



**Deutsche Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen**  
Virtuelle Fallkonferenz am 30. April 2021, Zoom



## Chroniken 30.04.2021

<b>Experte:in</b>	<b>Haupt-Schwerpunkte / Expertise</b>	<b>Ort</b>
<b>Assmann, Birgit</b>	<b>Neurometabolische Erkrankungen</b>	<b>Heidelberg</b>
<b>Balint, Bettina</b>	<b>Neuroimmunologische Erkrankungen, seltene Syndrome</b>	<b>Heidelberg</b>
<b>Brockmann, Knut</b>	<b>Neuropädiatrie, paroxysmale Störungen, infantile Zerebralparese</b>	<b>Göttingen</b>
<b>Brüggemann, Norbert</b>	<b>Neurogenetik, Dystonien, Parkinson-Syndrome</b>	<b>Lübeck</b>
<b>Bültmann, Eva</b>	<b>Neuroradiologie (Schwerpunkt Kinder)</b>	<b>Hannover</b>
<b>Graessner, Holm</b>	<b>ZSE-Netzwerke, Struktur, Organisation</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Haack, Tobias</b>	<b>Molekulargenetik</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Klopstock, Thomas</b>	<b>Mitochondriopathien</b>	<b>München</b>
<b>Krägeloh-Mann, Ingeborg</b>	<b>Infantile Zerebralparese und Differentialdiagnosen</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Lerche, Holger</b>	<b>Epilepsien, paroxysmale Störungen</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Münchau, Alexander</b>	<b>Bewegungsstörungen bei Kindern, seltene Syndrome, Neuropsychiatrie</b>	<b>Lübeck</b>
<b>Opladen, Thomas</b>	<b>Neuropädiatrie, seltene Stoffwechselstörungen</b>	<b>Heidelberg</b>
<b>Plecko, Barbara</b>	<b>Neuropädiatrie, seltene Stoffwechselstörungen</b>	<b>Graz</b>
<b>Schöls, Ludger</b>	<b>Ataxien, HSP, Leukodystrophien</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Synofzik, Matthis</b>	<b>Ataxien, Motorneuronenerkrankungen, komplexe Bewegungsstörungen</b>	<b>Tübingen</b>

## **Fall 1: Kind mit ätiologisch ungeklärter ZNS-Erkrankung mit globaler Entwicklungsstörung, Hypotonie, Gang- und Standataxie, Dystonie, Tremor und expressiver Sprachstörung.**

**Fallpräsentation:** Andrea Bevot (Tübingen)

**Moderator:** Mathis Synofzik

**Chronist:** Barbara Plecko (Graz)

### **Fallvorstellung**

7 jähriges Mädchen, SS und Geburtsanamnese bis auf mütterliche Depression (Citalopram und Seroquel) unauffällig. GG 2900g, GL 48 cm, KU 35 cm

Ab Geburt Trinkschwäche und muskuläre Hypotonie, wenig Interesse

Massiv verzögerte Meilensteine: Sitzen 16 Monate, freies Gehen mit 3.5 Jahren  
Von Anbeginn ataktisches Gangbild

Deutlich verzögerte Sprachentwicklung ab 2.5 Jahren, spricht einzelne Worte, kann 40 Gebärden

Ab dem 5. Lebensjahr Tage mit krisenhafter Verschlechterung der Ataxie, meist morgens oder nach Mittagsschlaf besser, teils nicht frei gehfähig, zudem sehr müde mit Schlafdrang  
Okulomotorik unauffällig, MER schwach auslösbar

Eltern nennen Stress als Trigger, letztlich aber unklar, was Verschlechterung auslöst

Madopar und Flunarizin ohne Effekt, auf Acetazolamid, 125 mg/d p.o. deutliche Besserung-  
Dosislimitierung wegen Azidose/Erbrechen

Stoffwechseldiagnostik unauffällig

Array CGH maternal vererbte Mikrodeletion DEL10p12.2 bis 117KB  
TRIO Exom und single Genome unauffällig

### **Diskussion:**

Es fällt im Video eine dysmorph-plumpe breite Nase auf

Im cranialen MRI imponiert eine Seitendifferenz im Volumen der Hemisphäre li>re mit  
Ventrikelasymmetrie li>re

Der Verdacht auf eine CACNA1A Erkrankung wird relativiert, auch eine Mitochondriopathie  
ist unwahrscheinlich

Es entsteht der Verdacht einer primär syndromalen Assoziation

In der deletierten Region DEL10p12.2 bis 117KB liegt das KIAA2-Gen-dessen Funktion ist  
unklar.

Ein Zusammenhang ist bei der neurologisch gesunden Mutter, die diese Deletion auch trägt, unwahrscheinlich- variable Penetranz möglich.

Die Schwankungen mit Aggravation der Ataxie sind nicht mit Mahlzeiten in Zusammenhang die Glucose Ratio war unauff. GLUT1 daher ausgeschlossen

**Plan:**

Ein TRIO Genom ist geplant

Bzgl. Therapie wäre eine Dosissteigerung von Acetazolamid mit Puffer denkbar (zB Nephrotrans)

Alternativ werden Methazolamid und Diclofenamid als Weiterentwicklung von Acetazolamid besprochen.

Auch der Einsatz von 3-4`Diaminopyridin hat bei cerebellärer Ataxie oftmals gute Wirkung

**Nachlese**

## **Fall 2: Patient mit verstopfter Nase und ein bißchen mehr ...**

**Vortragender:** Thomas Opladen (Heidelberg)

**Moderator:** Alexander Münchau (Lübeck)

**Chronist:** Ludger Schöls (Tübingen)

### Geburt:

38. SSW, 2480g, APGAR 6/7/8

### 2. Lebensmonat:

Erste Auffälligkeiten: fehlende Kopfkontrolle, tonische Armüberstreckung

### 3. Lebensmonat:

ALTE (apparent life threatening event) mit Zyanose, nur kurz, nicht weiter verfolgt

### 5. Lebensmonat:

HNO-Vorstellung bei chronisch verstopfter Nase mit der Frage Adenotomie

Neurologisch: Lächeln bei Kontakt. Schwere Hypotonie von Rumpf und

Extremitätenmuskulatur. Keine Kopfkontrolle. Fechterstellung mit gefausteten Händen.

### 7. Lebensmonat:

Inspiratorischer Stridor. Hypersalivation. Schwierigkeiten beim Schlucken von Flüssigkeiten

Phasenweises tonisches Verdrehen der Augen nach oben (= Oculogyre Krise)

Weiter schwere Hypotonie. Phasenweise tonische Überstreckung des Rumpfes und stets gefaustete Hände. Bilaterale Ptose.

### Diagnostik:

Kopf-Ultraschall, cMRT, EEG, Routinelabor, Laktat, Pyruvat, CK unauffällig

SMA-Genetik unauffällig

Organische Säuren im Urin: Malonsäure + Vanillinsäure ↑

➔ Liquor: Homovanillinsäure + 5-Hydroxy-Indolessigsäure ↓↓. L-DOPA + 3-O-Methyl-Dopa + 5-Hydroxytryptophyn ↑↑. Pterine unauffällig

AADC-Aktivität: nicht meßbar (Aromatische K-Aminosäure-Decarboxylase)

### **AADC-Mangel:**

Decarboxylierung von L-DOPA zu Dopamin und Serotonin gestört. Damit sekundär auch Mangel an Adrenalin und Noradrenalin ➔ Lebensbedrohliche Krisen

### Behandlung:

Leitliniengemäß mit Dopaminagonisten (z.B. Rotigitinpflaster): Meist nur geringer Effekt

### Neu: AAV-basierte Gensatztherapie:

- Zulassung für Mitte 2021 erwartet
- Stereotaktische intracerebrale Applikation: Substantia nigra bds. oder Putamen bds.
- Kosten voraussichtlich > 1 Mio Euro

### Therapieeffekt:

- Schwerste hyperkinetische Krise nach SN-Injektion für viele Wochen ➔ Intensivstation, Tracheotomie, Behandlung mit Benzodiazepinen zur Sedierung

- Spontane Rückbildung der Hyperkinesen nach mehreren Monaten, dann Verbesserung der Spontanmotorik und keine krisenhaften Verschlechterungen mehr

**Diskussion:**

- Kommt Dopamin aus Putamen oder S. nigra ins ganze Gehirn?
- Bei Mittelhirninjektion wird die gesamte S. nigra infiltriert. Möglicherweise auch die benachbarte VTA?
- Wie gut ist eine Erholung möglich, wenn monoamine Synapsen schon in utero unzureichend reifen konnten?
- Nach Zulassung sollte die Eintragung der Verläufe in ein Register für gentherapierte Patienten (aber vergleichend auch konservativ behandelte Fälle) verpflichtend vorgeschrieben werden, um Langzeiterfolg, potentielle NW und Voraussetzungen für ein möglichst gutes Therapieansprechen ermitteln zu können

## **Fall 3: 5-jähriger Junge mit seltener genetischer Erkrankung, bei dem sich eine gezielte molekulare Therapie anbietet**

**Präsentierende:** Joohyun Park (Tübingen)

**Moderator:** Holger Lerche (Tübingen)

**Chronist:** Inge Krägeloh-Mann (Tübingen)

### **Fallvorstellung**

5-jähriger Junge mit Entwicklungsverzögerung

#### **A.: Globale Entwicklungsstörung (motorisch, sprachlich und kognitiv)**

- Laufen mit 16 Monate, keine Sprache
- Aktuell IQ <55, Entwicklungsalter von 28 Monaten

#### **Auffälligkeiten in der sozial-emotionalen Entwicklung**

- Frühkindlicher Autismus

#### **Familien und Sozialanamnese**

- Jüngere Schwester milder betroffen

cMRT erweiterte Stoffwechselfdiagnostik/-screening, EEG, Laborwerte, Genetik bisher als unauffällig berichtet (Befunde auswärts)

**Trio-Exomsequenzierung:** Maternal vererbte Variante (c.709G>T, p.Ala237Ser) im *KCNK9*-Gen; beide Geschwister betroffen, Mutter hat Variante vom Vater geerbt (damit bei paternalem **Imprinting** keine Störung bei ihr zu erwarten, da sie über ein funktionierendes Allel verfügt – hat aber das paternale weitervererbt)

### **Literatur- und Paneldiskussion:**

Beschrieben sind Patienten mit in der Nähe liegenden Varianten im *KCNK9*-Gen.

Die loss of function Mutation reduziert den Auswärtsstrom in K-Kanälen, dies kann positiv beeinflusst werden durch non-steroidale antiinflammatorische Substanzen wie Mefenaminsäure (MFA).

Frau Park berichtet von 2 Patienten, die von MFA profitiert haben (waren sehr hypoton/schlapp, besser unter Therapie, wieder schlechter ohne).

MFA ist in A und CH zugelassen (nicht in D wegen Lebertoxizität).

### **Fragen:**

#### **Funktionelle Studien zur Mutation - wirklich loss of function?**

Ist hier in der AG Lerche bislang nicht gelungen. Kooperation mit anderem Labor läuft über Frau Park.

#### **Therapieversuch mit MFA?**

Muss man auf Kardiotoxizität achten?

Was für Parameter werden gewählt für Therapieerfolg?

### **Zusammenfassung:**

- Trioexomdaten sprechen für ein *KCNK9* Imprinting Syndrom.
- Funktionelle Untersuchungen sind notwendig, ob loss of function Variante vorliegt
- Dann kann Therapieversuch überlegt werden (Ziele definieren, EKG-Kontrollen!)

**Nachlese!**

