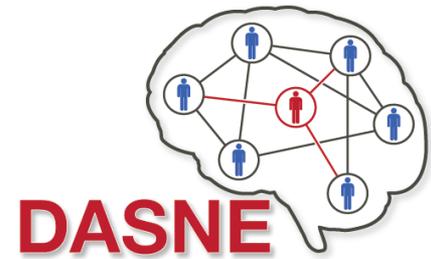
- 21-jähriger Patient
- Schwerste globale Entwicklungsstörung mit fehlender Sprachentwicklung
- Multifokale neonatale Entwicklungs- und epileptische Encephalopathie mit nicht bewusst erlebten fokal nicht-motorischen Anfällen, fokal-myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen, EM am 3. Lebenstag
 - Langjährige Therapie mit Valproat und Phenobarbital, aktuell unzureichende Anfallskontrolle

Familien- und Sozialanamnese

- Familienanamnese nicht informativ.

Fall 1

Phänotyp / Körperliche Untersuchung



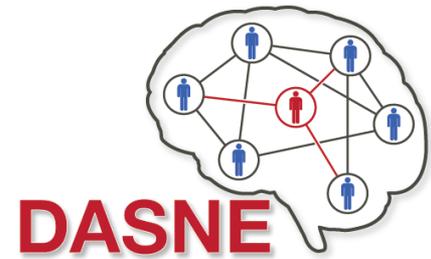
Befund

- Kachektischer Patient (35 kg / 161 cm)
- Blind, kein Nystagmus
- Schwerhörigkeit beidseits
- Muskuläre Hypotonie: keine Rumpfkontrolle, neurogene Schluckstörung (PEG), respiratorische Insuffizienz (TK), Obstipation (Colostoma)
- Dysmorphe Stigmata:
 - Kraniofazial: Gingivahyperplasie, weiter Zahnabstand, Retrogenie. Breiter Nasensteg.
 - Penishypoplasie, Inguinalhoden, Nagelhypoplasie bei langen und spitz zulaufenden Fingern, Hüftdysplasie, Uvula bifida.

⇒ **Globale Entwicklungsstörung, Blindheit, Schwerhörigkeit, muskuläre Hypotonie, kraniofaziale Dysmorphie, Epilepsie.**

Fall 1

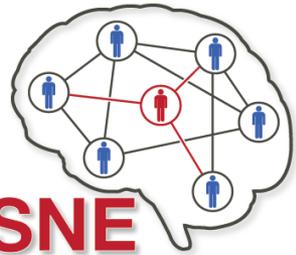
Zusatzbefunde



- MRT: Generalisierte Hirnvolumenminderung, Atrophie des Kleinhirnwurms, **Balkenhypoplasie, verzögerte Myelinisierung (regelrecht ab 2. LJ)**, Atrophie der Nervi optici beidseits.
- EEG: Initial *burst suppression* Muster. Im 3. Lebensmonat Hypsarrhythmie. Aktuell milde bis mittelgradige diffuse Hirnfunktionsstörung und **multifokale epilepsietypische Potentiale**.
- Labor: **AP 168 U/L** (Ref.: 40-130 U/L)
- Genetik: Numerisch und strukturell unauffälliger Karyotop. Subtelomer-Screening und SNP-Array unauffällig. Panel (PIGN, KCNH1, ATP6V182, ABCC9, SMARCA2, KCNI8, KCNJ16) ohne krankheitsrelevante Mutation.
- Weitere Diagnostik (Biochemie, Liquor inkl. Neurotransmittermetaboliten und Aminosäuren, Muskel- und Nervenbiopsie) nicht wegweisend.

Fall 1

Exom



Biallelische *missense* Mutation in PIGV (1p36) mit der Folge eines Defekts der GPI-Mannosyltransferase 2 (GPI-Anker-Synthesedefekt)

- paternal c.467G>A (p.Cys156Tyr)
 - Krankheitsursächlich (Horn et al., 2011)
- maternal c.614A>G (p.Asn205Ser)
 - Sehr seltene Variante (zwei Heterozyote in ExAC beschrieben), wahrscheinlich pathogen (PolyPhen2, SIFT, RadialSVM)

Diagnose: **Mabry-Syndrom**

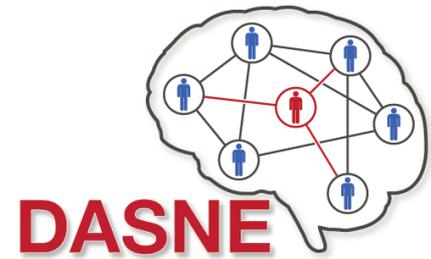
(HPMRS1: hyperphosphatasia with mental retardation syndrome 1)



Entfernt: urheberrechtlich geschützte Grafik.

Fall 1

Therapie



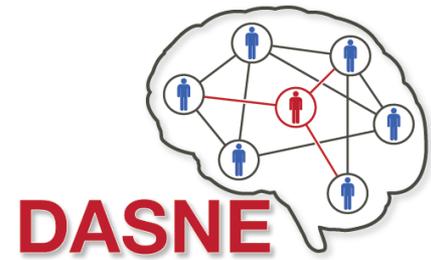
- Gestörte zweite Mannosylierung in der GPI-Anker-Synthese führt zu Cleavage durch GPI-Transamidase
- TNAP verliert Kontakt mit der Zellmembran (5-20% Restfunktion)
- Intrazellulärer Vitamin-B6-Mangel durch fehlendes PLP-Shuttle
- GABA-Synthese reduziert, da PLP-abhängig

⇒ Therapieversuch: 10-15 mg/kgKG/d Pyridoxin

**Entfernt: urheberrechtlich
geschützte Grafik.**

Fall 1

Therapie

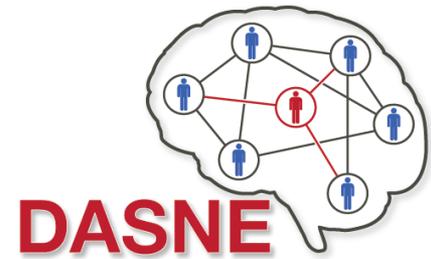


Short-term follow-up (3 Monate)

- Allgemeinbefinden: Patient wacher, kontaktfreudiger, weniger reizbar
- Anfallsreduktion: 2x/Monat myoklonische Anfälle (zuvor 2-3x/Tag)
- Verbesserung des EEG-Befunds: Leichte diffuse Hirnfunktionsstörung, keine epilepsietypischen Potentiale
- Keine Adverse Events

Fall 1

Further Reading



Pathophysiologischer Hintergrund:

- Hassel B, Rogne AG, Hope S. Intellectual Disability Associated With Pyridoxine-Responsive Epilepsies: The Need to Protect Cognitive Development. *Front Psychiatry*. 2019;10:116.
- Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):629-646.

Tiermodell:

- Narisawa S, Wennberg C, Millán JL. Abnormal vitamin B6 metabolism in alkaline phosphatase knock-out mice causes multiple abnormalities, but not the impaired bone mineralization. *J Pathol*. 2001;193(1):125-33.

Case Reports:

- Thompson MD, Killoran A, Percy ME, Nezarati M, Cole DE, Hwang PA. Hyperphosphatasia with neurologic deficit: a pyridoxine-responsive seizure disorder?. *Pediatr Neurol*. 2006;34(4):303-7.
- Kuki I, Takahashi Y, Okazaki S, et al. Vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology*. 2013;81(16):1467-9.