

Ein 3-jähriger Junge mit unklarer neurodegenerativer Erkrankung

Knut Brockmann

Sozialpädiatrisches Zentrum
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsmedizin Göttingen

DASNE · Online · 29. April 2022

Männlich, geb. Jan. 2019 -- Anamnese 1

- 1. Kind gesunder, konsanguiner Eltern (Cousin/Cousine 1°)
- Mutter aus Syrien, Vater aus Saudi-Arabien
- 2 Nichten des Vaters: neurologische Erkrankung mit „Hirnschwund“, im Alter von 8 bzw. 10 Jahren in SA verstorben
- SS mit A. entstand nach „künstlicher Befruchtung (ICSI?)
- Zunächst Gemini-SS, 2. Zwilling im 3. SSM abgestorben
- Geburt: ET, sek. Notsectio, GG 3510g, GL 52cm, KU 37 cm, 9/10/10,

Männlich, geb. Jan. 2019 -- Anamnese 2

- 2 Monate: bewegt sich weniger als andere Säuglinge
- 6 Monate: Drehen verzögert, KG
- 9 Monate: zieht sich ins Stehen hoch, läuft an Möbeln
- 12 Monate: krabbelt – danach keine motor. Fortschritte mehr
- 24 Monate: 30 Wörter, 2-Wort-Sätze; wackelige Bewegungen
- 2 J. 3 Mon.: innerhalb weniger Wochen motorische und sprachliche Rückschritte
- 2 J. 6 Mon.: Aufsetzen, freies Sitzen schwieriger
- Seit 6. LM geräusch- und berührungsempfindlich

Männlich, geb. Jan. 2019 -- Befund Nov. 2021

- 2 10/12-j. Junge, grenzwertig dystroph, guter visueller Kontakt, weinerlich, keine verbale Kommunikation.
- Gewicht P 3-10, Länge P50, BMI P3, KU P25
- Vermehrte Körperbehaarung. V. a. am Rücken
- Wimpern lang und dicht, sonst keine Dysmorphien
- Langsame Bewegungsabläufe, gemischt dyston-ataktisch
- Tonus gering erhöht, MER lebhaft, kein Babinski
- Im Sitzen Kopf- und Rumpftitubationen
- Dystone Fingerhaltung
- Abnorme Schreckhaftigkeit, einmal general. Myoklonus
- Seither weiterer Verlust motorischer Fähigkeiten.

Männlich, geb. Jan. 2019 -- Befund Nov. 2021

Bild entfernt

Bild entfernt

Männlich, geb. Jan. 2019

- 11/2021 SPZ GÖ: Diagnostische Hypothese (Prof. Chris Mühlhausen) nach Anamnese, Verlauf, klinischem Befund:
- *SURF1*-assoziierte mitochondriale Komplex IV (Cytochrom c Oxidase) Defizienz, AR
- Aber: keine Laktatazidose, keine typ. MRT-Läsionen
- *SURF1-Gen* unauffällig

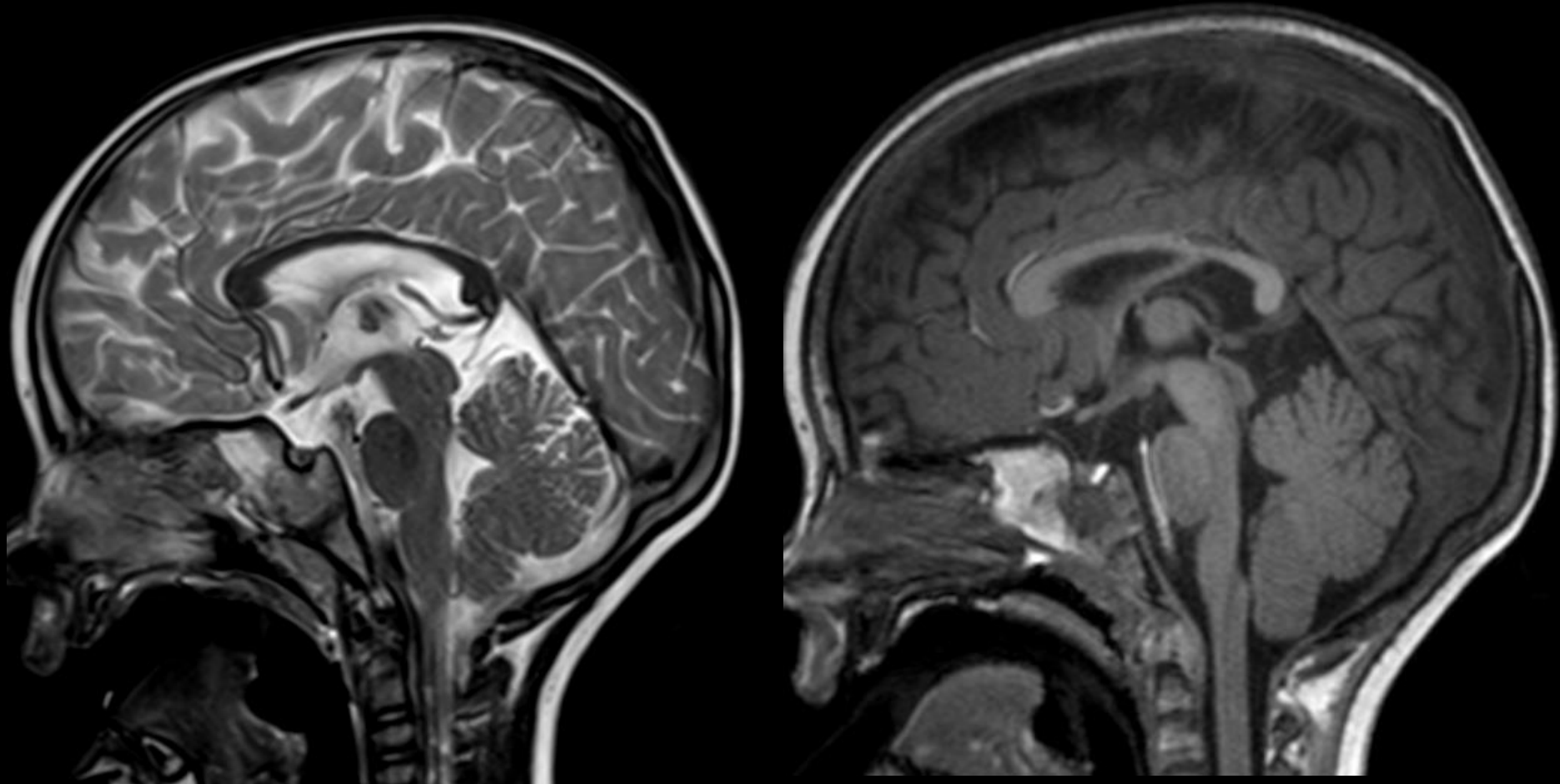
Männlich, geb. Jan. 2019 – weitere Diagnostik I

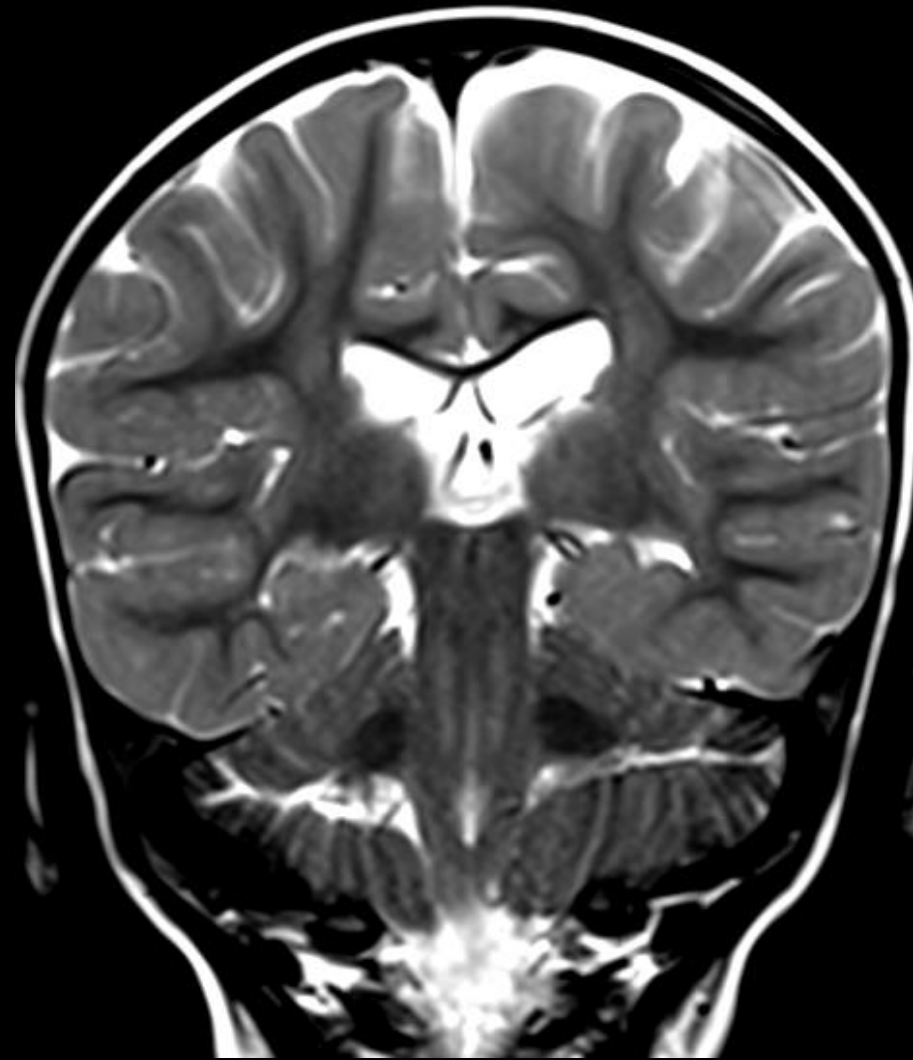
Neuropädiatrie der MHH, Dr. Hans Hartmann

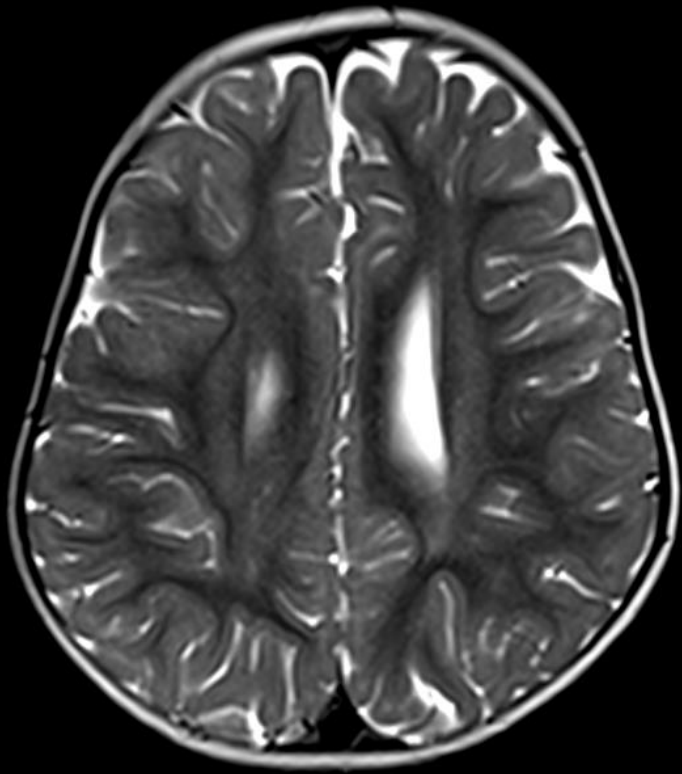
cMRT 6.5.21 (2 J 4 Mon): flauere symmetrische T2-Signalanhebungen im Marklager; Volumen v. a. der weißen Substanz gering vermindert.

Demo und Beurteilung der MRT jetzt durch Frau PD Dr. Eva Bültmann.

MRT im Alter von 2 Jahren

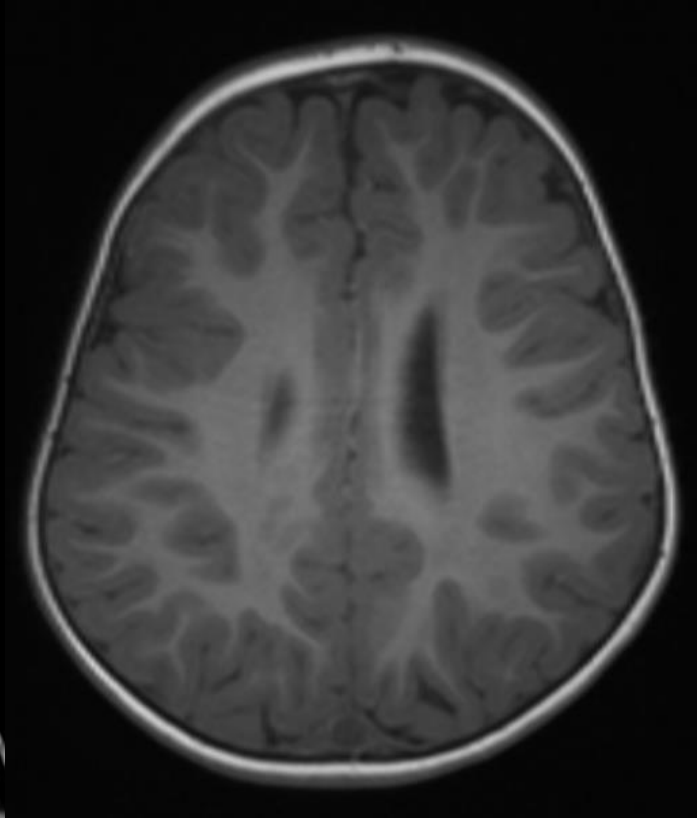
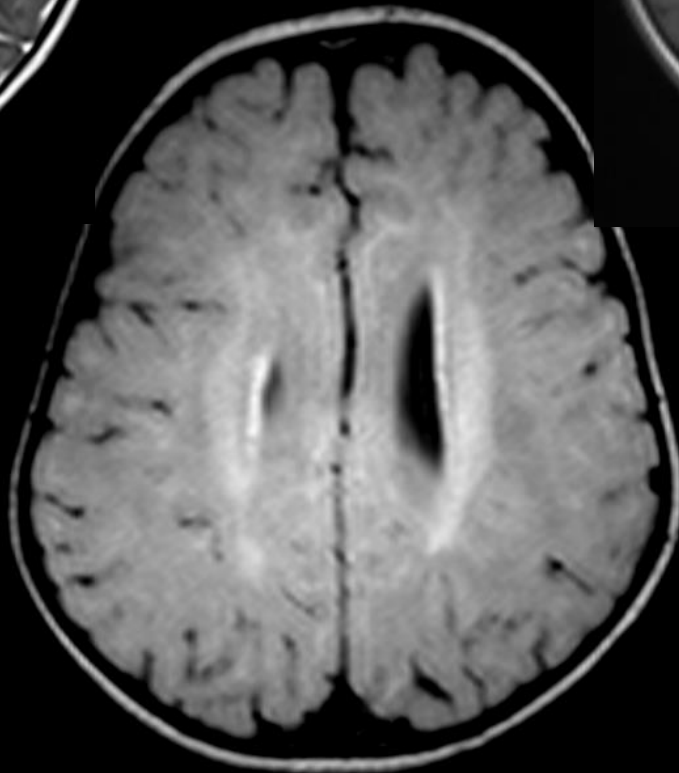




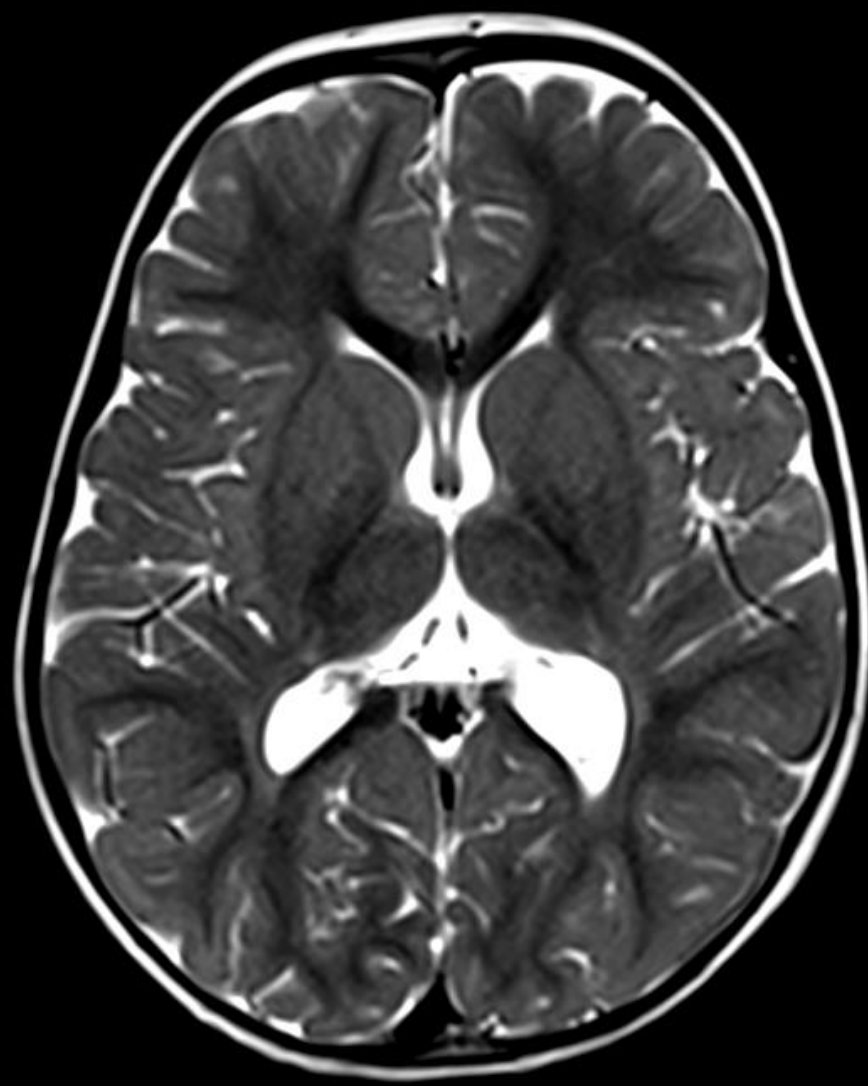
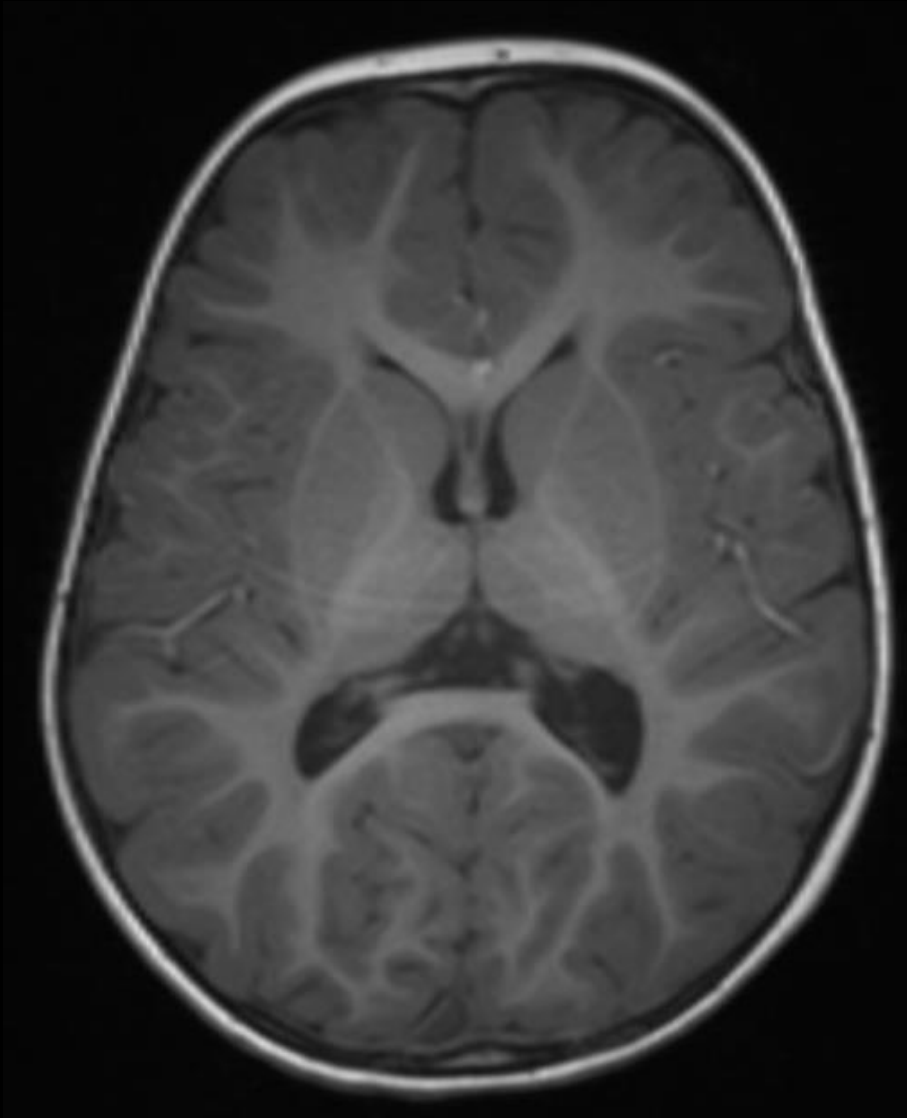


T2

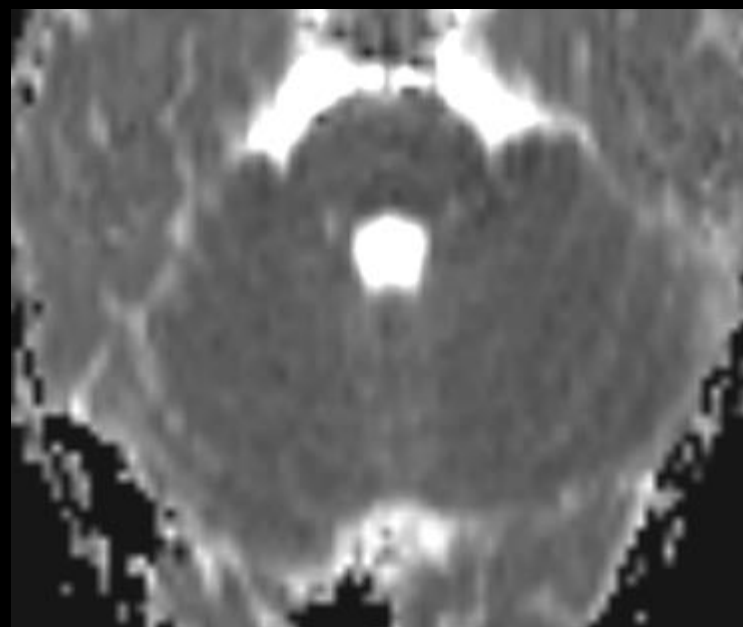
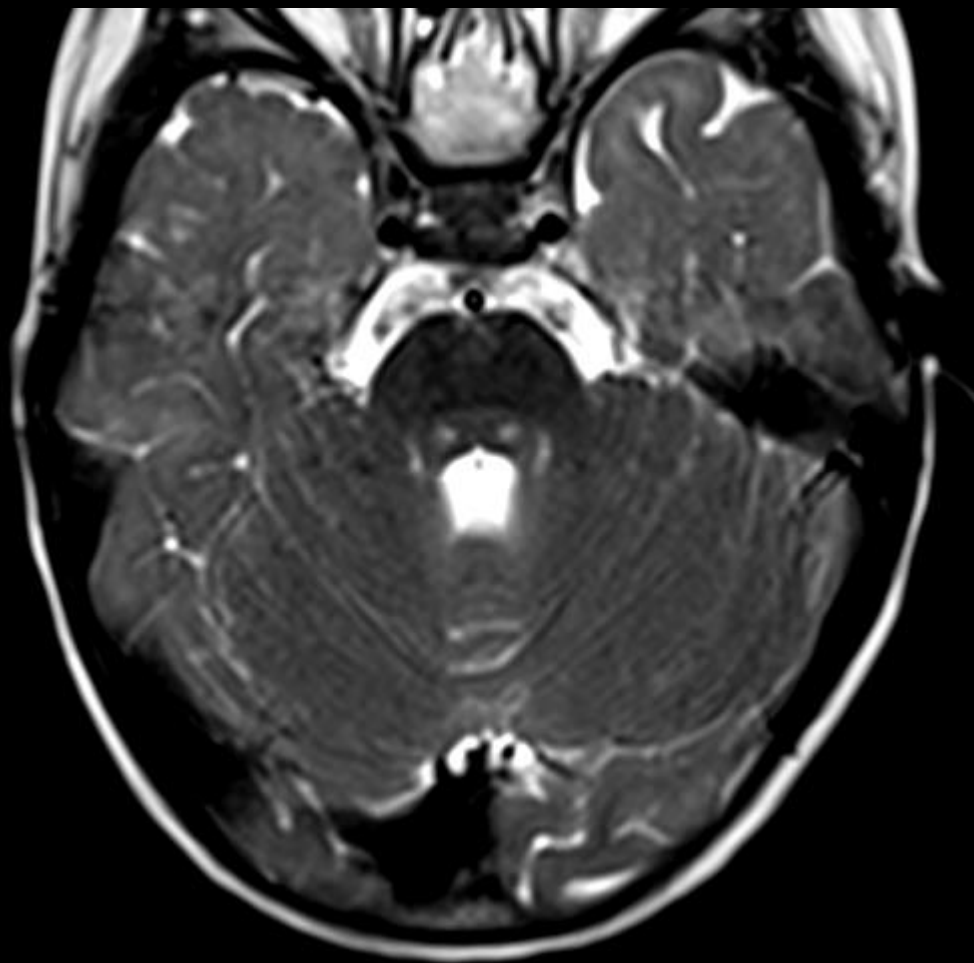
FLAIR



T1



DWI



ADC

Männlich, geb. Jan. 2019 – weitere Diagnostik I

Neuropädiatrie der MHH, Dr. Hans Hartmann

cMRT 6.5.21 (2 J 4 Mon): flau symmetrische T2-Signalanhebungen im Marklager; Volumen v. a. der weißen Substanz gering vermindert.

Verlaufs-cMRT war für April 2022 geplant, musste verschoben werden

S-EEG Mai 2021: Normal.

Augenarzt mit Fundus Mai 2021: Normal.

Männlich, geb. Jan. 2019 – weitere Diagnostik II

Liquor Mai 2021 (2 J 4 Mon):

Normalbefunde, auch für Lactat, auch für biogene Amine und Pterine.

Aminosäuren in Plasma und Liquor: Normalbefunde.

VLCFA im Plasma normal

Organische Säuren i. Urin: N-Acetylaspartat gering erhöht, sonst normal.

Prine/Pyrimidine i. Urin normal.

Lysosomale Enzyme: Glucosamin-N-Acetyltransferase (MPS IIIC) und β -Hexosaminidase A+B (GM2-Gangliosidose/M. Sandhoff) relativ niedrig, aber absolut noch im Normbereich.

Männlich, geb. Jan. 2019 – genetische Diagnostik I

Karyotypisierung, Array-CGH normal.

Humangenetik MHH, Trio-Untersuchung, Befund v. 22.07.2021:
Panel für Entwicklungsstörung, Dystonie, syndromale Erkrankung

Ergebnis: Keine pathogene Variante in den Genen *ANO3, ATP1A3, COL6A3, GCH1, GNAL, HPCA, KCTD17, KMT2B, MECR, PRKRA, SGCE, SLC2A1, THAP1, TOR1A, TUBB4A* und *VPS16* identifiziert.

Männlich, geb. Jan. 2019 – genetische Diagnostik II

Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Uni Tübingen:
Genomsequenzierung, Befund vom 16.09.2021:

Kein Nachweis pathogener oder
wahrscheinlich pathogener DNA-Varianten,
die den angegebenen Phänotyp erklären.

Nachweis e. vorbekannten Deletion unkl. Signifikanz Chr. 20p12.1

Nachweis e. heterozygoten VUS im *MAPK8IP3*-Gen,
die beide Eltern ebenfalls in heterozygoter Form tragen

De Novo Variants in *MAPK8IP3* Cause Intellectual Disability with Variable Brain Anomalies

Konrad Platzer,^{1,*} Heinrich Sticht,² Stacey L. Edwards,³ William Allen,⁴ Kaitlin M. Angione,⁵ Maria T. Bonati,⁶ Campbell Brasington,⁷ Megan T. Cho,⁸ Laurie A. Demmer,⁷ Tzipora Falik-Zaccai,^{9,10} Candace N. Gamble,¹¹ Yorck Hellenbroich,¹² Maria Iascone,¹³ Fernando Kok,¹⁴ Sonal Mahida,¹⁵ Hanna Mandel,⁹ Thorsten Marquardt,¹⁶ Kirsty McWalter,⁸ Bianca Panis,¹⁷ Alexander Pepler,¹⁸ Hailey Pinz,¹⁹ Luiza Ramos,¹⁴ Deepali N. Shinde,²⁰ Constance Smith-Hicks,¹⁵ Alexander P.A. Stegmann,²¹ Petra Stöbe,¹⁸ Constance T.R.M. Stumpel,²¹ Carolyn Wilson,⁴ Johannes R. Lemke,¹ Nataliya Di Donato,²² Kenneth G. Miller,^{3,23} and Rami Jamra^{1,23}

Using exome sequencing, we have identified *de novo* variants in *MAPK8IP3* in 13 unrelated individuals presenting with an overlapping phenotype of mild to severe intellectual disability. The *de novo* variants comprise six missense variants, three of which are recurrent, and three truncating variants. Brain anomalies such as perisylvian polymicrogyria, cerebral or cerebellar atrophy, and hypoplasia of the corpus callosum were consistent among individuals harboring recurrent *de novo* missense variants. *MAPK8IP3* has been shown to be involved in the retrograde axonal-transport machinery, but many of its specific functions are yet to be elucidated. Using the CRISPR-Cas9 system to target six conserved amino acid positions in *Caenorhabditis elegans*, we found that two of the six investigated human alterations led to a significantly elevated density of axonal lysosomes, and five variants were associated with adverse locomotion. Reverse-engineering normalized the observed adverse effects back to wild-type levels. Combining genetic, phenotypic, and functional findings, as well as the significant enrichment of *de novo* variants in *MAPK8IP3* within our total cohort of 27,232 individuals who underwent exome sequencing, we implicate *de novo* variants in *MAPK8IP3* as a cause of a neurodevelopmental disorder with intellectual disability and variable brain anomalies.

Recurrent De Novo *MAPK8IP3* Variants Cause Neurological Phenotypes

Shinya Iwasawa, MD,^{1*} Kumiko Yanagi, DDS, PhD,^{2*} Atsuo Kikuchi, MD, PhD,³ Yasuko Kobayashi, MD, PhD,^{3,4} Kazuhiro Haginoya, MD, PhD,^{4,5} Hiroshi Matsumoto, MD, PhD,⁶ Kenji Kurosawa, MD, PhD,⁷ Masayuki Ochiai, MD, PhD,⁸ Yasunari Sakai, MD, PhD,⁸ Atsushi Fujita, PhD,⁹ Noriko Miyake, MD, PhD,⁹ Tetsuya Niihori, MD, PhD,¹⁰ Matsuyuki Shirota, MD, PhD,¹¹ Ryo Funayama, PhD,¹² Shigeaki Nonoyama, MD, PhD,⁶ Shouichi Ohga, MD, PhD,⁸ Hiroshi Kawame, MD, PhD,¹³ Keiko Nakayama, MD, PhD,¹² Yoko Aoki, MD, PhD,^{10†} Naomichi Matsumoto, MD, PhD,^{9†} Tadashi Kaname, MD, PhD,^{2†} Yoichi Matsubara, MD, PhD,² Wataru Shoji, MD, PhD,^{14†} and Shigeo Kure, MD, PhD^{1,13}

c-Jun-amino-terminal kinase-interacting protein 3 (JIP3), encoded by *MAPK8IP3*, is an adaptor protein of the kinesin-1 complex and essential for axonal transport in neurons. However, an association between *MAPK8IP3* variants and human disease has not been established. We identified 5 individuals from four families with recurrent *de novo* variants c.1732C>T (p.Arg578Cys) and c.3436C>T (p.Arg1146Cys) in *MAPK8IP3*. The core phenotype includes spastic diplegia, intellectual disability, cerebral atrophy, and corpus callosum hypoplasia. Zebrafish embryos overexpressing human mutant JIP3 showed axon varicosities of the posterior lateral line nerve, suggesting an adverse effect on the developing axons. Our results suggest that *MAPK8IP3* variants cause a neurodevelopmental disease.

neurodegenerative diseases, such as amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Charcot-Marie-Tooth peripheral neuropathy, and spastic paraplegia (SPG).¹ Mutations in *KIF5A* (MIM: 602821), encoding kinesin heavy chain isoform 5A (KIF5A), have been associated with SPG10 (MIM: 604187).² *MAPK8IP3* (MIM: 605431) encodes c-Jun-amino-terminal kinase (JNK)-interacting protein 3 (JIP3), also known as JNK/stress-activated protein kinase-associated protein 1 (JSAP1). JIP3 is a scaffold protein for mitogen-activated protein kinase (MAPK) and an adaptor protein for the kinesin-1 complex, which comprises two KIF5s and two kinesin light chains.¹ JIP3 homologs are essential for axonal transport in neurons, and JIP3 deficiency disturbs axonal transport, leading to neuronal degeneration in invertebrates and vertebrates, including rats,^{3,4} mice,^{5,6} zebrafish,⁷ fruit flies,^{8,9} and *Caenorhabditis elegans*.¹⁰ However, an association between *MAPK8IP3* variants and human disease has not been established, although a *de novo* variant in *MAPK8IP3*, p.(Glu455Gly), has been identified as a variant of uncertain

From the ¹Department of Pediatrics, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; ²National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; ³Department of Pediatrics, National Hospital Organization Sendai-Nishitaga Hospital, Sendai, Japan; ⁴Department of Pediatric Neurology, Takuto Rehabilitation Center for Children, Sendai, Japan; ⁵Department of Pediatric Neurology, Miyagi Children's Hospital, Sendai, Japan; ⁶Department of Pediatrics, National Defense Medical College, Saitama, Japan; ⁷Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan; ⁸Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ⁹Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan; ¹⁰Department of Medical Genetics, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; ¹¹Division of Interdisciplinary Medical Sciences, United Centers for Advanced Research and Translational Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; ¹²Division of Cell Proliferation, United Centers for Advanced Research and Translational Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; ¹³Tohoku Medical Megabank organization, Tohoku University, Sendai, Japan; and ¹⁴Frontier Research Institute for Interdisciplinary Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan

Address correspondence to Dr Atsuo Kikuchi, Department of Pediatrics, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan. E-mail: kikuchi-thk@umin.ac.jp; or Dr Shigeo Kure, Department of Pediatrics, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan. E-mail: kure@med.tohoku.ac.jp

Additional supporting information can be found in the online version of this article.

Received Dec 17, 2018, and in revised form Apr 1, 2019. Accepted for publication Apr 3, 2019.

OMIM #618443

Neurodevelopmental disorder with or without variable brain abnormalities (NEDBA) is caused by heterozygous mutation in the *MAPK8IP3* gene

- Clinical Synopsis:
- Short stature (in some patients), Small head circumference (in some patients)
- Dysmorphic facial features, nonspecific (in some patients): - Round face, short philtrum, long philtrum, Low-set ears
- Cortical visual impairment (in some patients), deep-set eyes, strabismus, hypertelorism , upslanting palpebral fissures
- Prominent and high nasal bridge, anteverted nares
- Thin upper lip, small mouth, Abnormal teeth, Kyphosis, Scoliosis
- Fifth finger clinodactyly, Thin fingers, Small hands, Foot deformities, small feet
- Global developmental delay, delayed walking/ Inability to walk,
- Impaired intellectual development, variable severity, Poor or absent speech
- Muscular hypotonia, Spasticity, Gait instability, Ataxia
- Dyspraxia, Seizures (less common)
- Cerebral atrophy, Cerebellar hypoplasia, Thin corpus callosum, Decreased white matter volume, Perisylvian polymicrogyria, Delayed myelination

heterozygote VUS im *MAPK8IP3*-Gen

aber: beide (!) gesunden Eltern tragen dieselbe Variante.

- Genom Uni Humangenetik Tübingen und
- Trio-Exom Humangenetik Göttingen (Rohdaten aus der MHH ausgewertet) ohne Nachweis ursächlicher Varianten.

Fazit

- 3-jähriger Junge mit ursächlich ungeklärter neurodegenerativer Erkrankung, kleinen morphologischen Auffälligkeiten (Körperbehaarung, Wimpern)
- Ideen zur DD?

Metabolische Befunde:

- NAA im Urin erhöht: Canavan-Variante??? Aspartoacylase-Defizienz? *ASPA-Gen* ansehen.
- Enzymatik: Glucosamin-N-Acetyltransferase (MPS IIIC) und β -Hexosaminidase A+B (GM2-Gangliosidose/M. Sandhoff) relativ niedrig: Gene *HGSNAT* und *HEXA*, *HEXB* ansehen.

FALL 3 am 29.4.2022 (K. Brockmann)

Kurze Zusammenfassung/Einordnung: Phänomenologie und relevante Befunde:

- Kind konsanguiner arabischer Eltern mit insbesondere gestörter Entwicklung der Motorik seit **frühem Säuglingsalter** (reduzierte Spontanmotorik, jedoch immerhin mit 9 Monaten hochziehen zum Stand und seitwärts laufen an Möbeln (das wäre sehr früh!)- erst mit 12 – Monaten Krabbeln, danach Stagnation der motorischen Entwicklung
- **Auffällige startle-Reaktion auf Geräusche** (Myoklonien des gesamten Körpers) seit Alter 6 Monate
- Sprachliche Entwicklung verzögert jedoch bis zu 2-Wortsätzen im Alter von 24 Monaten
- **Mit 27 Monaten schneller Verlust der Sprache, freies Sitzen nur noch unsicher**
- Mit 34 Monaten dyston-ataktische Bewegungsstörung, auffällige Behaarung Rücken und Wimpern, gutes Sehverhalten, eher Tonuserhöhung (auch axial?) und lebhafte Reflexe ohne Pyramidenbahnzeichen
- Mit aktuell 39 Monaten motorisch weiter verschlechtert, keine Details verfügbar
- **MRT (28 Mo):** Gesamtes Myelin ausser U-Fasern signalauffällig, Balken schmal, Ventrikel leicht vergrößert, tegmentale Bahnen ebenfalls Signalgesteigert, Stammganglien und Cortex ok, Spektr. ok.
- **Ausführliche Exomuntersuchung** in 2 Labors ohne wegweisenden Befund
- **Biochemisch** keine plausibel wegweisenden Befunde inkl. Liquor, EEG, Funduskopie ok.

Diskutierte differentialdiagnostische Überlegungen

- **DD 1** SURF-1 Defekt, jedoch fehlende Laktaterhöhung im Liquor und in Spektroskopie, MRT-Befund nicht typisch (evtl NOCH nicht?) – Facies und Verlauf sehr gut passend hierzu

Weitere DD-Diskussion:

- Face-to-gene hier nicht zielführend, da dort genetisch definierte Syndrome hinterlegt sind, die im Exom zu finden gewesen sein müssten.
- Da **keine präzisen weiteren Verdachtsdiagnosen** , Re-evaluation und Erweiterung insbesondere genetischer und biochemischer Diagnostik (s.nä. Abschnitt)

Diskutierte Tests/Planung (inkl. „Hausaufgaben“)

- **Klinische Verlaufskontrolle** in Kürze mit Re-evaluation des neurologischen Befundes (**Zuordnung motorischer Auffälligkeiten, neue Befunde/weitere Systeme betroffen? Haartextur?**) ergänzt durch **Vervollständigung des Perzentilenverlaufes**; der Frage, wem sieht Kind ähnlich in Familie, **haben andere auch blonde Haare** (wenn eruierbar insbesondere ob die verstorbenen Nichten des Vaters ähnliche Haarfarbe hatten), ggf EEG (verstorbene Nichten d. Vaters hatten Epilepsie), NLG?, Echocardiographie?, CK?, ...?
- **MRT Verlauf** inkl. Spektroskopie, ggf hieraus spezifische Konsequenzen
- **Muskel- und Hautbiopsie für Frischmuskelanalyse der Atmungskette** trotz fehlender Laktaterhöhung und ohne Stammganglienläsion, **Transkriptom und zusätzlich Material für Metabolom**