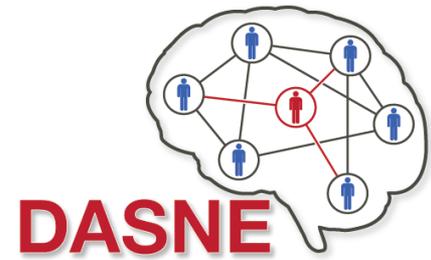


Fallpräsentation

Fall 1



Name entfernt, m, 26 Jahre

Jahrestreffen der DASNE: *Neurometabolische Erkrankungen* 11.-12.11.21

Fall 1

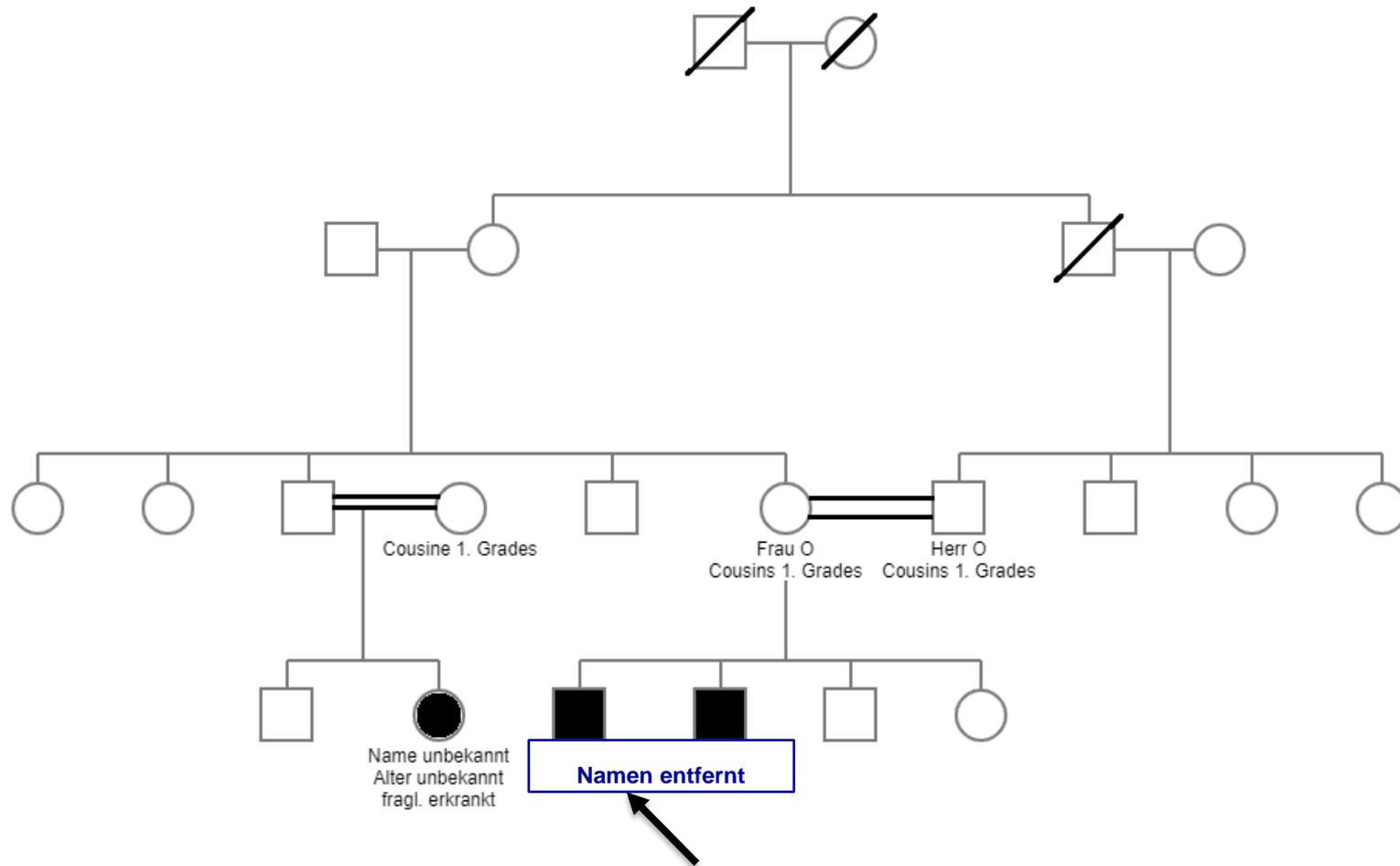
Anamnese



- Schwangerschaft / Geburt, Geburtsgewicht und –Größe n., APGAR 10/10
- Für 4-5 Mo post-partum gestillt, Zyanose-Anfälle beim Trinken
- 8 Mo: Danebengreifen beim Spielen, Kopfhalteschwäche, nie gekrabbelt
- 12 Mo: Sprechen einzelner Wörter, verzögerte Sprachentwicklung
- 15 Mo: Hochziehen an Gegenständen, Laufen im „Geh-frei“ möglich, jedoch rasche motorische Erschöpfung
- 2-3 LJ: Regression; allgemeine Bewegungsarmut, „steife“ Arme und Beine, Koordinationsprobleme. „Zittern“ der Muskulatur bei Belastung. Zunächst erst freies Sitzen, im Verlauf Stehen und Gehen nicht mehr möglich.
- Ab dem 4 LJ. größtenteils nur noch rollstuhlmobil
- Besuch eines Integrativen Kindergartens und einer Förderschule
- Langsamer Progress der motorischen Beschwerden bis hin zur fast vollständigen Bewegungsunfähigkeit und Pflegebedürftigkeit
- Sprechen und Beweglichkeit nach Ruhephasen (z.B. Schlafen) gebessert

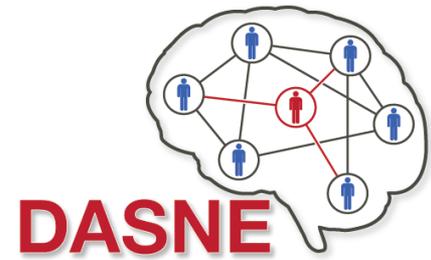
Fall 1

Stammbaum



Fall 1

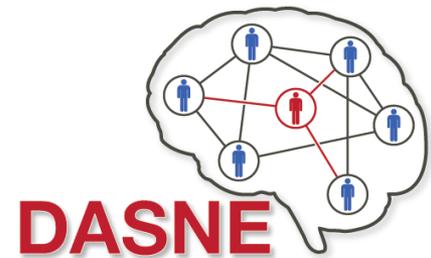
Patientenvideo März 2021



Video entfernt.

Fall 1

Zusatzbefunde



- **Labor:** unauffällig u.a. für großes BB, Kreatinin, Elektrolyte, Transaminasen, AP, LDH, CK, Lactat, Ammoniak, CDT, Immunglobuline, Serum-Elektrophorese, alpha-Fetoprotein, Schilddrüsenparameter, Vitamin E
- **Chromosomenanalyse:** unauffällig
- **Molekulargenetische Untersuchung** auf ein Angelmann Syndrom: unauffällig
- **EEG:** unauffällig
- **Elektrophysiologie** (AEP,SEP,NLG): unauffällig
- **cMRT** mit 12 und 24 Monaten: unauffällig
- **Nervenbiopsie:** kein pathologischer Befund

- **TTE und EKG:** unauffällig
- **Schlaflabor:** obstruktives Schnarchen
- **Röntgen HWS, BWS und Becken:** bilaterale Hüftdysplasie, thorakolumbale Rotations skoliose

Fall 1

Zusatzbefunde



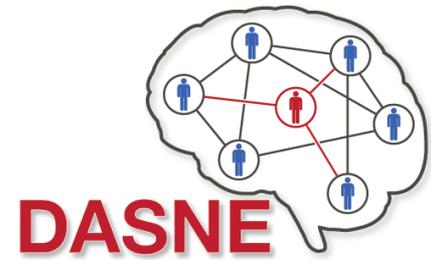
- **Muskelbiopsie:** mikroskopisch unauffällig. PAS-Färbung und Ölrot-Färbung unauffällig. Elektronenmikroskopisch ausgeprägte, nicht membrangebundene Speicherung von Glykogen. Minderung, teilweise Ausfall, der Phosphorylase Reaktion.
 - Glykogen, Phosphorylase a & b, Phosphorylase-Kinase, Branching-enzyme, Amyloidglukosidase in Leuko- und Erythrozyten: unauffällig

Verdachtsdiagnose 1998:

Glykogenose, a.e. Typ V (McArdle)

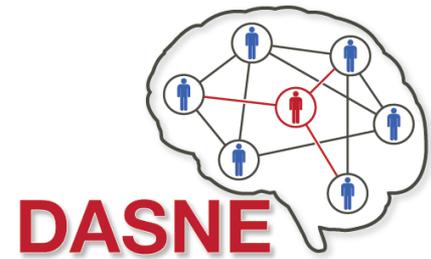
Fall 1

Diskussion



Fall 1

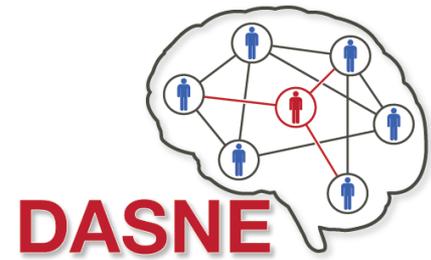
Genetische Diagnostik (2017)



- Keine pathogene Mutation im PYGM-Gen nachweisbar
 - Nachweis einer heterozygoten Variante unklarer Signifikanz: [gen. Variante entfernt]

Fall 1

Bruder Yusuf-Can



- Geburt 2015
- Im wesentlichen ähnliches Heranwachsen und ähnliche Beschwerden wie bei dem älteren Bruder Samet, jedoch in milderer Form

Wegweisender Test: L-Dopa Behandlungsversuch

& Multigenpanel „Dystonie und Entwicklungsverzögerung“

Fall 1

Wegweisender Test

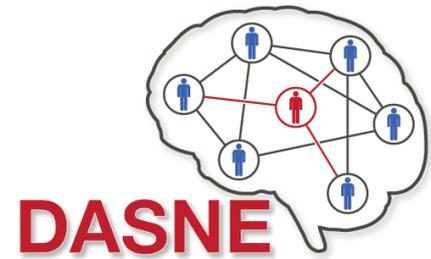


Gen, OMIM, Erbgang	Variante(n)	Zygotie	Klassifikation nach ACMG
GCH1 Dystonia, DOPA-responsive with or without hyperphenylalaninemia (# 128230), autosomal rezessiv	[gen. Variante entfernt]	homozygot, maternal & paternal vererbt	wahrscheinlich pathogen

- MAF ~0% (nicht in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen)
- ClinVar: 522866, unklare Signifikanz (1), HGMD: kein Eintrag
- in silico: einheitlich pathogen, hoch konservierte Aminosäure
- Die Variante liegt in einem Bereich mit gehäuftem Vorkommen von pathogenen Varianten (p.(Lys224Arg) PMID: 9667588; p.(Phe234Ser), p.(Arg241Trp) PMID:8852666)
- Die Variante wurde homozygot nachgewiesen
- An der betroffenen Aminosäureposition ist ein anderer Austausch in der Literatur bereits als pathogen beschrieben (p.(Arg235Gly) PMID:30806893)
- Bei dem Bruder besserte sich die Symptomatik nach der Gabe von Levodopa (PMID:20301681)

Fall 1

Behandlung



- Etablierung einer medikamentösen Therapie mit Levodopa → Abbruch der Therapie bei oralen Dyskinesien, Herzrasen, Luftnot
- Umstellung auf Trihexyphenidyl (Artane)
3x8mg/Tag: leichte Verbesserung der Beweglichkeit
- Wegen NW unter L-Dopa, (noch) keine weitere L-Dopa Behandlung



Fall 1

Patientenvideo Vergleich März & Juni 2021

Video entfernt.

Fall 1

Phänotyp AR DYT/PARK-GCH1

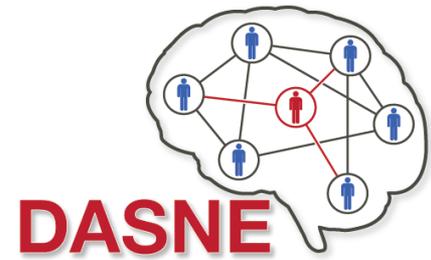


Abbildung entfernt.

Modifiziert nach Weissbach A, Herzog R, Pauly M et al., im Druck Mov. Disord. 2021

Fall 1

Pathway

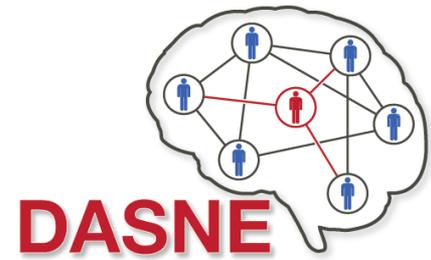


Abbildung entfernt.

Fall 1

Biomarker

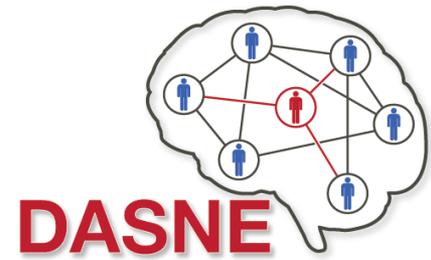


Abbildung entfernt.

Modifiziert nach Weissbach A, Herzog R, Pauly M et al., im Druck Mov. Disord. 2021

Fall 1

Varianten im GCH1-Gen



Abbildung entfernt.

Fall 1

Therapie



Abbildung entfernt.

Abbildung entfernt.

OBSERVATION

Beneficial Prenatal Levodopa Therapy in Autosomal Recessive Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase 1 Deficiency

Norbert Brüggemann, MD; Juliane Spiegler, MD; Yorck Hellenbroich, MD; Thomas Opladen, MD;
Susanne A. Schneider, MD, PhD; Ulrich Stephani, MD; Rainer Boor, MD; Gabriele Gillessen-Kaesbach, MD;
Jürgen Sperner, MD; Christine Klein, MD

*Modifiziert nach Weissbach A, Herzog R,
Pauly M et al., im Druck Mov. Disord. 2021*

Abbildung entfernt.