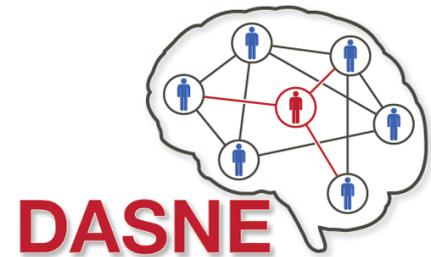


Fallpräsentation

Fall 3:



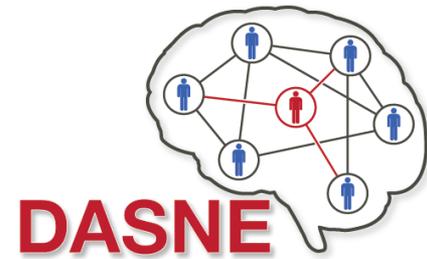
Dr. Kolja Meier

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Universitätsklinikum Göttingen

Symposium der DASNE; 11.-12.11.2021

Anamnese



Kongenitaler Katarakt & Opticusatrophie

4. Lebensmonat: Diagnose kongenitaler Katarakt und Linsenmassenabsaugung

11. Lebensmonat: Nystagmus, Opticusatrophie und enge retinale Gefäße

Muskuläre Hypotonie & Entwicklungsverzögerung

Generalisierte muskuläre Hypotonie, keine gezielte Spontanmotorik und fehlende Kopfkontrolle.

Muskeleigenreflexe mittellebhaft. Keine Pyramidenbahnzeichen.

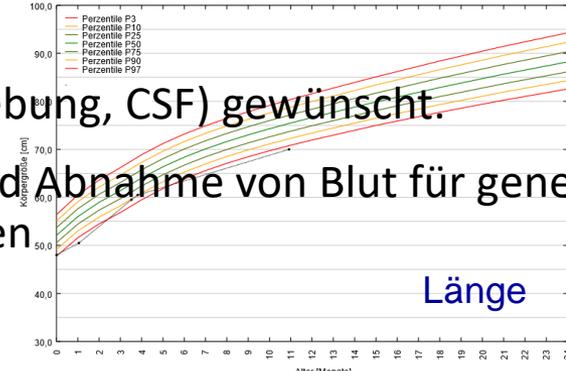
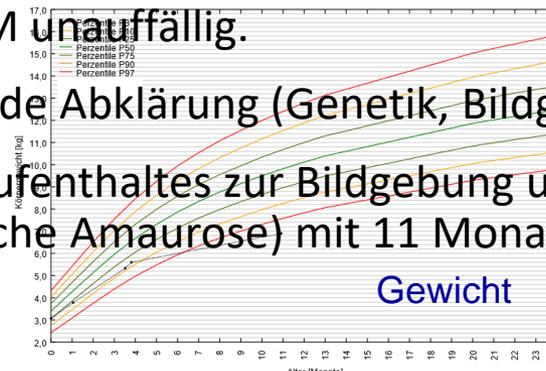
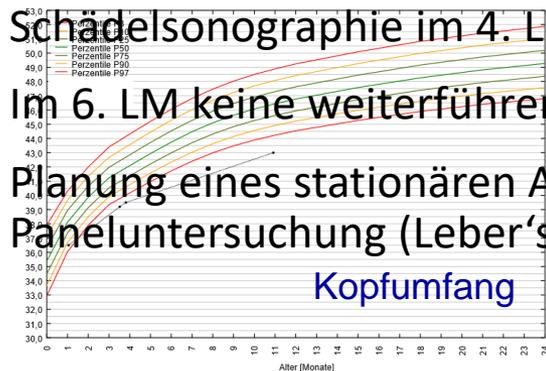
Gedeihstörung und Mikrocephalie

Gewicht, Länge und Kopfumfang < 3. Perzentile

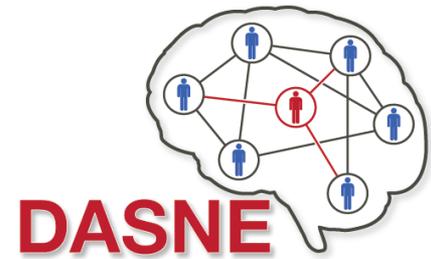
Schädelsonographie im 4. LM unauffällig.

Im 6. LM keine weiterführende Abklärung (Genetik, Bildgebung, CSF) gewünscht.

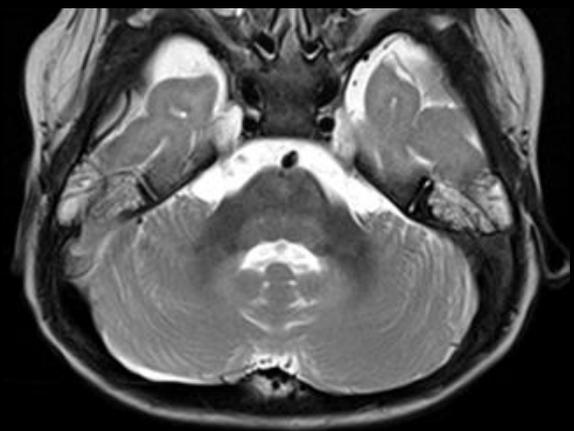
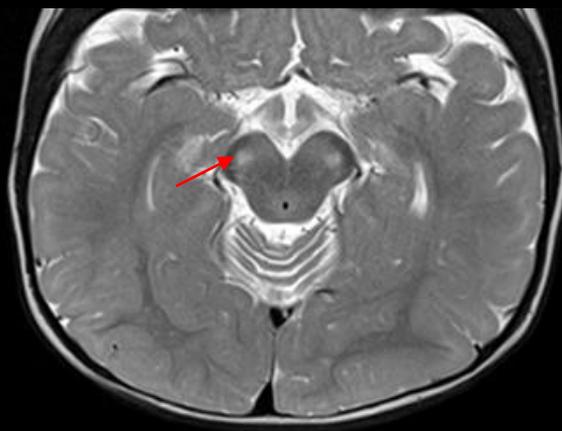
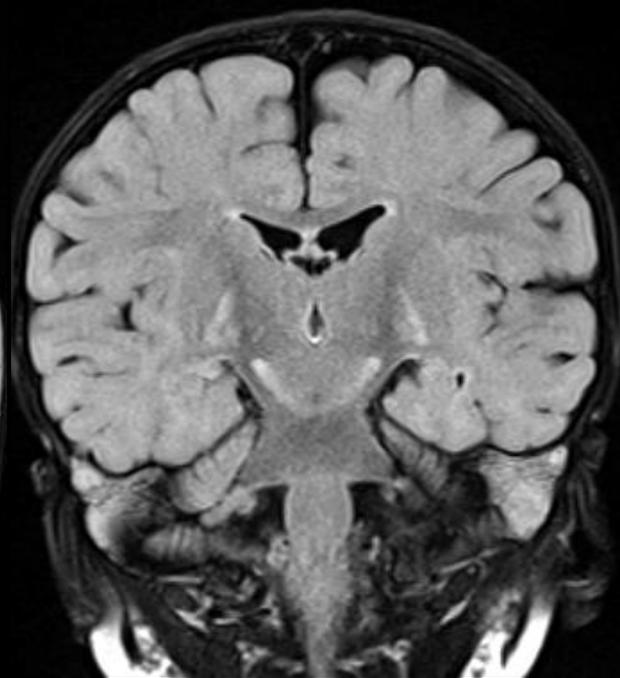
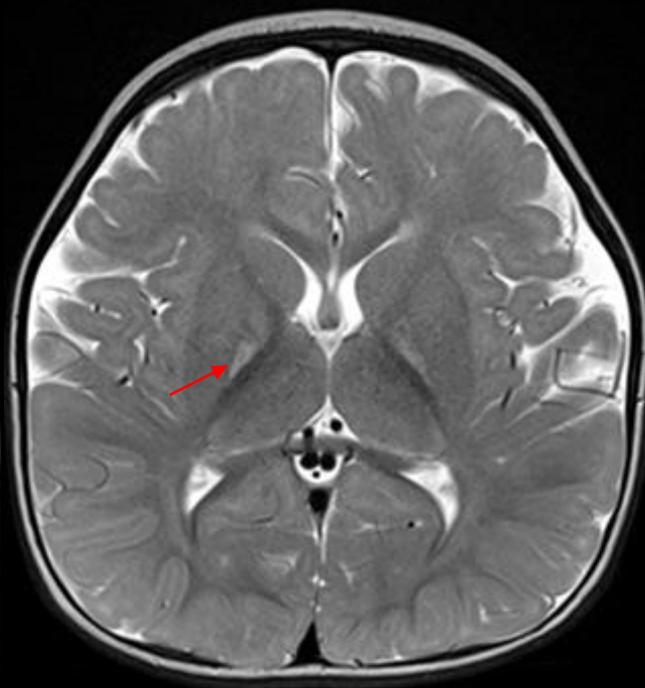
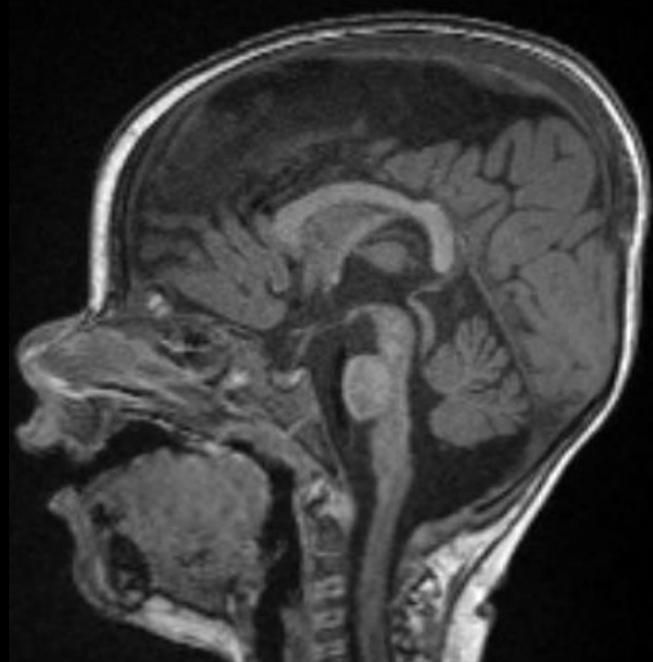
Planung eines stationären Aufenthaltes zur Bildgebung und Abnahme von Blut für genetische Paneluntersuchung (Leber'sche Amaurose) mit 11 Monaten.

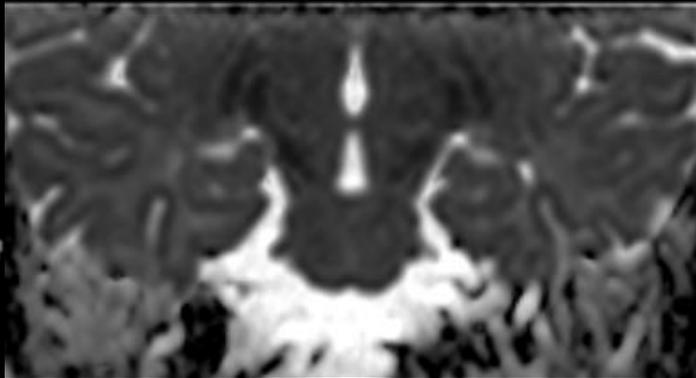
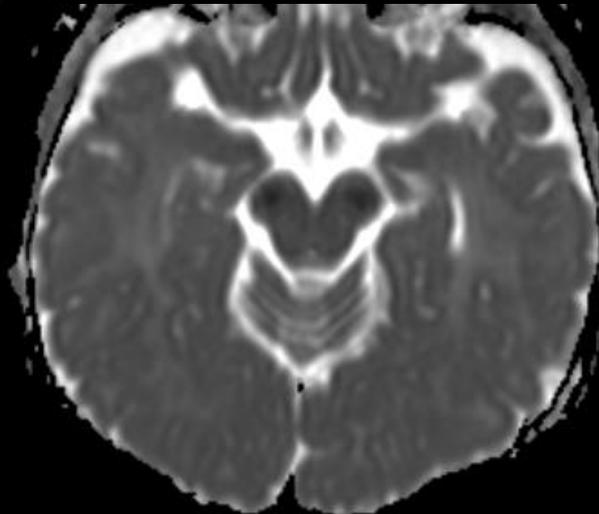
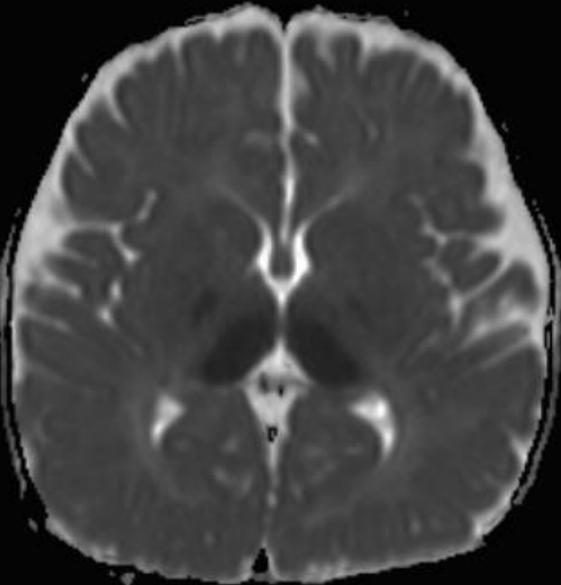
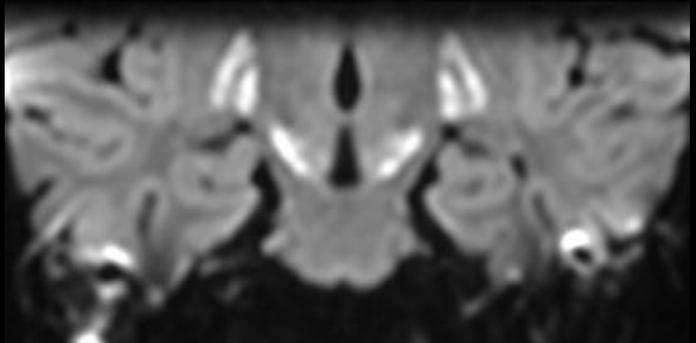
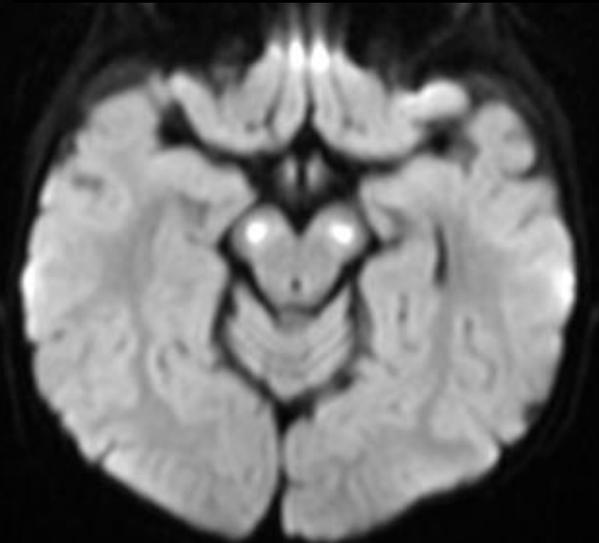
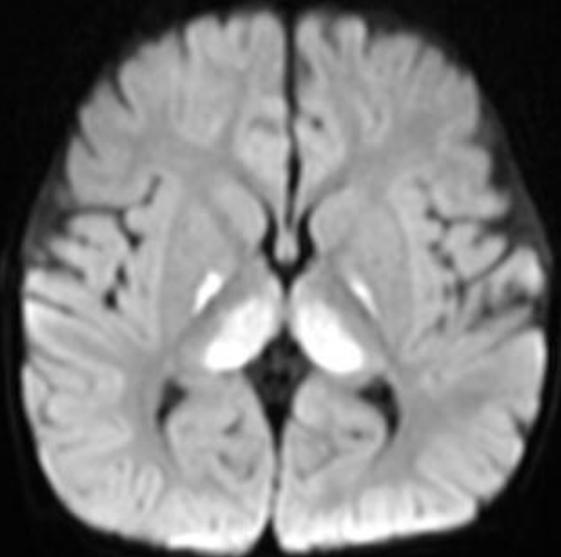


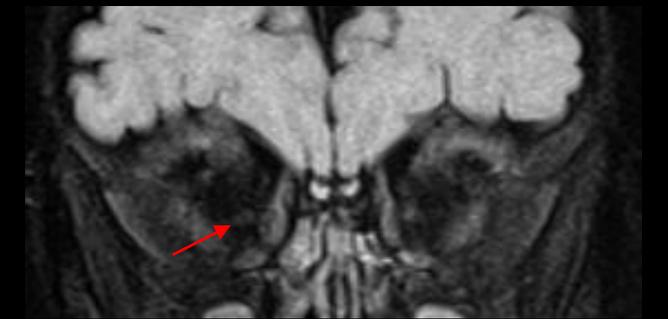
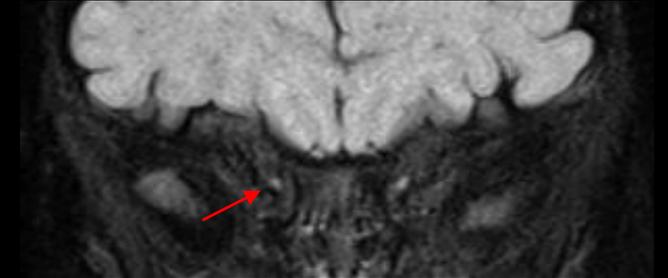
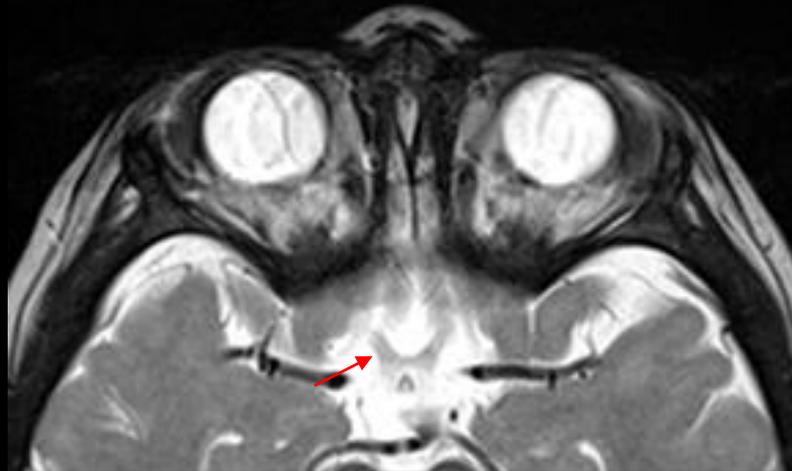
Akute Dekompensation



- **Infekt der oberen Luftwege mit Fieber 39,9°C** im Alter von 12 Monaten
- Vorstellung in der Poliklinik im **Status epilepticus** wenige Tage nach Infektbeginn.
- Status erst durch Levetiracetam Schnellaufsättigung und Midazolam Dauerperfusor durchbrochen, Intubation und Beatmung bei **respiratorischer Insuffizienz**.







Akute Dekompensation



- **Infekt der oberen Luftwege mit Fieber 39,9°C** im Alter von 12 Monaten
- Vorstellung in der Poliklinik im **Status epilepticus** wenige Tage nach Infektbeginn.
- Status erst durch Levetiracetam Schnellaufsättigung und Midazolam Dauerperfusor durchbrochen, Intubation und Beatmung bei **respiratorischer Insuffizienz**.
- Antiinfektive Therapie mit Ampicillin, Cefotaxim und Aciclovir.
- Behandlung mit L-Carnitin, Thiamin und Biotin.
- **Prolongierte Entwöhnung** von der Beatmung; Extubation am 5. Tag möglich.

Entscheidende Zusatzbefunde

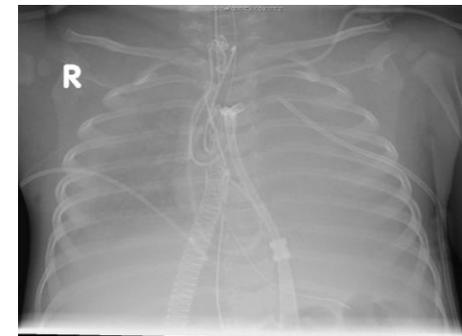
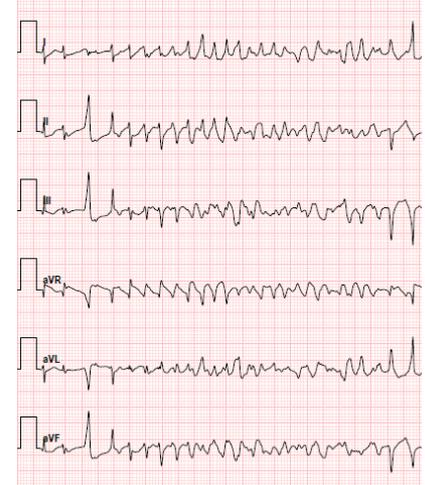


- Metabolische Azidose (pH 7,32, CO₂ 29 mmHg, BE -11 mmol/L). Ketonurie.
- Lactat bei Status Epilepticus 2,7 mmol/L, Lactat Liquor 1,4 mmol/L.
- Neugeborenen-Screening unauffällig.
- Metabolische Diagnostik:
 - Organische Säuren i.U.: Laktat ↑. 3-Hydroxybuttersäure ↑ ↑ ↑, Adipinsäure ↑ ↑. 3-Methylglutaconsäure ↑.
 - Leichte (unspez.) Erniedrigung einiger Aminosäuren in Liquor und Plasma.
 - VLCFA, Acylcarnitine unauffällig.
- Initial CK normwertig, CK-MB ↑ (31, Ref. ≤25 U/L).
- Initial Lebersyntheseparameter Quick und Albumin ↓.
- Liquor: Keine Pleozytose. Schrankenfunktionsstörung.
- Neuronale AK und PCR auf Viren negativ.
- EEG (unter Midazolam): Generalisierte Verlangsamung i.S.e. encephalopathischen Bildes

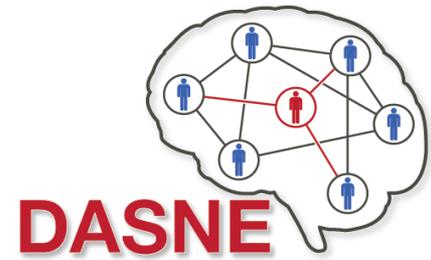
Akute Dekompensation



- 12 Stunden nach Extubation **Hypopnoe und Hyperglykämie**. Daraufhin Re-Intubation und Beginn einer Insulintherapie.
- **Lactatazidose** (>30mmol/L)
- Katecholaminbehandlung bei **hämodynamischer Dekompensation**
- Rezidivierendes Auftreten von **polymorphen ventrikulären Tachycardien**. Behandlung mit Amiodaron und Lidocain.
- Bei **Pleuraergüssen** Anlage beidseitiger Pleuradrainagen
- Bei akutem **Nierenversagen** Anlage eines Tenckhoffkatheters und Beginn Peritonealdialyse
- Akutes **Leberversagen** mit Abnahme der Leber-Syntheseleistung
- ECMO-Therapie als Ultima Ratio
- ECMO-Therapie wurde nach 2 Tagen eingestellt. Der Patient verstarb kurz darauf.



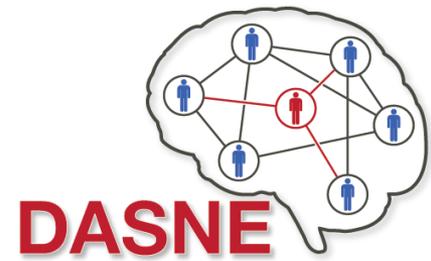
Differentialdiagnose



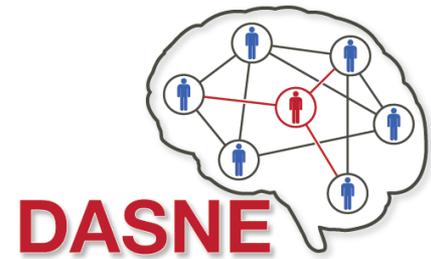
Leigh Syndrome Spektrum

- Nuclear Gene-Encoded Leigh Syndrome Spectrum
- Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome
- Virale Encephalitis

Diskussion



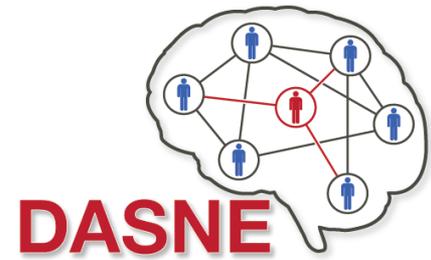
Wegweisender Test



Exom-Analyse weist post mortem zwei Varianten im FDXR Gen nach

Gen	cDNA	Protein	Pathogenität
FDXR	Variante entfernt	Variante entfernt	Wahrsch. pathogen
	Variante entfernt	Variante entfernt	Unklare Signifikanz

FDXR Defizienz: Eisen-Schwefel-Cluster Erkrankung



- Ferredoxin Reductase ist essentiell für die Biogenese von Eisen-Schwefel Clustern
- Eisen-Schwefel-Cluster dienen als Co-Faktoren in verschiedenen zellulären Prozessen, einschließlich Elektronen-Transport in der mitochondrialen Atmungskette.

Abbildung entfernt

FDXR Defizienz: Eisen-Schwefel-Cluster Erkrankung



- Ferredoxin Reductase ist essentiell für die Biogenese von Eisen-Schwefel Clustern
- Eisen-Schwefel-Cluster dienen als Co-Faktoren in verschiedenen zellulären Prozessen, einschließlich Elektronen-Transport in der mitochondrialen Atmungskette.
- Etwa 35 Patienten mit FDXR Defizienz sind bislang beschrieben
- Variabler Schweregrad der Symptome: Optikusatrophy und auditorische Neuropathie, Entwicklungsretardierung und –regression, Hypotonie, Spastik, Ataxie, epileptische Anfälle, Leigh Syndrom.
- Klinische Verschlechterung bei Infekt typisch.

> [Am J Hum Genet.](#) 2017 Oct 5;101(4):630-637. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.007. Epub 2017 Sep 28.

FDXR Mutations Cause Sensorial Neuropathies and Expand the Spectrum of Mitochondrial Fe-S-Synthesis Diseases

[Antoine Paul](#)¹, [Anthony Drecourt](#)¹, [Floriane Petit](#)¹, [Delphine Dupin Deguine](#)², [Christelle Vasnier](#)³,

> [Hum Mol Genet.](#) 2017 Dec 15;26(24):4937-4950. doi: 10.1093/hmg/ddx377.

Biallelic mutations in the ferredoxin reductase gene cause novel mitochondriopathy with optic atrophy

[Yanyan Peng](#)¹, [Deepali N Shinde](#)², [C Alexander Valencia](#)¹, [Jun-Song Mo](#)¹, [Jill Rosenfeld](#)³,

> [Hum Mutat.](#) 2021 Mar;42(3):310-319. doi: 10.1002/humu.24160. Epub 2021 Jan 3.

Expanding the clinical and genetic spectrum of FDXR deficiency by functional validation of variants of uncertain significance

[Sarah L Stenton](#)^{1 2}, [Dorota Piekutowska-Abramczuk](#)³, [Lea Kulterer](#)^{1 2}, [Robert Kopajtic](#)^{1 2},

Ferredoxin reductase (FDXR) deficiency is a mitochondrial disease described in recent years primarily in association with optic atrophy, acoustic neuropathy, and developmental delays. Here, we identified seven unpublished patients with FDXR deficiency belonging to six independent families. These patients show a broad clinical spectrum ranging from Leigh syndrome with early demise and severe infantile-onset encephalopathy, to milder movement disorders. In total nine individual pathogenic