



Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen
Virtuelle Fallkonferenz am 27. November 2020, Zoom



Chroniken 27.11.2020

Experten*in	Haupt-Schwerpunkte / Spezialexpertise	Ort
Assmann, Birgit	Neurometabolische Erkrankungen	Heidelberg
Brockmann, Knut	Neuropädiatrie, paroxysmale Störungen, infantile Zerebralparese	Göttingen
Brüggemann, Norbert	Neurogenetik, Dystonien, genetisch determinierte Parkinson Syndrome	Lübeck
Ganos, Christos	Hyperkinetische Bewegungsstörungen und seltene Syndrome	Berlin
Klopstock, Thomas	Mitochondriopathien	München
Lerche, Holger	Epilepsien, paroxysmale Störungen	Tübingen
Lohmann, Katja	Neurogenetik, Molekulargenetik	Lübeck
Münchau, Alexander	Bewegungsstörungen bei Kindern, seltene Syndrome, Neuropsychiatrie	Lübeck
Schöls, Ludger	Ataxien, HSP, Leukodystrophien	Tübingen
Schüle, Rebecca	Ataxien, HSP, seltene Syndrome	Tübingen
Synofzik, Matthis	Ataxien, Motorneuronenerkrankungen, komplexe Bewegungsstörungen	Tübingen

Fall 1: Mitte Zwanzig-jährige Patientin mit Mutation im *SEMA6B*- Gen

Präsentierende: Rebecca Herzog (Lübeck)

Moderator: Ludger Schöls (Tübingen)

Chronist: Alexander Münchau

Anamnese incl. Vorgeschichte

- Unauffällige Schwangerschaft, kein Medikamenten-/Drogenmissbrauch
- „Sturzgeburt“ in der 34. SSW, 1520g Geburtsgewicht, APGAR nicht bekannt
- Globale Entwicklungsverzögerung, Laufen mit ca. 5 Jahren, Sprechen der ersten Worte mit 3-3,5 Jahren, lernte Fahrradfahren
- Mit ca. 10 Jahren therapierefraktärer, non konvulsiver Status epilepticus
 - Erstbeschreibung einer Ataxie sowie eines inter-iktualen Myoklonus
- Behandlung mit Levetiracetam und Phenobaribital, hierunter lediglich wenige Absencen, ansonsten keine Anfälle mehr
- Verlauf: Progress der Bewegungsstörung, nicht mehr alleine gehfähig ab dem 13 Lj.

Befund:

- Adipös; freundlich zugewandt, deutliche kognitive Einschränkung
- Leichte Schwäche der Hüftextension (4+/5)
- Verlangsamte Hand- und Fingerbewegungen
- Zerebelläres Syndrom: verzögerte Sakkadeninitiierung, okulomotorische Apraxie, gestörte VOR-Suppression, zerebelläre Dysarthrie, gestörte Hand/Kopf-Augen-Koordination, Gangataxie, Extremitäten-Dysmetrie
- Spontaner, Aktions-verstärkter positiver und negativer Myoklonus, insbesondere an Rumpf und Schultern, mit deutlicher Einschränkung der posturalen Kontrolle

Zusatzuntersuchungen nicht wegweisend

Syndrom: globale Entwicklungsstörung, Epilepsie, progredientes Myoklonus - Ataxie Syndrom

Diskussion:

Panel: Befunde der Okulomotorik? Blickparese? Hinweise auf PNP oder afferente Störung

Rebecca Herzog: gestörte VOR-Suppression, gestörte Hand/Kopf-Augen-Koordination, keine Blickparese; keine PNP, unsicherer Gang durch negative Myoklonien und Ängstlichkeit erklärt

Panel: Art und Dauer der epileptischen Anfälle insbesondere der „Absencen“ ?

Rebecca Herzog: eher längere Bewusstseinsstörungen.

Panel-Bewertung: dies spricht dagegen, dass es sich um klassische Absencen gehandelt hat.

Panel: Handelt es sich eher um primäre Entwicklungsstörung oder um progredientes (degeneratives Syndrom) nach initial normaler Entwicklung?

Rebecca Herzog: Eher ersteres,

Panel-Bewertung: Spricht dafür, dass es sich nicht um Erkrankung aus der Gruppe der sich im Laufe der Kindheit manifestierenden (oft autosomal-rezessiven) Erkrankungen, sondern eher um ein (genetisches) kongenitales Syndrom handelt.

Panel: Es wurde initial berichtet, dass sie mit 24 Wochen zur Welt gekommen sei, ohne dass sie länger intensiv-medizinisch behandelt werden musste und ohne dass es im MRT im Verlauf Strukturauffälligkeiten gab. Dies kann eigentlich nicht sein...

Anmerkung: bei Nachprüfung stelle sich heraus, dass die Patientin tatsächlich in der 34. SSW zur Welt kam...

Panel: Hör-, oder Sehstörungen? Lipom? – möglicher Hinweis für Mitochondriopathie, z.B. MERFF?

Rebecca Herzog: Nein

Panel: Was spräche gegen Lafora body Erkrankung oder Sialidose?

Panel: Der Verlauf spricht dagegen. Meist handelt es sich um in den ersten Jahren normale Kinder, die sich dann nach Ausbruch der Erkrankung innerhalb weniger Jahre rasch verschlechtern; auch ist der Myoklonus meist deutlich ausgeprägter;
DD: Niemann-Pick Typ C; passt jedoch nicht, da man hierbei eine supranukleäre Blickparese nach unten zu erwarten wäre, ebenso eine zerebelläre Atrophie, die in diesem Fall nicht vorlag.

Panel: Zerebelläre Atrophie findet sich bei Niemann-Pick Typ C meist nicht.

Diskussion nach der Fallkonferenz im Nachgang (per Mail):

Panel:

„Lieber.....,ich möchte Ihre Replik, dass bei NPC keine zerebelläre Atrophie zu beobachten ist, zumindest teilweise relativieren. Ich habe meinen Hinweis nicht aus der Luft gegriffen, ich habe den entsprechenden Befund wenige Male gesehen. Ich sende ein typische Beispiel mit, und einen Artikel.

Imaging Befunde sind wohl - wie bei einigen anderen Affektionen (wie MLD, Krabbe, NCL) - abhängig vom Krankheitsstadium bzw. auch von „Typ“ (infantil...juvenil...adult). Es gibt ja immer Ausnahmen bzw. ein Spektrum. Ich würde also bei einem „juvenilen“ Beginn einer zerebellären Atrophie einen M. NPC in der DD berücksichtigen und - falls andere Screening-Tests wie AFP negativ sind - Oxysterole im Serum messen lassen.

Übrigens: die white matter Veränderungen sind bemerkenswert - solche Befunde sieht man bei einer Reihe von primär neuronalen Krankheiten wie late-infantil NCL, GM2-Gangliosidose, Infantile Neuraxonale Dystrophie“

„Lieber....., wie schoen, dass sich die Gelegenheit ergeben hat, erneut von Ihnen eine Email zu bekommen! Vielen herzlichen Dank fuer die informativen .pdfs!

Ich glaube auch und stimme Ihnen absolut zu, dass bei Hinweisen einer zerebellären Störung, NPC immer in der DD sein sollte. Mir war es wichtig, dass der Punkt nicht falsch interpretiert wird, z.B. dass NPC nur bei zerebellärer Atrophie zu berücksichtigen wäre oder dass dieser ein spezifischer Hinweis sei.

zB. laut "Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C" von 2018 ("However, on the contrary to several of those diseases, in NPC patients, there is no peripheral neuropathy and brain MRI is normal or shows nonspecific abnormalities (mainly atrophy).")

Ich betreue 7 adulte Fälle in mit Symptombeginn in der Kindheit/Adoleszenz. Bei diesen Fällen steht in meinen Augen die Kleinhirnatrophie nicht im Vordergrund, obwohl ich natürlich einsehe, dass dieses in genauen volumetrischen Untersuchungen auffallen würde.

Herzliche Grüsse und hoffe, dass wir in 2021 die Gelegenheit haben werden, uns persönlich kennen zu lernen!“

„Lieber.... ,
es freut mich sehr, dass unsere Falldiskussion noch so reichen Nachklang findet.
Ich teile die Einschätzung absolut aus meiner Erwachsenenperspektive. Wir sehen in vorwiegend ataktische NPC-Fälle (N=9). Da sehe ich eigentlich immer eine Kleinhirnatrophie milden bis mittleren Ausmaßes neben den oft gar nicht so ins Auge stechenden Marklagerveränderungen, die oft milchglasartig imponieren.
Vielen Dank für Ihre wie immer sehr anregenden Beiträge.....“

Auflösung durch Rebecca Herzog: Trunkierende DNA Variante im letzten Exon des **SEMA6B**-Gens, wahrscheinlich de novo.

Zur Behandlung mit Zonisamid:

Panel: ungewöhnlich gutes Ansprechen; oft hilft Zonisamid bei Myoklonus nicht so gut, bzw. nur vereinzelt; Therapie-Versuch lohne sich jedoch meist, wie auch dieser Fall zeigt.

Hausaufgaben / Nachlese: berichten, dass sie in der 34. und nicht der 24. SSW geboren wurde.

Fall 2: 10-jähriges Mädchen mit abendlichen Beinschmerzen

Präsentierende: Knut Brockmann (Göttingen)

Moderator: Alexander Münchau (Lübeck)

Chronist: Ludger Schöls (Tübingen)

Anamnese:

- Seit 6. Lebensmonat Episoden von Unruhe, Weinen für 30 Min alle 6 Wochen, meist nachts im Schlaf – Bauchschmerzen? Wachstumsschmerzen?
- Über die Jahre Zunahme der Frequenz, derzeit täglich, stets abends, Dauer 30 Min.
- Beschreibt Schmerzen in beiden Beinen, manchmal auch in den Armen
- Naproxen hilft
- Muskelkraft und Ausdauer vermindert, max. Gehstrecke 200m
- Mit 6J auch rezidivierende Bauchschmerzen

Befund:

- Videos: In Schmerzattacken Unruhe – paroxysmale Dyskinesien?

Zusatzuntersuchungen:

- Kein Anhalt für Neuropathie

Syndrom: Episodisches nächtliches Schmerzsyndrom, NSAR-responsiv

Diskussion:

- Paroxysmale Dyskinesie klassischerweise nicht schmerzhaft
- Episodische Schmerzsyndrome kommen bei Natriumkanalerkrankungen (SCA9, SCN10) vor, sind aber i.d.R. mit Erythromelalgie vergesellschaftet und werden autosomal dominant vererbt, hier aber Familienanamnese leer

Genetische Diagnostik:

- Heterozygote Sequenzvariante unklarer Signifikanz in *SCN11A* c.2448T>A; p.Asn816Lys
- Gesunder Vater trägt diese Variante auch
- Steve Waxman, Yale: Nachweis von gain of function für die Variante
- Zhang et al. Gain of function mutations in SCA11 cause familial episodic pain AJHG 2013; 93:957-966
- Huang et al. Brain 2014;137:1627
- Kabata et al. PLOS One 2018;13:e0208516: 42 unverwandte Fälle aus Japan
- Offenbar auch in D nicht so selten: 4 weitere Pat in Göttingen, 6 in ESNEK-Abfrage, 30 nach Fortbildungskasuistik

Therapie:

- Unter Lamotrigen 4mg/kgKG/d Sistieren der Bauchschmerzen und Obstipation sowie Reduktion der Frequenz der Beinschmerzen
- Alternativen: Gabapentin?
- Panel: Andere Natriumkanalblocker probieren: Lacosamid, Carbamazepin, Phenytoin

Offene Fragen / ev. Nachlese:

- Wie ist inkomplette Penetranz zu erklären?
- Wie ist Penetranz in den publizierten Familien?
- Besserung der Belastbarkeit unter Therapie?

Fall 3 (Molecular Board): Säugling mit 3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase

Präsentierender: J Park (Lübeck)

Moderator: Holger Lerche (Tübingen)

Chronist: Birgit Assmann (Heidelberg)

Thema/Fall: Säugling mit Serin-Biosynthese-Defekt - Diagnose-stellung durch reversed genotyping bei ungewöhnlichem molekulargenetischen Befund

Fall: small for gestational age (SGA) Neugeborenes (geb. Sommer 2019). Wegen Mikrozephalie, Gedeihstörung und eingeschränkter Hüftbeweglichkeit mit V.a. Allgemeinstörung im EEG unter V.a. übergeordnete Störung >>> Trio-Exom

Im Exom lediglich heterozygote Anlageträgerschaften, keine Diagnose, Re-evaluation in 2 J. empfohlen.

Beginn einer therapieresistenten Epilepsie, >>> daher Stoffwechselfeldiagnostik inklusive Lumbalpunktion. Im Liquor pathognomonische Erniedrigung von Serin und Glycin.

Bitte um Re-evaluation der Exomdaten seitens Neuropädiatrie speziell im Hinblick auf die Serin-Synthese-Enzyme. >>>Lediglich Klasse 4 missense Variante im **3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase Gen** heterozygot beim Kind - von der Mutter übertragen.

Qualität der Probe suboptimal, daher Gendosis-analysen nur begrenzt auswertbar. Jedoch ergab sich im Exom ein Verdacht auf eine Strukturvariante mit Gendosisveränderung auf väterlichem Allel >> Zur besseren Analyse Probe für Genom-Analyse von der Patientin>>> Bestätigung einer komplexen Strukturvariante in väterlichem Gen. Allerdings nur im letzten Exon, (in Diskussion: ca 40 kilobasen deletiert und zusätzlich Insertionsänderung eines anderen kleinen Teiles des Exons)

Von genetischer Seite nun auf beiden Allelen Varianten im 3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase Gen (kodiert für das erste Enzym des Biosyntheseweges von Serin) und daher molekulargenetisches Korrelat für autosomal rezessiv vererbte Serin-Biosynthese-Störung möglicherweise gefunden. Allerdings bestand die Überlegung, ob die komplexe Mikrodeletion im letzten Exon des Genes tatsächlich funktionell so gravierende Auswirkungen haben würde bzw. ob man diesen Punkt noch zweifelsfrei nachweisen könnte (um sichere pränatale Diagnostik anbieten zu können)

Diesbezüglich ist noch eine mRNA Analyse geplant. Ein Labor, das die Enzymaktivität misst, war noch nicht gefunden (Anmerkung d. Chronistin: Nachfrage in Groningen bei Prof. de Koning)

Von klinischer Seite deutliche Besserung des EEG durch Substitution mit L-Serin (vermutlich auch der Anfälle, keine Details verfügbar)

Diskussion:

Christos Ganos zeigte zunächst kurz das Video eines erwachsenen Geschwisterpaares mit dieser Erkrankung aus dem letzten Videoquiz der DASNE 2019 (Diagnosestellung nicht im frühen Kindesalter)

Eine 40 kb Mikrodeletion im CGH-array zu detektieren ist zumindest grenzwertig bis nicht zuverlässig möglich. Gendosisfehler zu erkennen hängt von Probenqualität, Präzision der

Fragestellung und Ausmaß des Befundes ab. Daher können diese Befunde der korrekten Interpretation (zunächst) entgehen.

Dieser Fall demonstriert, wie wichtig die Ausnutzung möglicher biochemischer Befunde (oder in anderen Fällen ggf. pathognomonischer MRT-Befunde, ggf. auch charakteristischer Biopsiebefunde ...) und der gute Informationsaustausch der klinisch betreuenden KollegInnen mit den KollegInnen der Genetik ist.

Neben der Möglichkeit von „reversed phenotyping“ vom eindeutigen molekulargenetischen Befund ausgehend, ist dieser Fall als „reversed genotyping“ einzuordnen, bei dem eine klinisch-biochemisch eindeutige Diagnose den ungewöhnlichen molekulargenetischen Befund relativ sicher zuordnet.

Diskussion um pränatale Diagnostik: Eine Chorionzottenbiopsie (11. SSW) oder frühe Amniocentese wäre anzustreben, damit bereits intrauterin durch L-Serin-Gaben an die Mutter behandelt werden kann. Diese intrauterine Therapie scheint die strukturellen Fehlbildungen der cerebralen Netzwerkstruktur zu verhindern [*de Koning et al, LANCET (2004) 364:2221-2222*]

Beim postnatalen Therapiebeginn zeigt sich üblicherweise eine gute Besserung der Epilepsie, jedoch keine sichere Besserung der kognitiven Entwicklung. Die wenigen pränatal behandelten Kinder zeigten laut Literatur eine deutlich bessere Entwicklung.

Daher ist eine sichere pränatale Diagnostik für diese Familie sehr sinnvoll.

Aus dem Panel wird über ein Kind mit dieser Diagnose berichtet, bei dem zunächst bei „Syndromverdacht“ wegen Mikrozephalie eine MRT-Untersuchung ohne wegweisenden Befund durchgeführt wurde und diese Diagnose über die Exom-diagnostik gestellt wurde. Da die Prognose in diesem Fall auch vom Zeitpunkt des Therapiebeginnes abhängt, wurde empfohlen, wieder vermehrt Lumbalpunktionen und Stoffwechseldiagnostik z.B. in der Restsedierung nach MRT durchzuführen, da man die biochemischen Ergebnisse deutlich schneller verfügbar hat.

Ferner wurde vorgeschlagen, zukünftig auch im Rahmen der DASNE evtl. eine gezielte Aufarbeitung von unklaren Fällen jeweils unter Federführung einer zu benennenden Person voranzutreiben.

Prof. Lerche erwähnte ein Projekt mit „rapid genome sequencing“ bei Neonaten und brachte die Überlegung ein, ein ähnliches Projekt z.B. beim BMBF zu beantragen. Andere gaben weitere Projekte dieser Art in den Chat-boxen an. Dieses Thema wurde nicht mehr weiter diskutiert.

Anmerkungen Assmann: bei dem offenbar schwerbetroffenen Kind und erniedrigtem Glycin im Liquor kann eine zusätzliche Substitution mit Glycin evtl. hilfreich sein (vgl. Literatur). Die grösste Erfahrung hiermit und mit pränataler Therapie dürfte Prof Tom de Koning haben. E-Mail: t.j.de.koning@umcg.nl

(ggf. + Grüsse von mir) – allerdings immer sehr volle mailbox... , ggf. auch das Sekretariat über internet ausfindig machen, Universität Groningen, Niederlande.

Weitere Literatur:

- 1) Serine biosynthesis and transport defects, El-Hattab Ayman, Molecular Genetics and Metabolism (2016), vol 118: 153-159>> **sehr guter Stoffwechselweg!**
- 2) Arbeit, die auch die Sinnhaftigkeit anderer Aminosäure-Analysen klar macht: AMINO ACID SYNTHESIS DEFICIENCIES (Serin, Glutamin, Prolin, Asparagin) De Koning T.J., J Inherit Metab Dis (2017), vol 40: 609-620

Hausaufgaben / Nachlese: J Park ggf. berichten über Empfehlungen von Prof. Tom de Koning zu pränataler Therapie