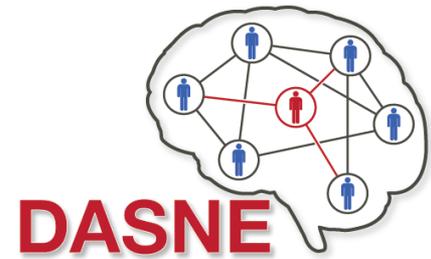


Fallpräsentation



Vitamin B12-Mangel plus

Christoph Keßler, Tübingen

Symposium der DASNE; Wartburg / Eisenach 27.-29.11.2019
Molecular Board

Fall: Vitamin B12-Mangel plus Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



Anamnese incl. Vorgeschichte

- 26-jährige Patientin, Vorstellung in HSP-Ambulanz
- Kindheit: PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, aphtöse Stomatitis, Pharyngitis, Lymphadenitis colli) bei Fieberschüben und oralen Aphten; bis auf Neigung zu oralen Aphten remittiert
- 25. LJ (Herbst 2017): rasch progrediente Paraspastik (Verlauf 3 Monate)
- Stationäre Abklärung (extern) mit Auffälligkeiten: Leukenzephalopathie, V.a. Optikusatrophie und Vitamin B12- und Folsäuremangel, Beginn einer Substitution Vitamin B12 i.m. und Folsäure p.o.
- Gehstrecke auf 500 m in 1 ½ h reduziert (Weihnachten 2017); nach weiteren 3 Monaten Besserung unter intensiver Physiotherapie bis auf 5.000 m in 1 ½ h (über 1 Jahr); aktuell stabil

Familien- und Sozialanamnese

- FA leer (keine Konsanguinität), Realschulabschluss, Bürokauffrau (24h/Woche)

Fall: Vitamin B12-Mangel plus Phänotyp / Körperliche Untersuchung

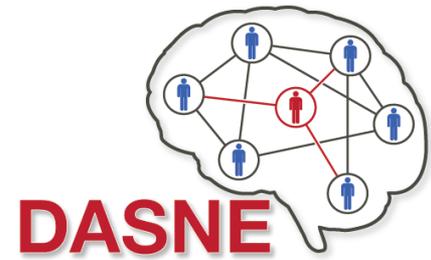


Befund (Juni 2019; leichte motorische Besserung zur VU im Mai 2018)

- Kognitiv im Vergleich mit Schwester schwerfälliger (MoCA 27/30 Punkte), kein H.a. mnestiche Defizite
- Spastische Paraparese (Spastik der Hüftadduktoren und Kniestrecker 1/4, Paresen Hüftabduktion und Fußhebung 4/5)
- Reflexe: MER der Arme links gesteigert/rechts lebhaft; PSR und ASR bds. gesteigert; Babinski +/-
- Gang: leicht engbasig, leichter zentraler Fallfuß bds.

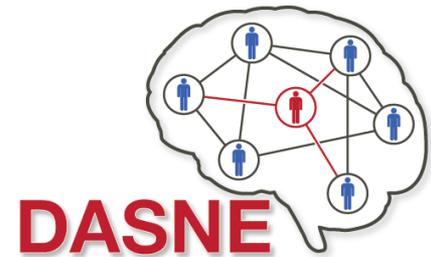
-> **Spastische Paraparese und v.a. leichte kognitive Defizite**

Fall: Vitamin B12-Mangel plus Patientenvideo



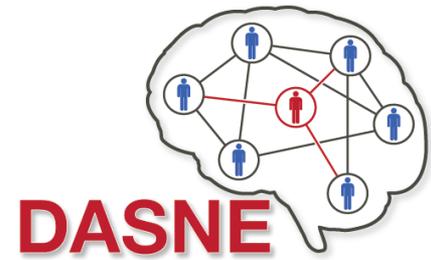
September 2019 (Erstmanifestation: Herbst 2017)

Fall: Vitamin B12-Mangel plus Entscheidende Zusatzbefunde (1)

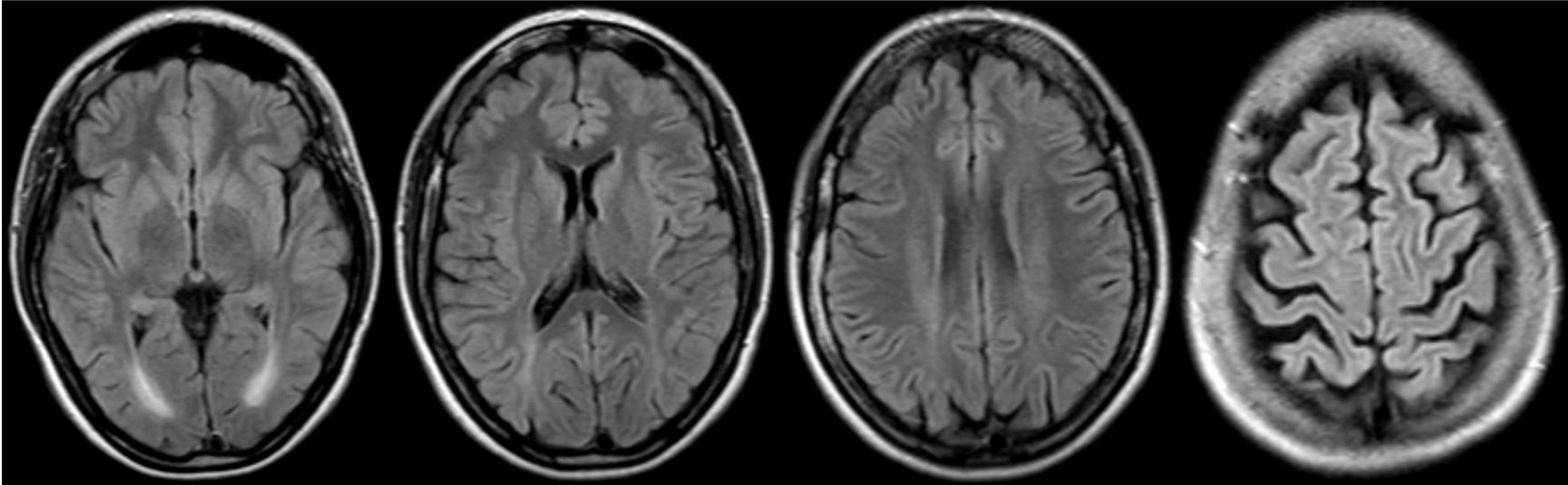


- **Elektrophysiologie (2018/2019):** Pyramidenbahnschädigung zu den Beinen; Tib-SEP und VEP normwertig (01/2018 verzögert), kein H.a. PNP
- **Liquordiagnostik (2018/2019):** Zellzahl 1/μl, Protein 27 mg/dl, OKB und MRZ-Reaktion negativ; Normalbefunde für neurodegenerative Parameter, antineuronale AK, Borrelien- und Lues-spezifische AK in Liquor und Serum; Zellzahl, Protein, OKB auch 01/2018 unauffällig
- **Labordiagnostik (2018):** Vitamin B12 leicht erniedrigt (176 pg/ml / N 197-771), Holo-Tc im unteren Normbereich (47 pmol/l / N 21-123), Folsäure erniedrigt (1,23 ng/ml / N 4,6-35), MMA normwertig (14 μg/l / N 9-32), Homocystein deutlich erhöht (216 nmol/ml, N < 12)
- **Labordiagnostik (2019):** Vitamin B12 unter Substitution leicht erhöht (106 ng/dl / N 20-90), Normalbefunde für lysosomale Enzymdiagnostik, VLCFA, neurotrope Viren incl. HTLV, ACE-Aktivität, sIL2-Rezeptor, ANCA

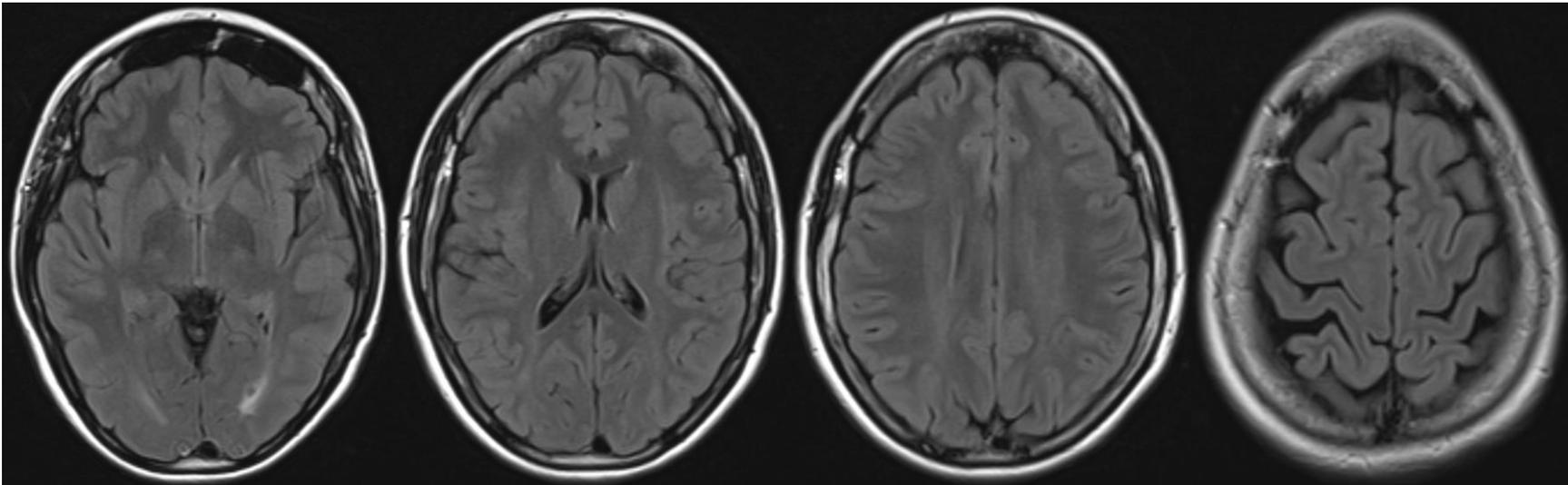
Fall: Vitamin B12-Mangel plus Entscheidende Zusatzbefunde (2)



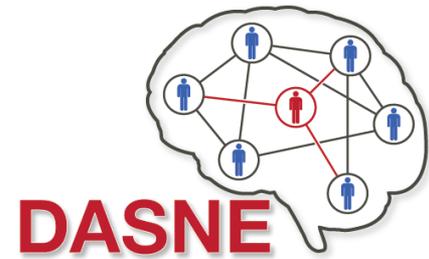
Januar
2018



Juni
2019



Fall: Vitamin B12-Mangel plus Differentialdiagnose



Zwischenstand:

- Leitsymptom: regrediente spastische Paraparese
- Zusatzbefunde: regrediente Leukenzephalopathie, (aktuell substituierter) leichter Vitamin B12-Mangel, deutliche Homocystein-Erhöhung

Differentialdiagnose:

- Monophasische Enzephalitis
 - autoimmun
 - infektiös
- Metabolische Enzephalopathie
 - zeitlicher Zusammenhang der klinischen Remission mit Beginn der Vitamin B12-Substitution;
Marklagerveränderungen aber nicht spezifisch für Vitamin B12-Mangel, sMRT (Juni 2019) ohne Zeichen einer funikulären Myelose





DASNE

Fall: Vitamin B12-Mangel plus Wegweisender Test für gelöste Fälle



benachbarte Varianten [entfernt] als pathogen beschrieben

Nachgewiesene Veränderungen (DNA-ID: DNA-192872)				
Gen (Transkript)	Variante	Status	Erbgang	unsere Bewertung ¹
<i>MTHFR</i> (ENST00000376590)	entfernt	heterozygot	autosomal-rezessiv	unklare Signifikanz (Klasse 3)
<i>MTHFR</i> (ENST00000376590)		heterozygot	autosomal-rezessiv	pathogen (Klasse 5)

¹ Details siehe Allgemeine Zusatzinformationen

↑ pathogene Variante

Diagnose: V.a. Homocystinurie bei Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) - Defizienz

Labor (September 2019)

- Homocystein i.S. 169 $\mu\text{mol/l}$ (N < 15 $\mu\text{mol/l}$), 01/2018: 216 $\mu\text{mol/l}$
- Homocystin i.U. 2 $\text{mmol} / \text{mol Crea}$ (erhöht)
- Methionin i.S. 15 mmol/l (N 10-42 mmol/l)
- Methylmalonsäure i.U. 2 $\text{mmol} / \text{mol Crea}$ (normwertig)

Fall: Vitamin B12-Mangel plus Kernfrage für (un)gelöste Fälle

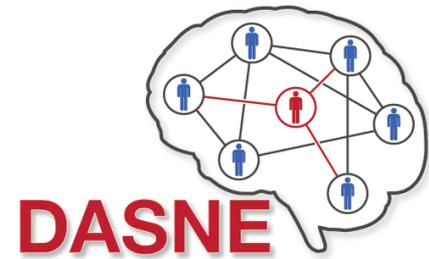


Entfernt: Abbildung aus Publikation. doi:
10.1186/s12883-017-0827-0.

Entfernt: Abbildung aus
Publikation.
doi: 10.1007/s10545-016-9991-
4.

- MTHFR ist nicht Vitamin B12-abhängig
→ Ursache der Verbesserung im zeitlichen Zusammenhang mit Vitamin B12-Substitution (Ausgleich eines begleitenden Mangels mit Beeinträchtigung der Methionin-Synthase)?
- Erfahrungen mit Betain-Therapie (Dosis, Ansprechen)?

Fall: Vitamin B12-Mangel plus Zusatzfolie: Therapieoptionen bei MTHFR-Defizienz



Betain

- Reduktion der Mortalität (*Diekman et al., Jama Neurology 2014*)
- Normalisierung der psychomotorischen Entwicklung (*Diekman et al., Jama Neurology 2014*)
- Remission neurologischer und psychiatrischer Symptome
 - Gangstörung bei spastischer Paraparese (*Lossos et al., Jama Neurology 2014*)
 - Epileptische Anfälle (*D'Ako et al., Pediatric Neurology 2014*)
 - Psychose (*Iida et al., BMC Neurology 2017*)
 - Kognitive Defizite (*Gales et al., Orphanet Journal of Rare Diseases 2018*)

Optionen zur Kombinationstherapie mit Betain (*z.B. Schiff et al., Neuropediatrics 2012*)

- Vitamin B12 (Hydroxycobalamin)
- Folinat (bei Folat = Folsäure Verschlechterung eines ZNS-Mangels möglich)
- Methionin
- Vitamin B6 (Pyridoxin; Cofaktor bei Abbau von Homocystein)