



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



Chroniken 30.04.2021

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

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!

