Fallpräsentation
Fall 2:

P. Huppke, Neuropädiatrie Jena

DASNE Fallpräsentation; online 29.10.2021

Fall 1

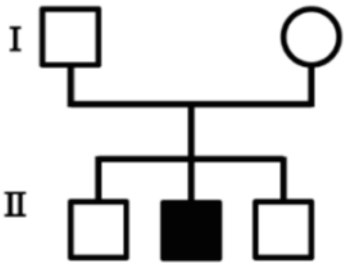
Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf

Anamnese incl. Vorgeschichte

- GG 2750gr, Länge 47cm, KU 32cm
- Laufen mit 12 Monaten, konnte aber nie längere Strecken gehen (Gehstrecke max. 300m)
- Erste Worte mit 9 Monaten
- Regelgrundschule, mäßige Leistungen
- 1. Lj mehrfach stationär bei Diarrhoe und Dystrophie
- Rez. Pneumonien
- Chronische Kopfschmerzen
- Einzelgänger, häufig Probleme mit anderen Kindern

Familien und Sozialanamnese

- 2. von 3 Kindern nicht konsanguiner Eltern
- Geschwister gesund
- In der SS häufige Unterleibsschmerzen

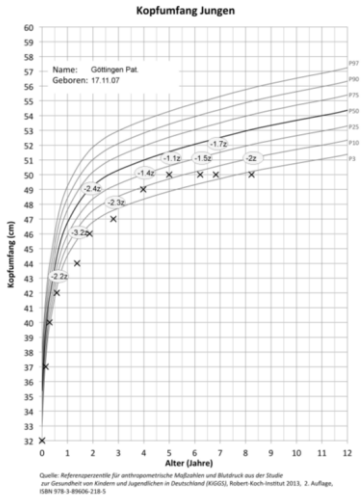


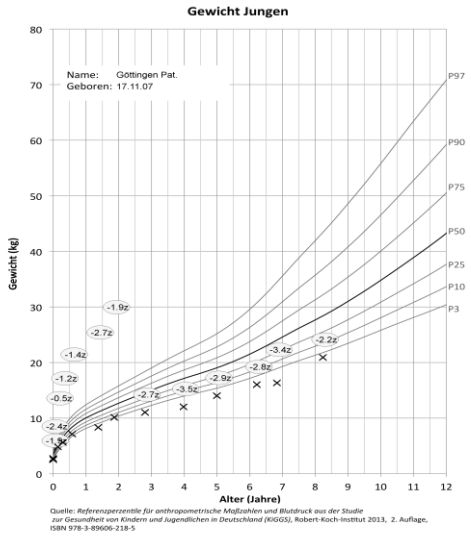
Fall 1

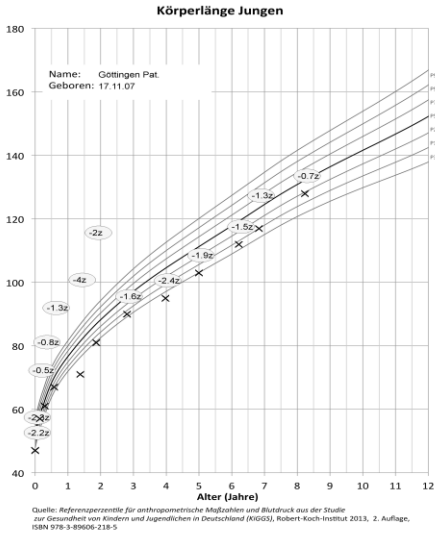
Phänotyp / Körperliche Untersuchung

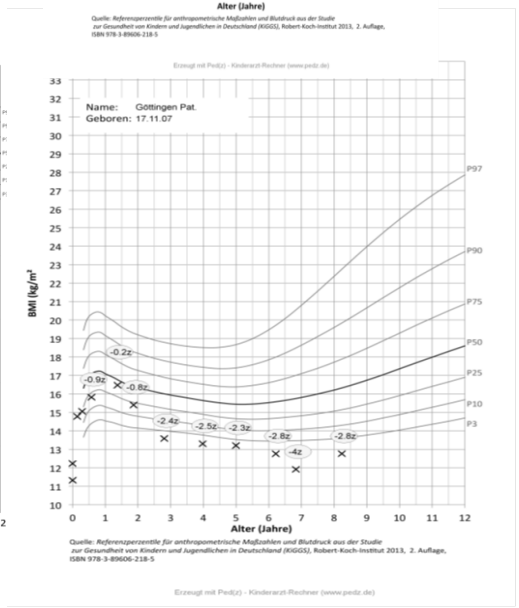
Befund

- Schüchtern, kooperativ
- Dystroph
- Muskulatur hypoton
- Keine fokal neurologischen Auffälligkeiten
- IQ 74



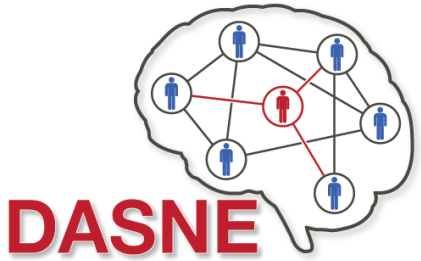






Fall 1

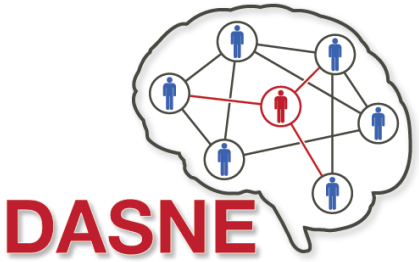
Entscheidende Zusatzbefunde (1)



- HB 8,6g/dl, MCH 17,4pg, MCV 60 µm³
- Transferrin 422mg/dl (220-337), Ferritin 6µg/l (22-275), Eisen 3µmol/l (2.8-22.9)
- Creatinin 0,19mg/dl (0,31-0,61)
- Bilirubin ges. 0.6mg/dl
- AST 73U/l (26-55), ALT 107U/l (11-30)
- Homocystein 2.9µmol/l (5.5-16.2)
- IGF1 49µg/l (55-206)
- Normwerte für OS im Urin, VLCFA, AS im Plasma und Liquor, Mucopolysaccharide, CDT

Fall 1

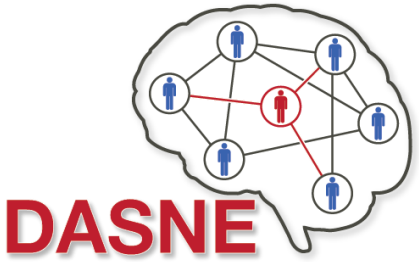
Entscheidende Zusatzbefunde (Exom)



- Compound heterozygote Varianten
  - NCAPD2 – Intron
  - RELN – Intron
  - NEB – Beide beim Vater vorhanden
  - NKX2 – Intron
  - MFI2 – Bekannte Polymorphismen
- Homozygote Varianten
  - ARSE - Bekannter Polymorphismus
  - CYBB – Intron, bekannter Polymorphismus
  - ZNF674 - Bekannter Polymorphismus
  - CHRDL1 - Bekannter Polymorphismus

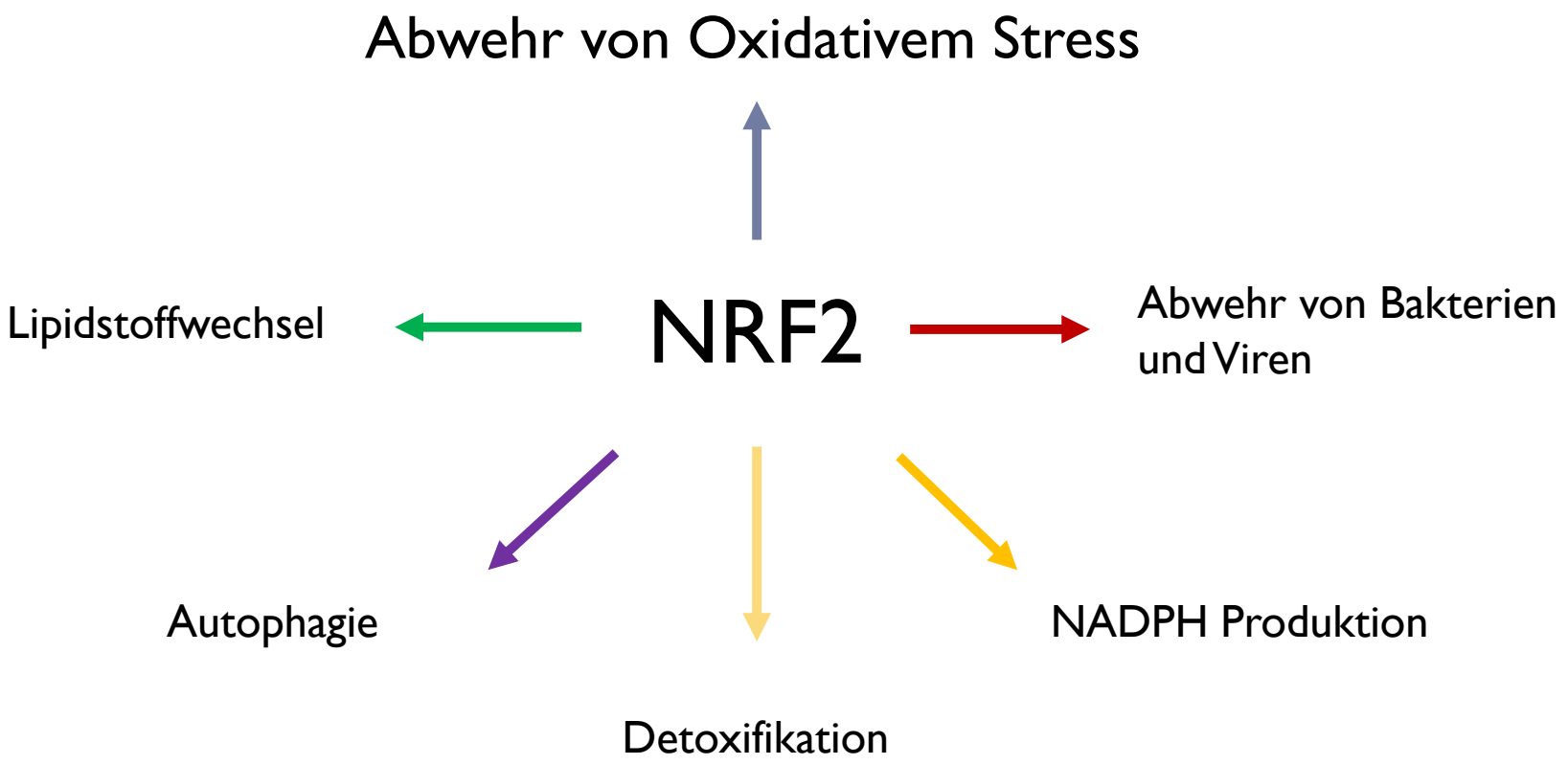
Fall 1

Entscheidende Zusatzbefunde (Exom)

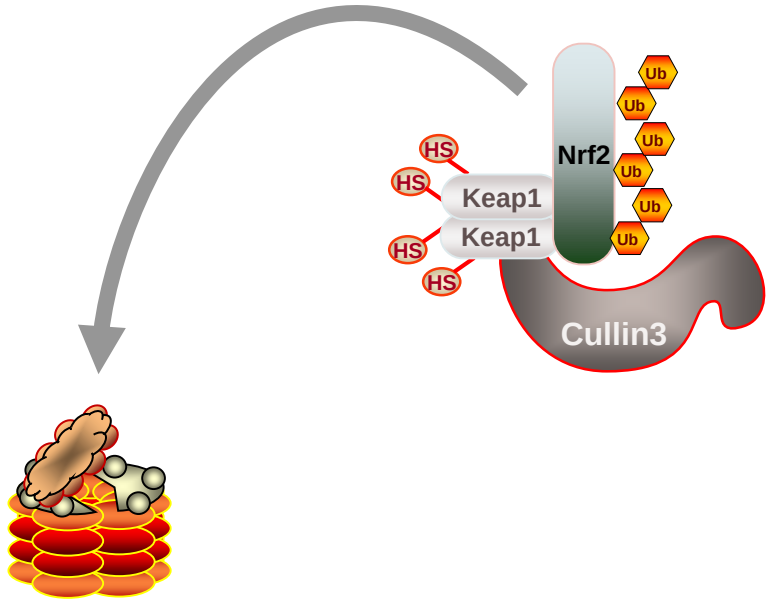


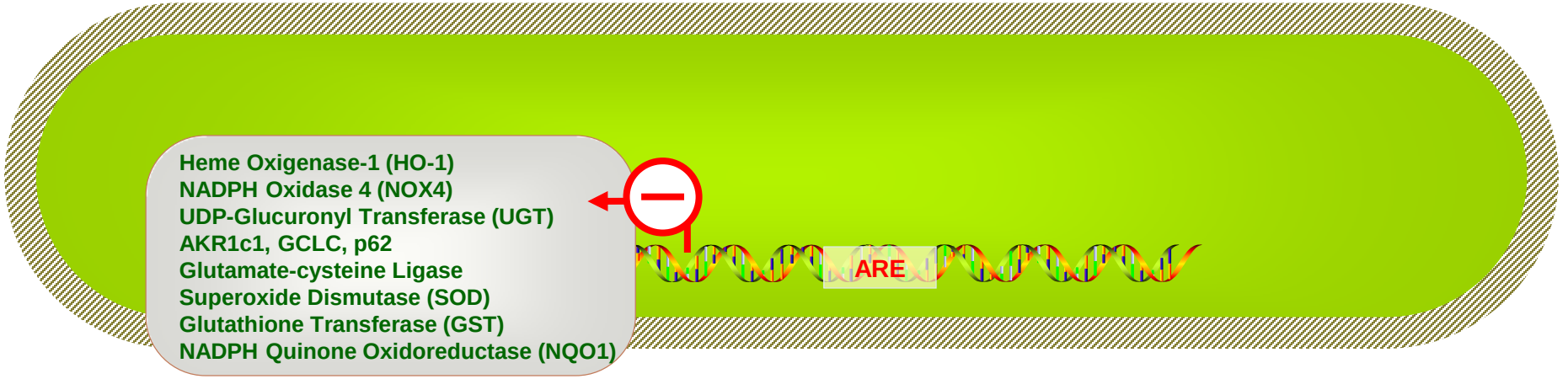
- De novo Varianten, heterozygot
  - PIGR – p.R664W – Seltener Polymorphismus. Polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) is a key component of the mucosal immune system that mediates epithelial transcytosis of immunoglobulins. Mögliche Verbindung zu Immunoglobulin A Nephropathie.
  - NFE2L2 – p.T80K - NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2-LIKE 2. Essential transcription factor for antioxidant and detoxification genes and is crucial for the chemopreventive effect of various phytochemicals against carcinogenesis. Mutationen in Leber und Lungentumoren.
  - CCDC170 – p.Q258R – Protein unbekannter Funktion, mögliche Assoziation zu Brustkrebs.

NRF2 (NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2-LIKE)

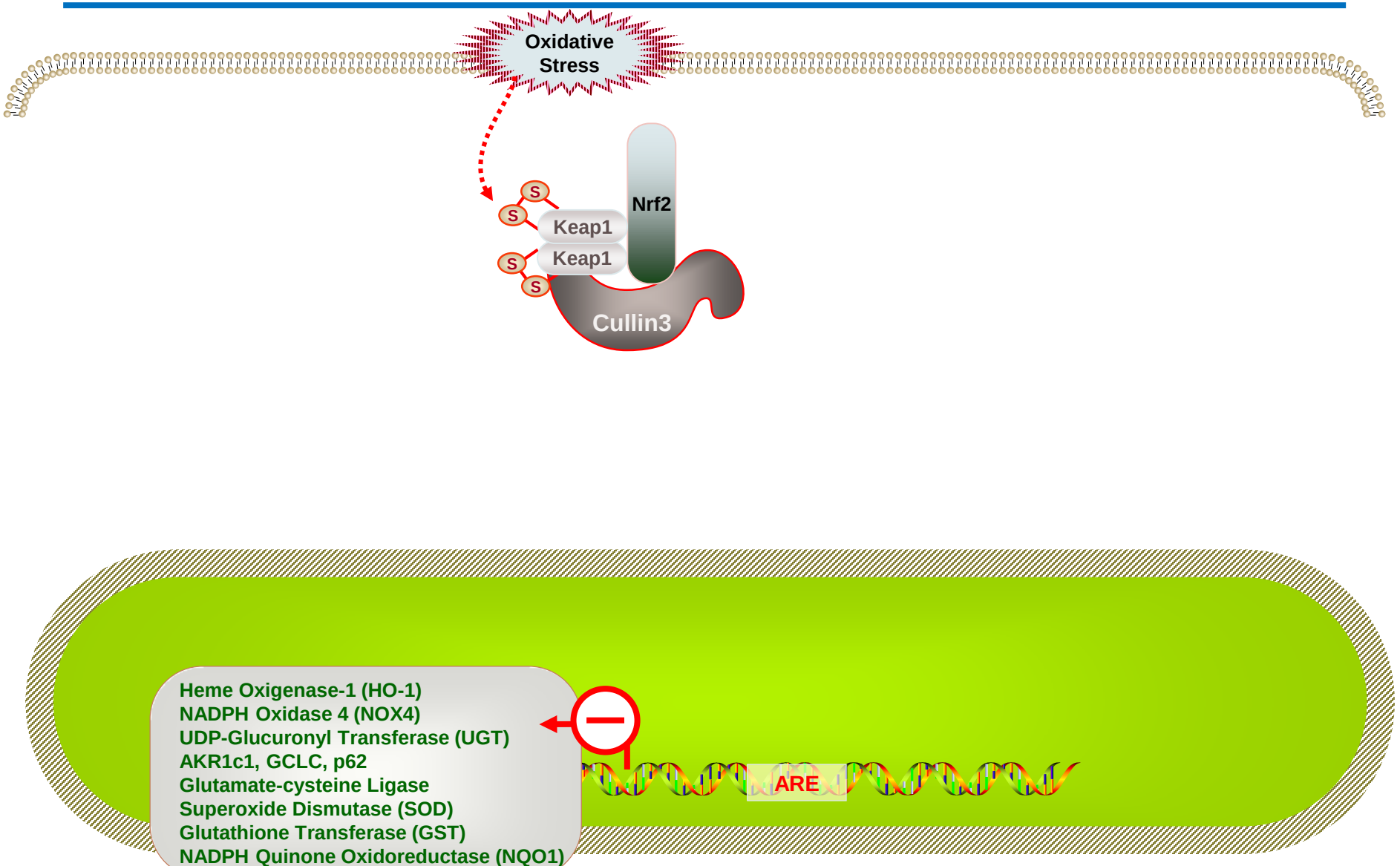


Ohne oxidativen Stress

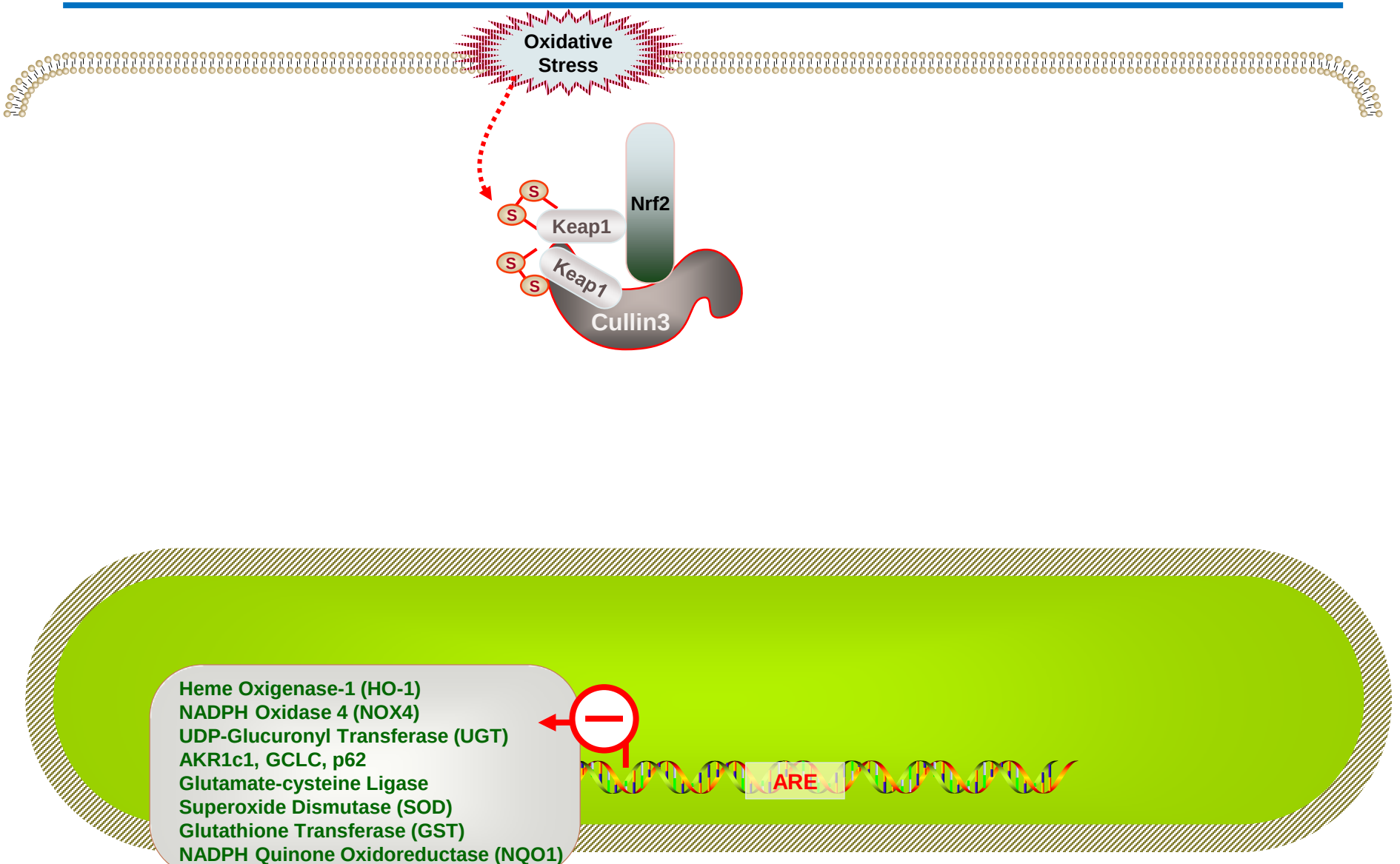




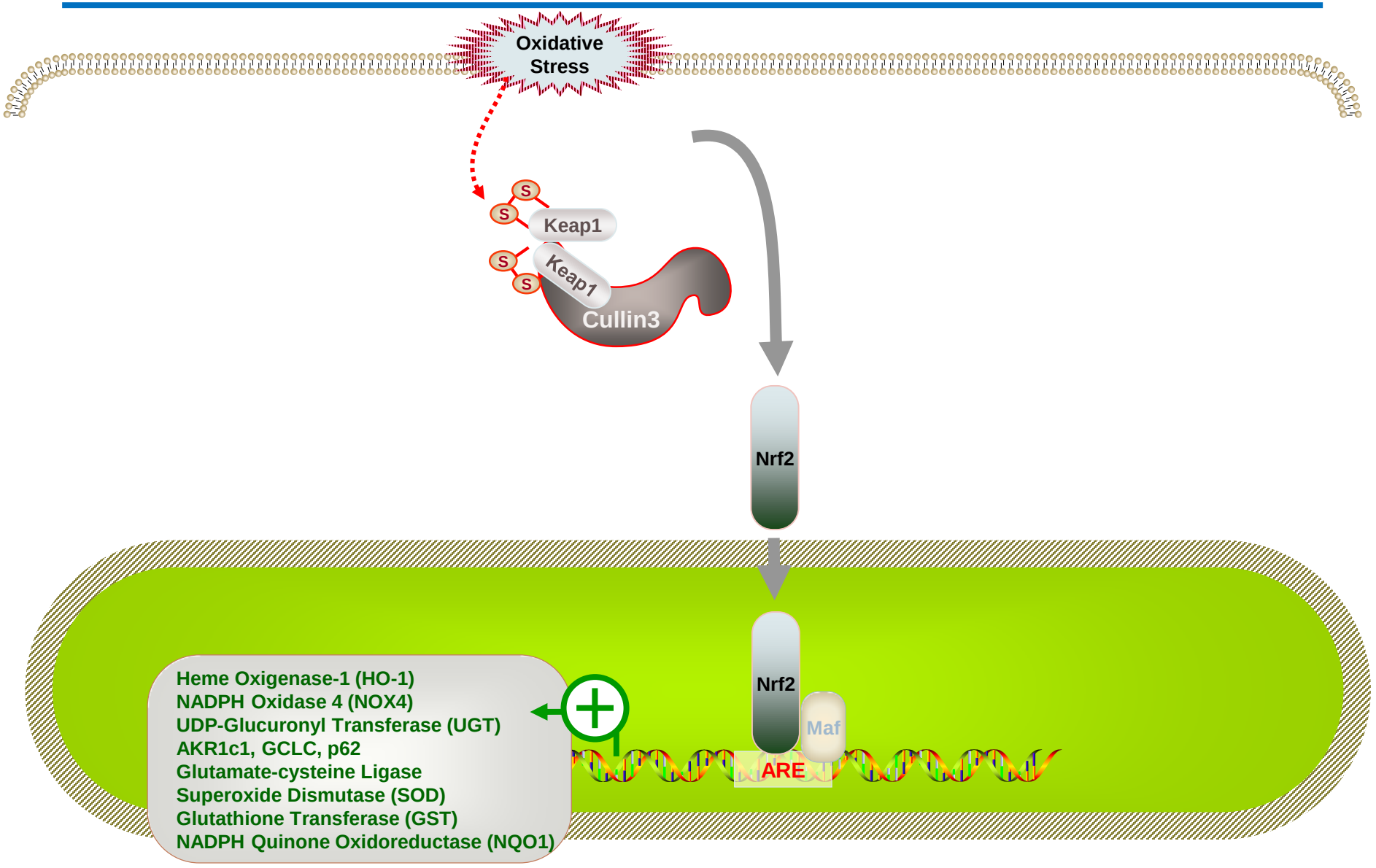
Mit oxidativem Stress



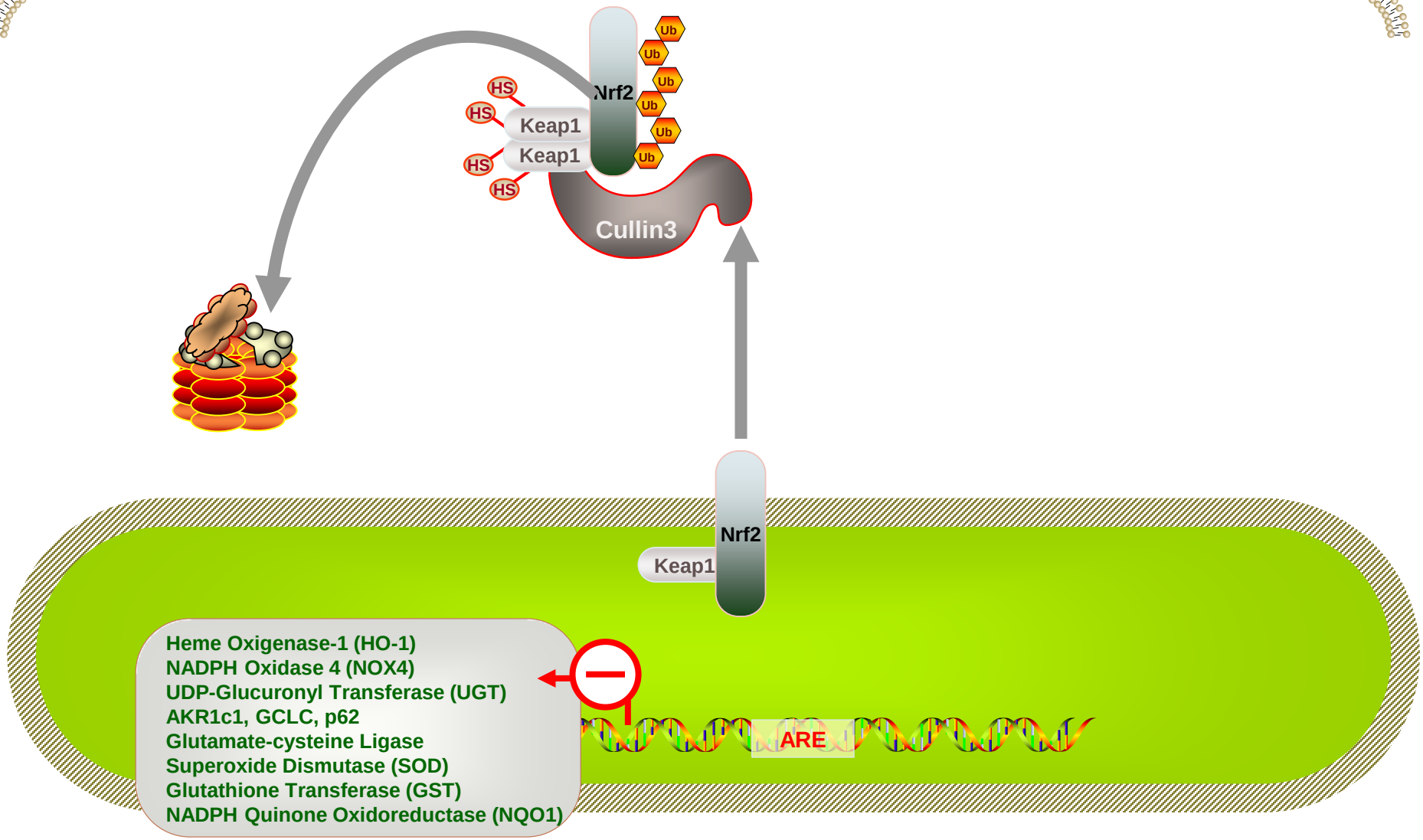
Mit oxidativem Stress



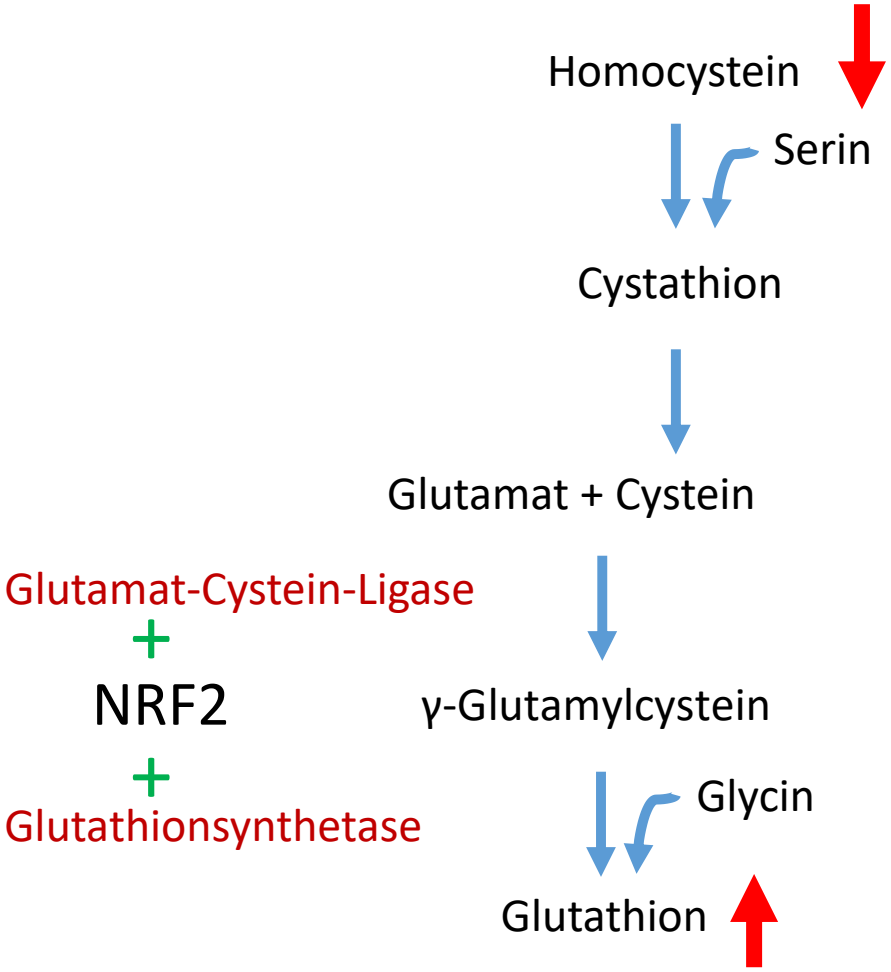
Mit oxidativem Stress



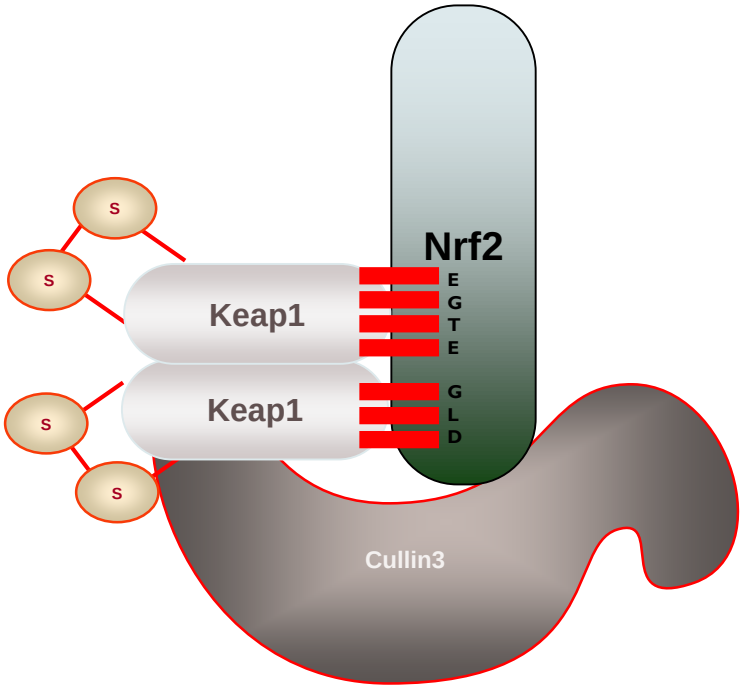
Nach Abwehr von oxidativem Stress



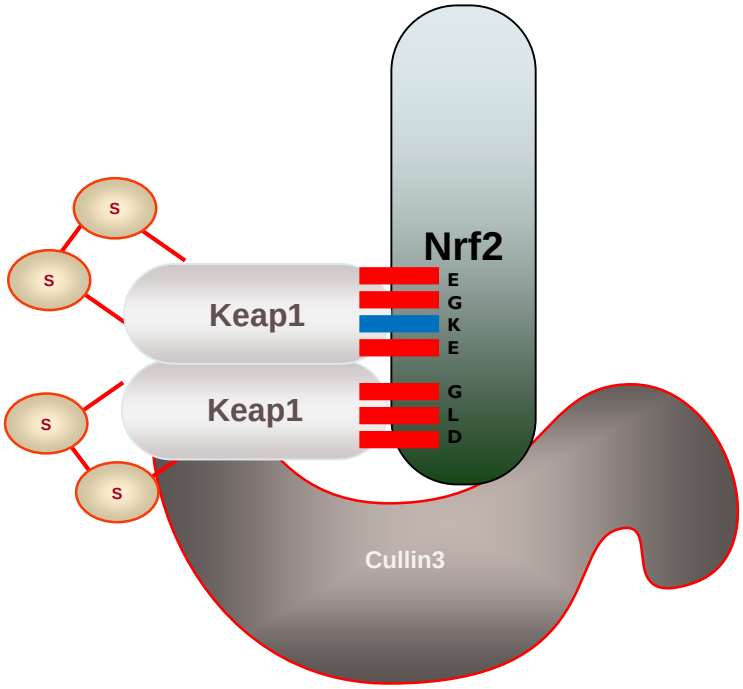
NRF2 und Homocystein



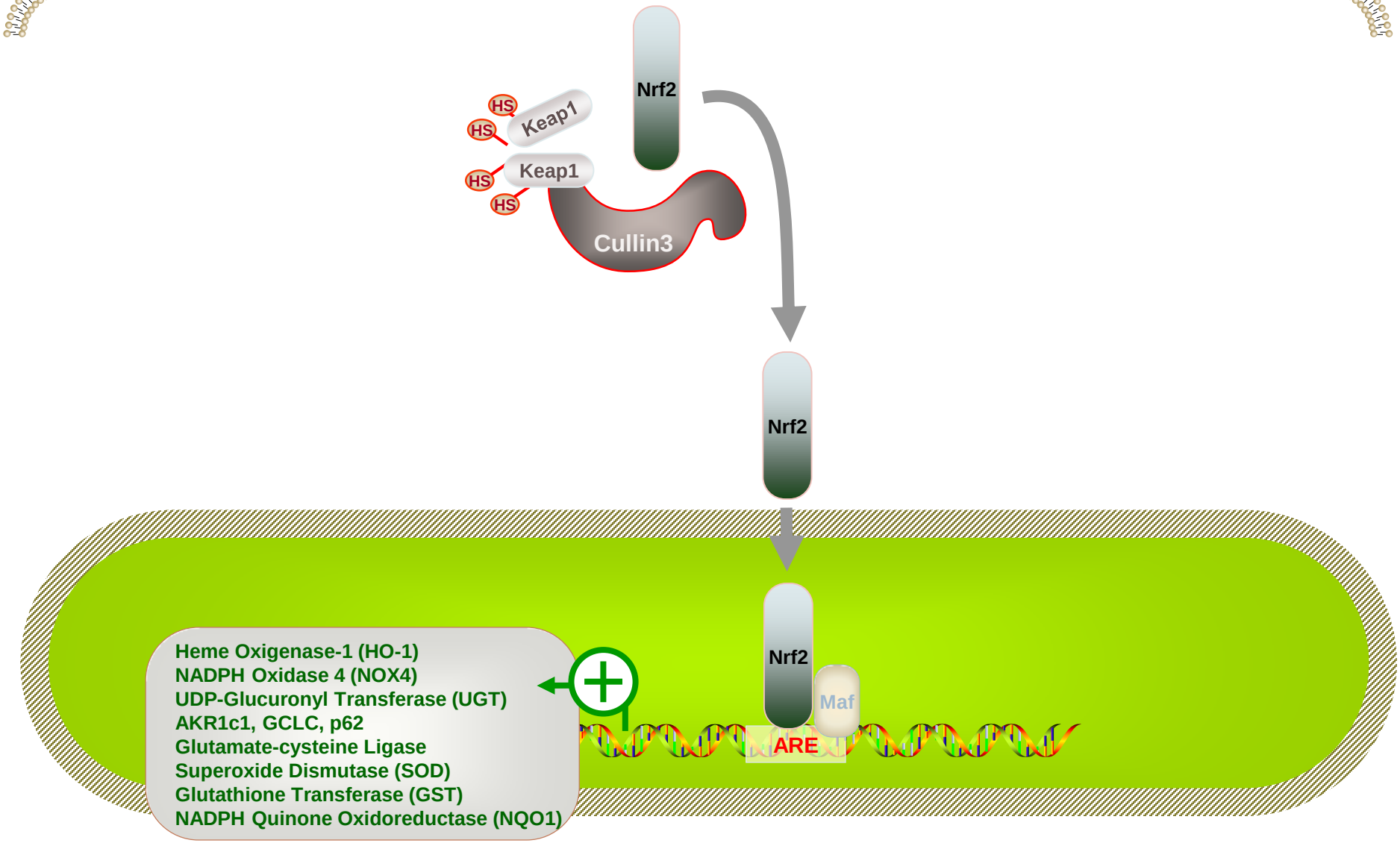
Bindung von KEAP1 an NRF2



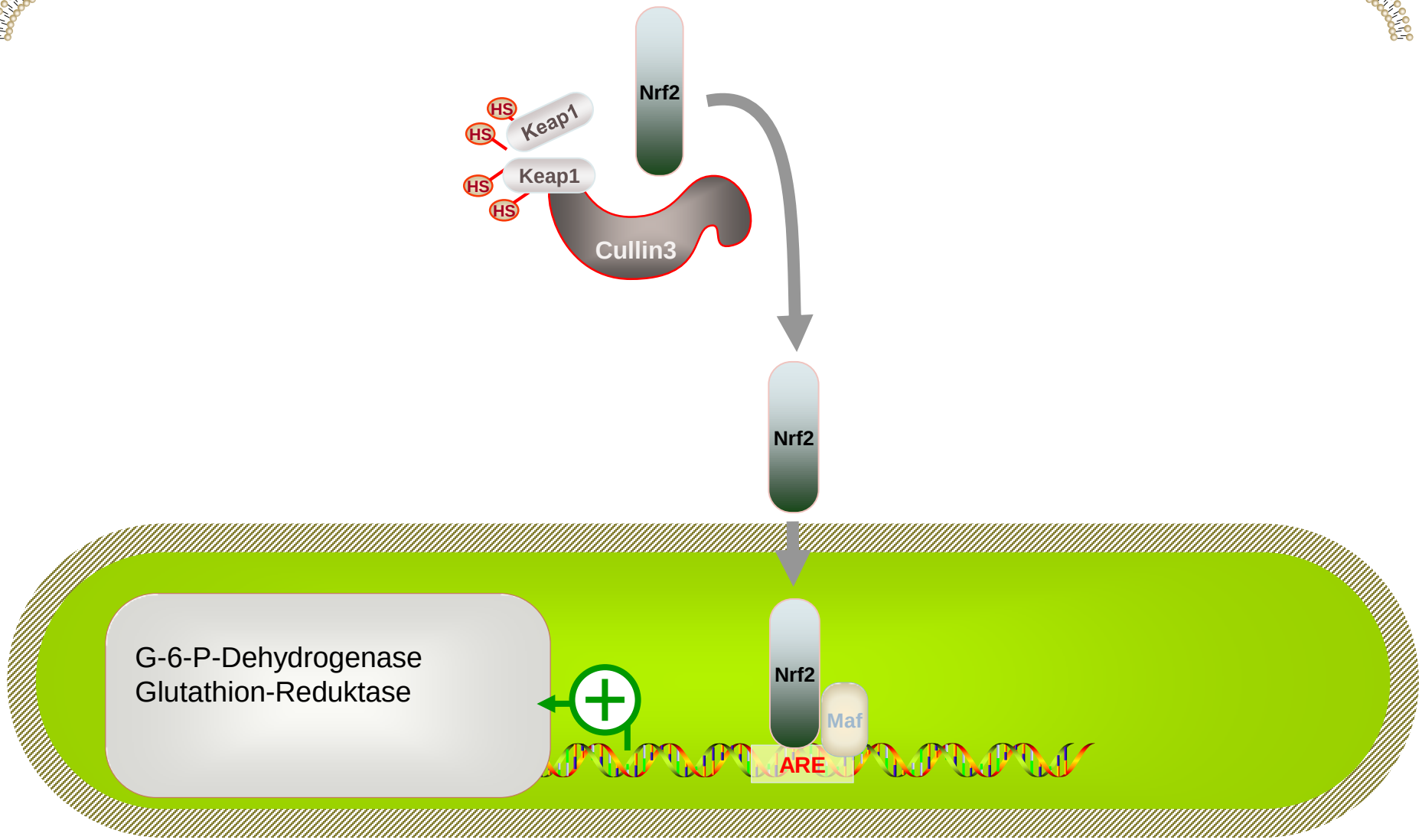
Mutation in NRF2



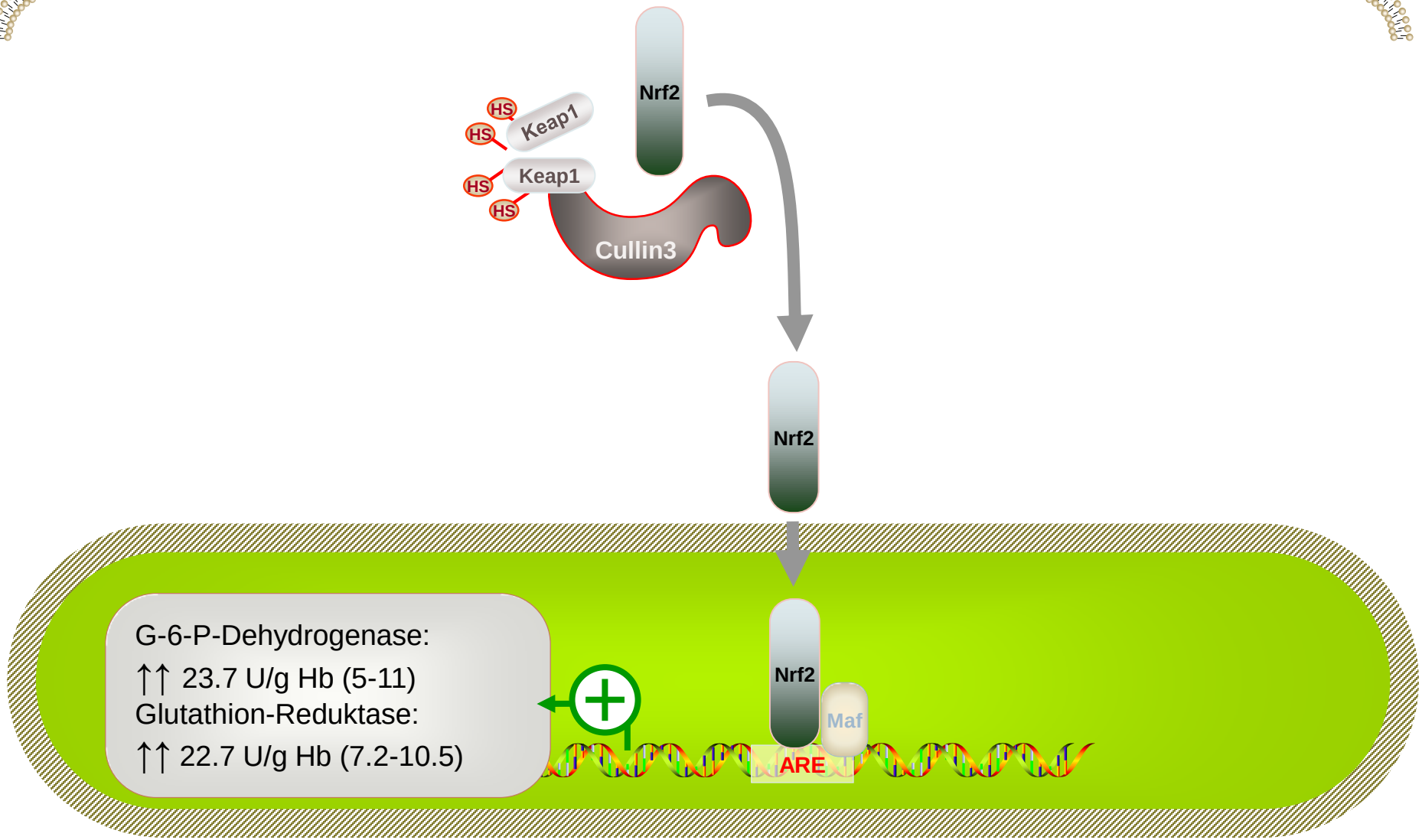
Hypothese: Gestörte Bindung zu Keap1



Folgen der gestörten Bindung



Folgen der gestörten Bindung

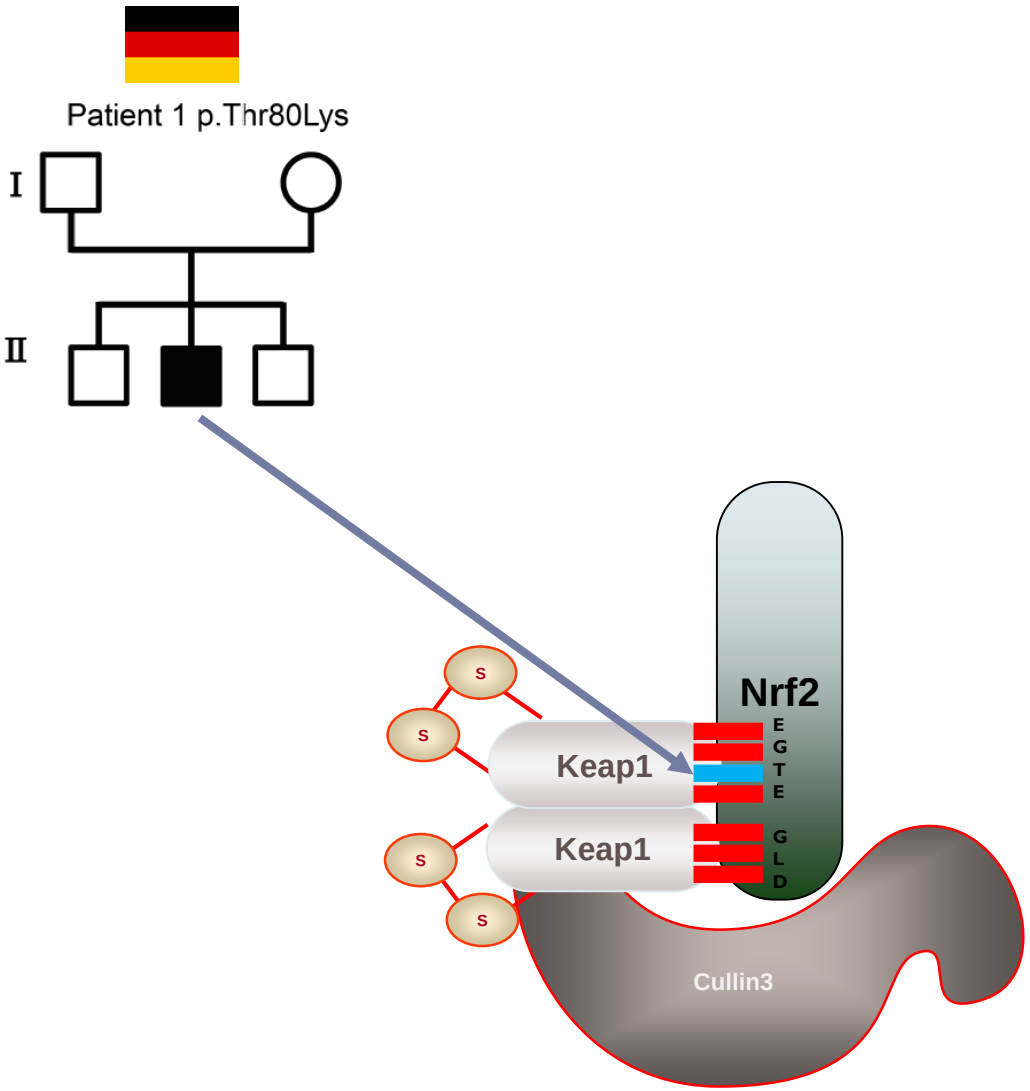


Genexpression in Fibroblasten

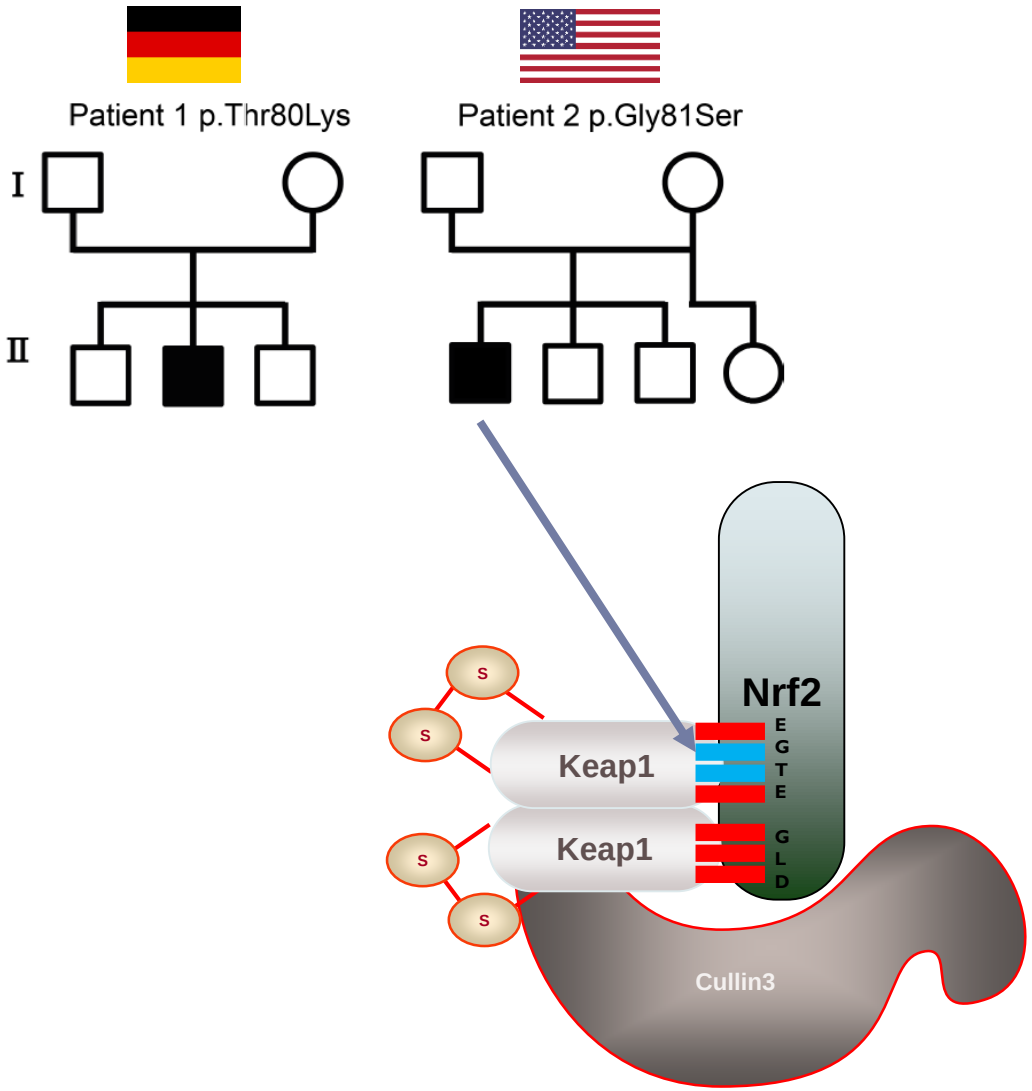
Information entfernt

Huppke et al. Nat Commun. 2017 Oct 10;8(1):818

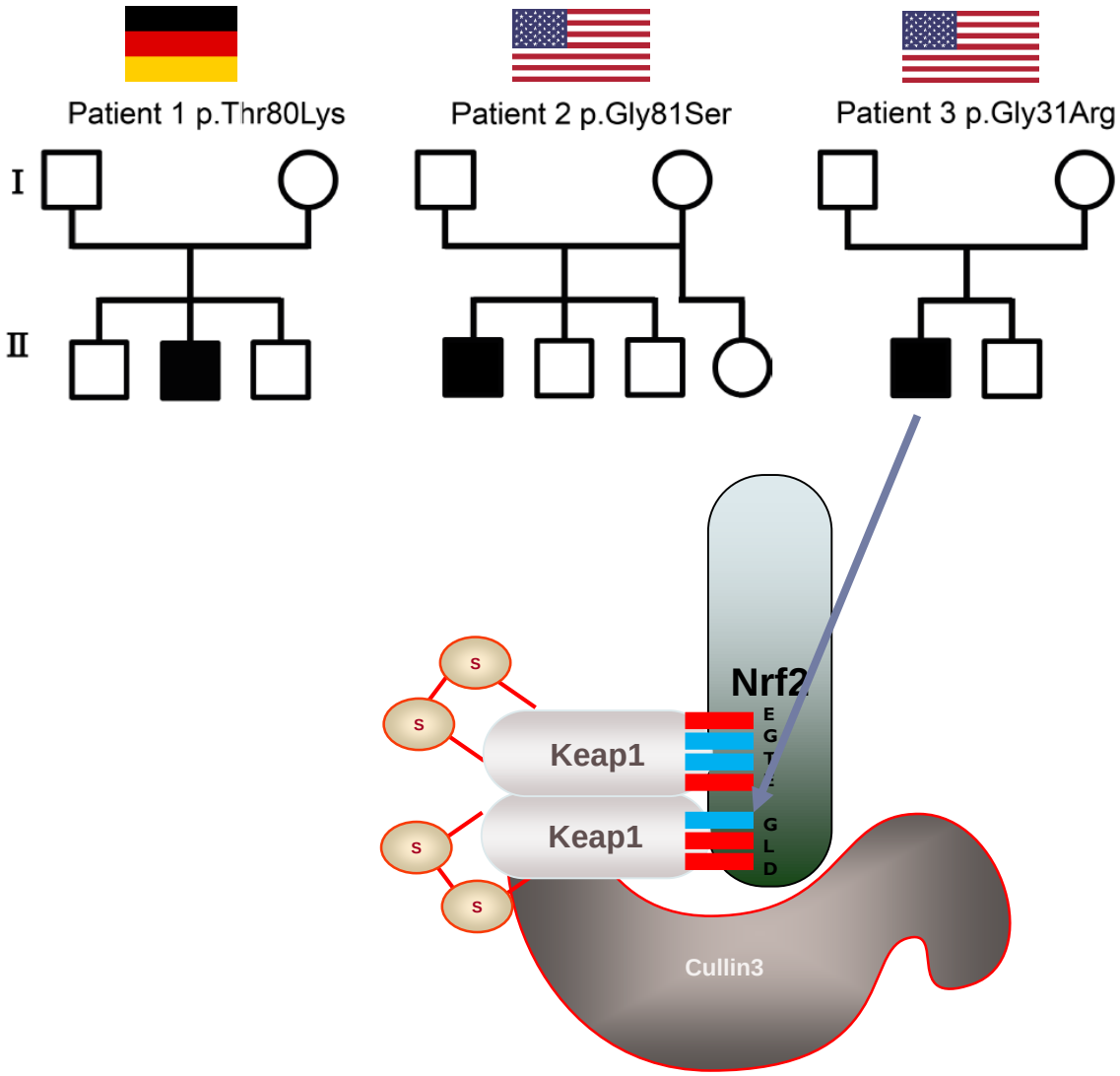
Genematcher



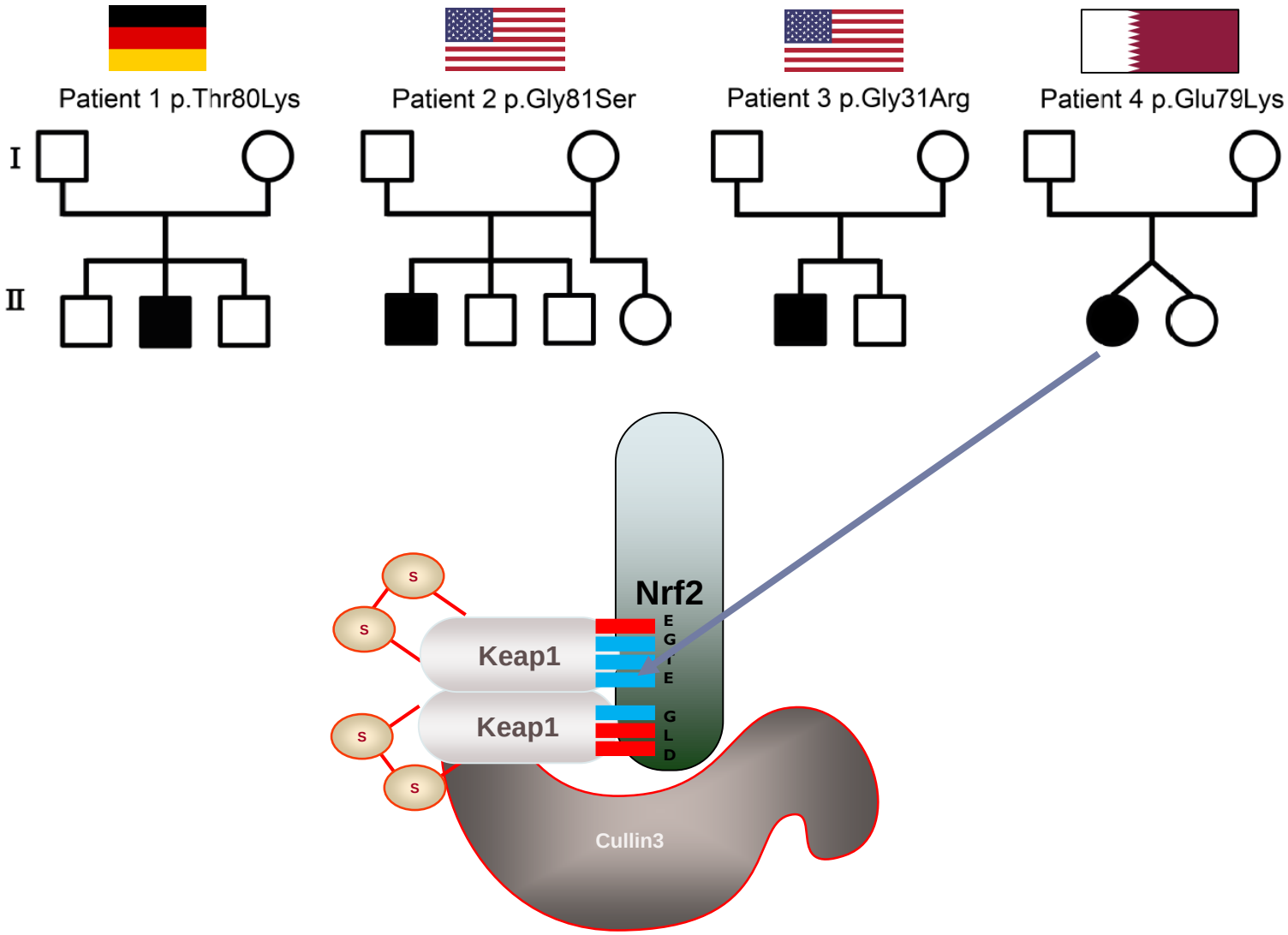
Genematcher



Genematcher



Genematcher



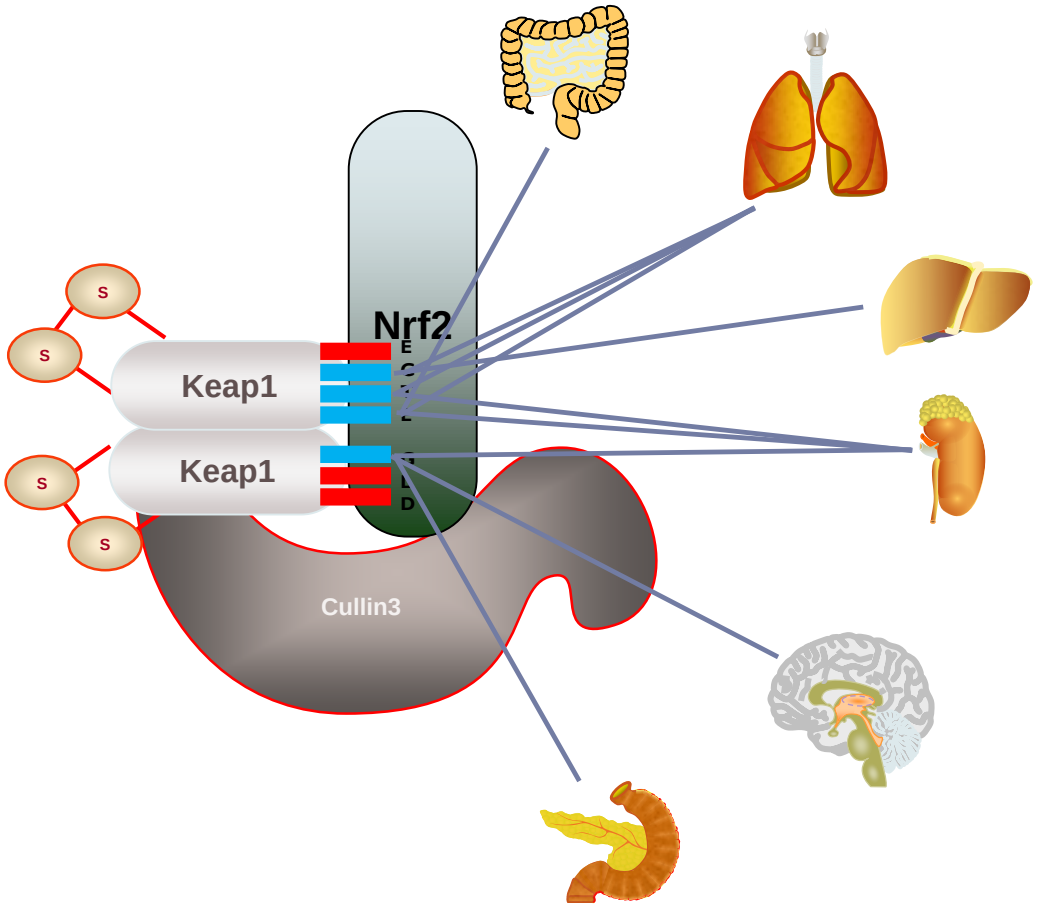
Weitere Patienten

Patient Sex	Göttingen ♂	Camden ♂	L.A. ♂	Katar ♀
Variante in NFE2L2	c.239C>A p.T80K	c.241G>A p.G81S	c.91G>A p.G31R	c.235 G>A p.E79K
Alter (Jahre)	9	13	14	1,8
Dystropie	+	+	+	+
Kleinwuchs	+	+	+	+
Entwicklungs-verzögerung	+	+	+	+
Immundefizienz	+	+	+	+

Laborbefunde

Patient	Göttingen	Camden	L.A.	Katar
Homocystein	↓	-	↓	↓
Kreatinin	↓	↓	↓	↓
IGF1	↓	↓	↓	-
G-6-P-Dehydrogenase	↑	-	↑	-

NRF2 Mutationen in Tumoren



Inhibitoren von NRF2

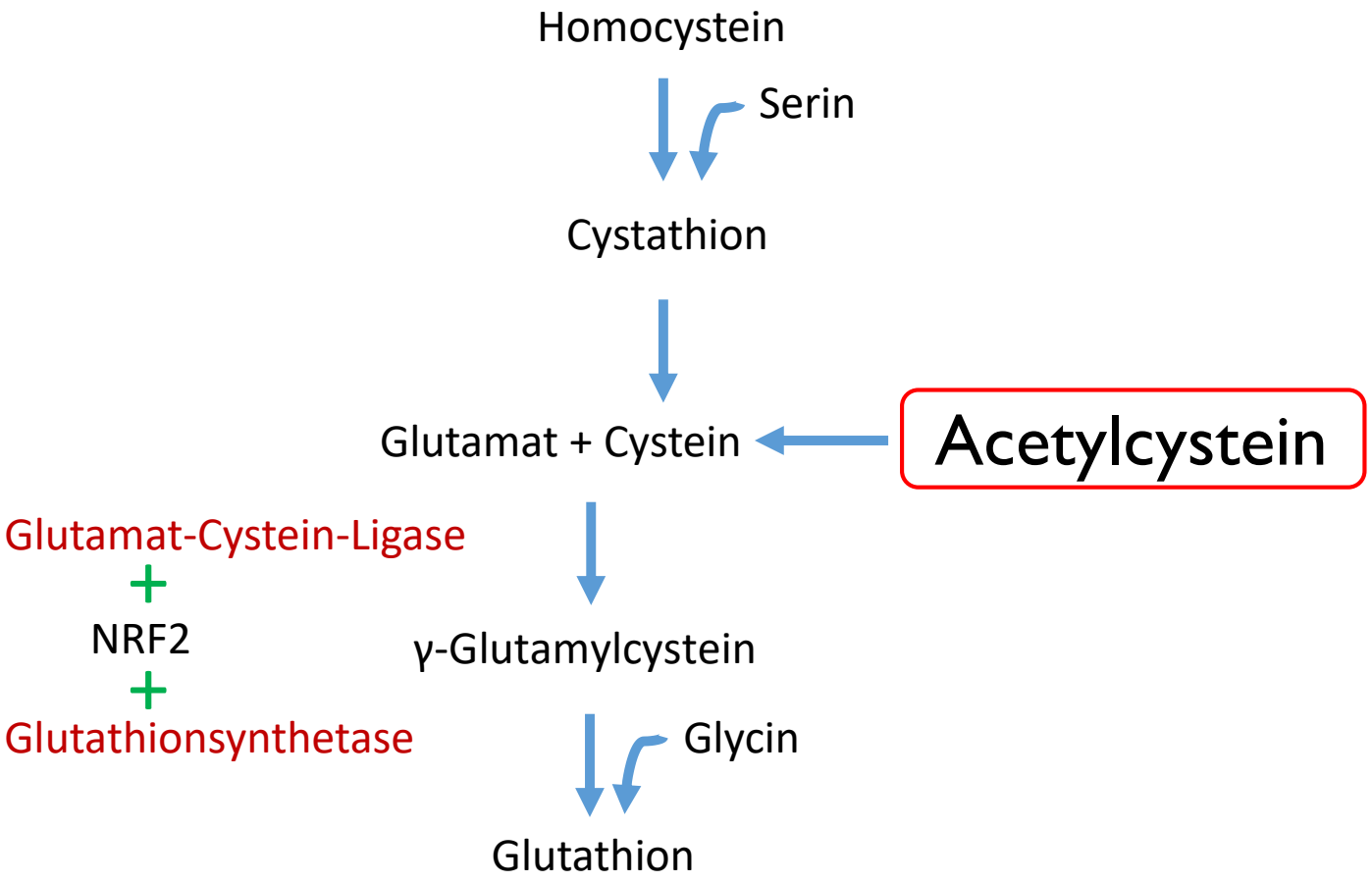
- Alkaloide
- Vitamin C
- Brusatol
- Chrysin
- Apigentin
- Luteolin

Therapieversuch in Fibroblasten

Information entfernt

Huppke et al. Nat Commun. 2017 Oct 10;8(1):818

Therapie der Hypohomocysteinämie



Individueller Heilversuch

- 50 mg Luteolin + 100 mg ACC
  - Homocystein 6.45µmol/l (3,7-13.0)
  - G-6-P-Dehydrogenase- und Glutathion-Reduktaseaktivität weiterhin erhöht

  - Weniger krank als früher
  - Gehstrecke von 300-400 m auf 3,6 km
  - Kann den Tornister tragen
  - Spielt täglich draußen Fußball
  - Verbesserung der Schulnoten von 5 auf 2-3

Arbeitsgruppe NRF2 und Förderung

UMG

Abt. Pädiatrie / Neuropädiatrie
Dr. Susann Diegmann (Weissbach)
Annika Wolf
Steffi Dreha-Kulaczewski
Brenda Huppke
Prof. Jutta Gärtner

Abt. Neurophysiologie und Sinnesphysiologie
Prof. Michael Müller

DFG Research Center
Molecular Physiology of the Brain
cmpb

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Children's Hospital Los Angeles. We Treat Kids Better — Prof. Joseph A. Church

Cooper University Health Care — Rhonda Schnur, MD

GeneDx an OPKO Health Company — Francisca Millan, MD; Amber Begtrup, MD

Hamad Medical Corporation — Fatima Almusafri, MD

Fachklinik für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie Königsborn — Dr. Martina Krusen

Medizinisches Labor Bremen — Prof. W. N. Kühn-Velten

Cologne Center for Genomics — Dr. Holger Thiele; Dr. Janine Altmüller; Prof. Peter Nürnberg