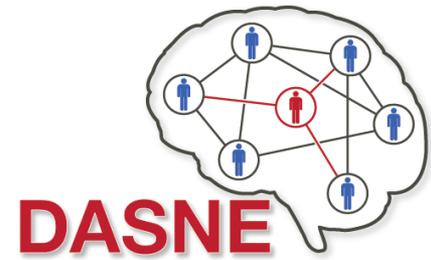


# Fallpräsentation

---



**2 Mädchen mit Entwicklungsverzögerung/ -regression, zentraler  
Bewegungsstörung, auffälliger zerebraler MRT**

Fallkonferenz der DASNE; 03.06.2022  
Neuropädiatrie, Universitätsklinikum Tübingen, H. Küpper

# Anamnese



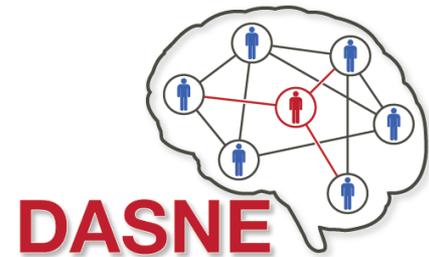
## Fall 1

- 5 <sup>7</sup>/<sub>12</sub> jähriges Mädchen
- Primäre globale Entwicklungsverzögerung
- Ab 2 Jahre: Zeichen einer spastischen Hemiparese rechts
- Geburt in 40 <sup>3</sup>/<sub>7</sub> SSW, APGAR 9/10, pH 7,29, GG 2740, KL 48 cm
- Familienanamnese unauffällig

## Fall 2

- 5 <sup>8</sup>/<sub>12</sub> jähriges Mädchen
- Primäre Sprachentwicklungsverzögerung
- Ab 4 <sup>3</sup>/<sub>12</sub> Jahre: sprachlich-kognitive Regression, Zeichen einer ataktischen Bewegungsstörung
- unklare Ereignisse mit starrem Blick, Blässe, veränderte Bewusstseinslage, ausgeprägtem Schlafbedürfnis
- Geburt in 35 <sup>6</sup>/<sub>7</sub> SSW per Sectio bei Gestose, APGAR 8/9, pH 7,26
- Familienanamnese unauffällig

# Körperliche Untersuchung



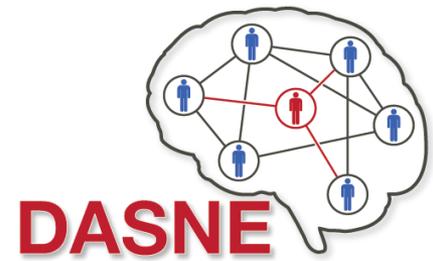
## Fall 1

- Wach, kommuniziert v.a. durch Gestik/Mimik, Zeichen der sprachlich-kognitiven Verzögerung, OCM n.
  - Gewicht P10-25, KL P25, KU P10-25, ca. kurvensynchron
  - Spast. Hemiparese rechts, dtl. Zirkumduktions-Adduktionsgang, freies Laufen, Treppe mit Halt an 1 Seite, erhaltene Greiffunktion,
  - BSR, PSR, ASR re>li, Bab. +/-
  - Keine Dysmetrie/Stand-/Gangataxie
  - Café-au-lait Flecken
- > **Globale primäre Entw. -verzögerung, spastische Hemiparese rechts**

## Fall 2

- Verlangsamte Reaktion, Sprache dysarthrisch, kommuniziert verbal, leichte Zeichen der sprachlich-kognitiven Verzögerung, OCM n.
  - Gewicht P25-50, KL P25-50, KU P25, ca. kurvensynchron
  - Stand-/Gangataxie sowie Dysmetrie/Intentionstremor, freies Laufen z.T. möglich, Treppe mit Halt
  - MER mittellebhaft, stgl., Bab -/-
  - Hautbefund unauff.
- > **Sekundäre Entwicklungsregression, leichte primäre SEV, Ataxie**

# Patientenfotos



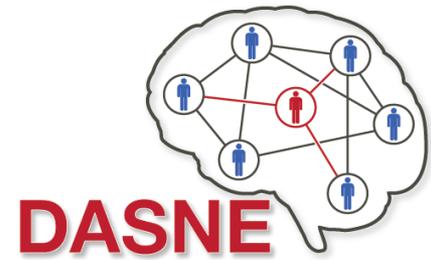
## Fall 1



## Fall 2



# Patientenvideo



---

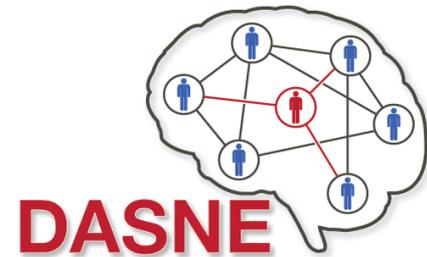
Fall 1

Fall 2

Video  
entfernt

Video  
entfernt

# Entscheidende Zusatzbefunde (1)



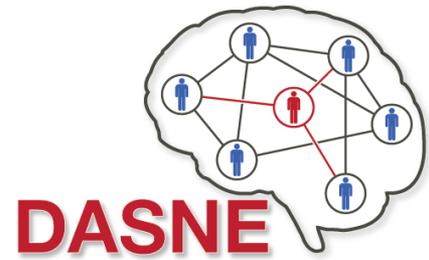
## Fall 1

- **Labor:** BSG 44mm/50mm; sIL2-Rez. 1802 U/l; ANA, ANCA, C3/C4, MOG-AK opB; VEGF i.S. 369 pg/ml (Norm <380), VEGF i.L.<31,3 pg/ml
- **CSF:** Zellen 4/ $\mu$ l, Lac. 0,8mmol/l, **Alb.** 112 mg/l  $\uparrow$ , **IgG-Index** 0,85  $\uparrow$ , +alpha-Tubulin AK (CNS tissue)
- **EEG:** opB
- **Sonographie Abdomen/periphere Nerven:** opB
- **AA:** opB
- **Hautbiopsie:** opB

## Fall 2

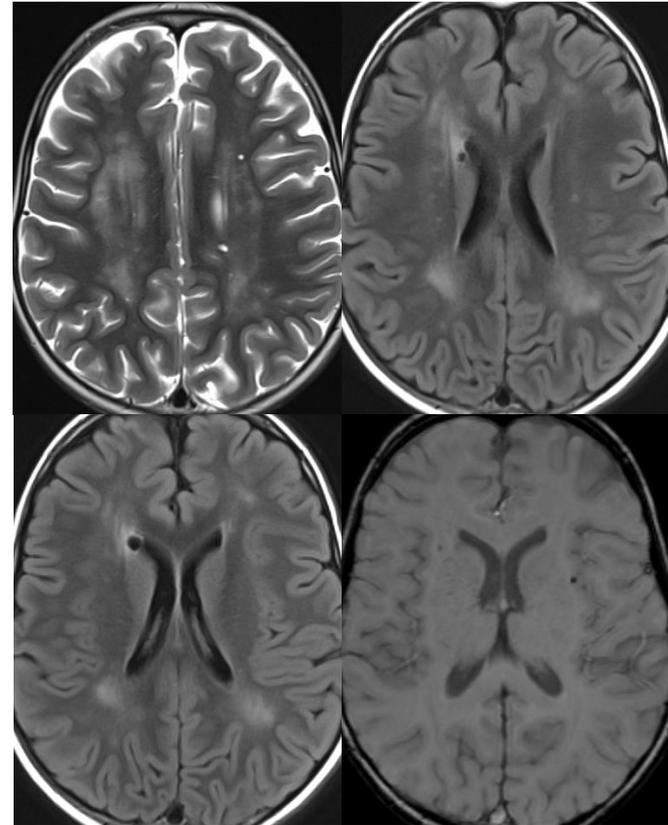
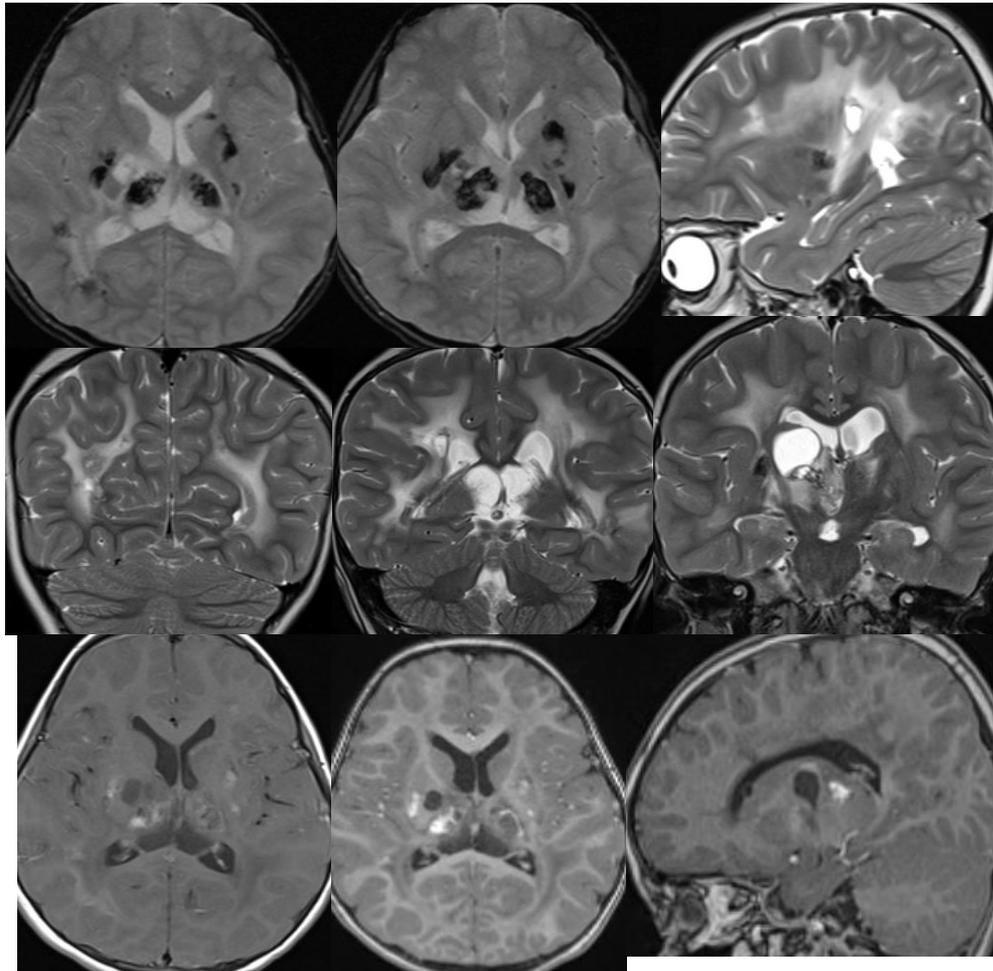
- **Labor:** kein H.a. erhöhte Entz.param.
- **CSF:** Status opB, Lac opB, keine Schrankenstörung, keine intrathekale Ig-Synthese
- **EEG:** SW links tpo (mäßig aktiv)
- **Sonographie Abdomen/periphere Nerven:** opB
- **AA:** opB

# Entscheidende Zusatzbefunde (2): cMRT

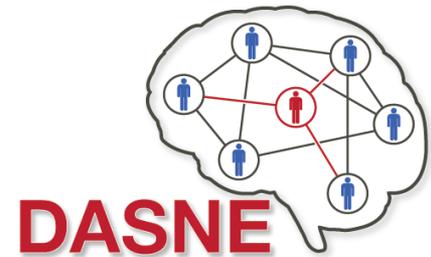


Fall 1

Fall 2



## Entscheidende Zusatzbefunde (3)



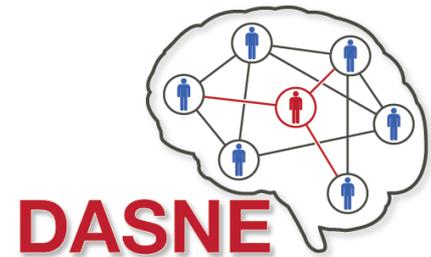
### Fall 1

- **Stoffwechsellabor:** opB
- **Infektiologisches Labor** (inkl. Tbc, Zika-Virus, TORCH, Brucellose): opB
- **Interferonsignatur Blut:** opB
- **cMR-Spektroskopie:** leichte Laktaterhöhung Marklager parietal
- **cCT:** extensive Kalzifikationen
- **Ganzkörper-MRT:** k.H.a. extra-zerebrale Auffälligkeit
- **Whole-Exome-Sequencing:** opB
- **Hirnbiopsie** (i.R. Zystenentlasung): keine inflammat. Infiltrate; dicht gelagerte, dünnwandige Gefäße, keine Kalzifikationen

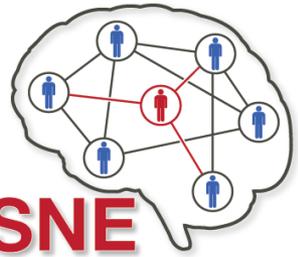
### Fall 2

- **Stoffwechsellabor:** opB
- **Neurometabolisches Labor:** opB
- **VEP:** opB
- **Neurographie N. tibialis:** opB
- **Infektiologisches Labor (TORCH):** opB

# Differentialdiagnosen



- „Komplexe“ Phakomatose (NF1, SPRED1, BRAF, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1 opB)
- Aicardi-Goutière-Syndrom (RNASEH2A, TREX1, CTC1, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, DRADA, IFIH1, MDA5, NDP, CRMCC, RNASET2 opB)
- Mitochondriopathie
- Vaskulitis (MR-Angiographie ohne H.a. path. Kalibervariabilität intrakranielle Gefäße)
- Coats-Plus-Syndrom (k.H.a. periphere Organmanifestation)
- Leukenzephalopathie mit zerebraler Mikroangiopathie mit Kalzifikationen und Zysten
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose (Ferritin, Bilirubin opB), Fahr Disease, hereditäre Folat-Malabsorption, Cockayne-Syndrom, Adams-Oliver-Syndrom, Pseudopseudohypoparathyroidismus: nicht passend



---

## Diskussion

# Wegweisender Befund: Lösung der Fälle



|        | Gen             | Nukleotid (Protein)     | Zygotie |        |       | Beschrieben von       | Varianten Klassifizierung | Krankheit |
|--------|-----------------|-------------------------|---------|--------|-------|-----------------------|---------------------------|-----------|
|        |                 |                         | Index   | Mutter | Vater |                       |                           |           |
| Fall 1 | <i>SNORD118</i> | Gen. Varianten entfernt | het     | het    |       | Crow et al, 2021      | pathogen                  | LCC       |
|        | <i>SNORD118</i> |                         | het     |        | het   | nicht beschrieben     | wahrscheinlich pathogen   |           |
| Fall 2 | <i>SNORD118</i> |                         | het     | het    |       | Jenkinson et al, 2016 | pathogen                  | LCC       |
|        | <i>SNORD118</i> |                         |         |        | het   | Crow et al, 2021      | wahrscheinlich pathogen   |           |

-> Die Diagnose einer Leukenzephalopathie mit Kalzifikationen und Zysten (LCC) kann molekulargenetisch bestätigt werden.

Abbildung entfernt

DOI: [10.1002/ajmg.a.61907](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61907)

# Kernfrage hins. Therapie (1)



**DASNE**

## LETTER TO THE EDITOR

**Blood-brain barrier permeability in a patient with Labruene syndrome due to SNORD118 mutations: would this be the mechanism for progressive worsening?**

A. Pessoa   
Hospital Infantil Albert Sabin, Universidade estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

Correspondence: A. Pessoa, Hospital Infantil Albert Sabin, Universidade estadual do Ceará, Rua Tertuliano Sales 544, Vila União, Fortaleza, Ceará, CEP 60.410-790, Brazil (tel.: +55 85 98852-8052; fax: +55 085 31115557; e-mail: andrepessoa10@yahoo.com.br).

**Keywords:** Labruene, LCC, leukoencephalopathy brain calcifications and cysts, SNORD118

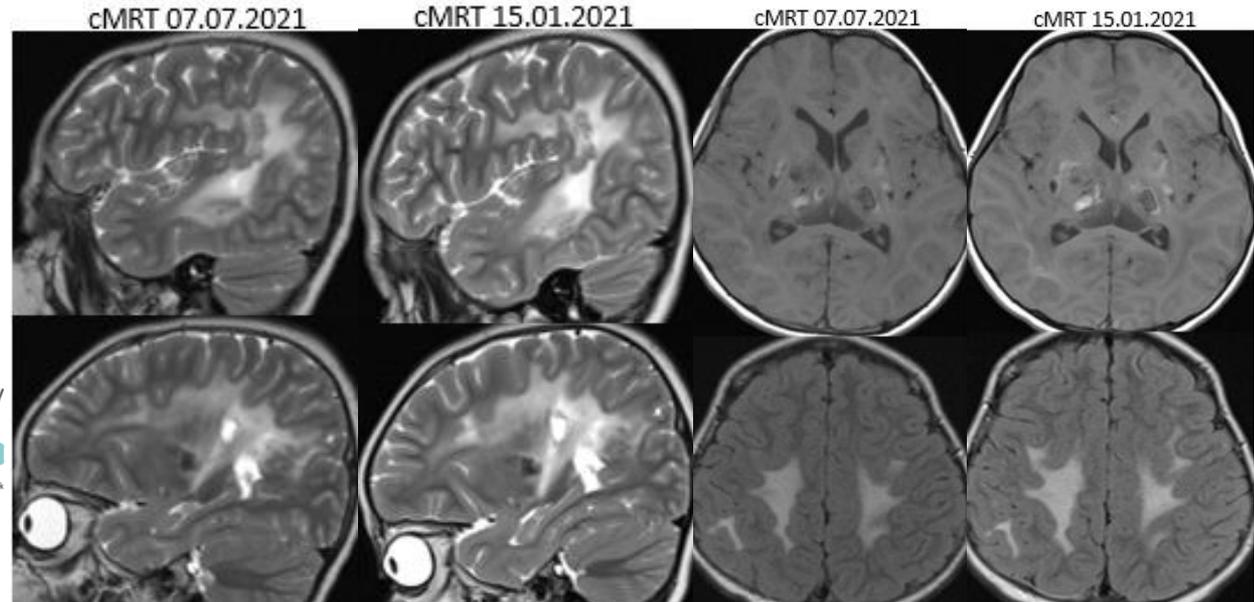
doi:10.1111/ene.13671

telomere maintenance complex component 1 (CTC1) have been discovered in CRMCC but not in LCC, suggesting that they are genetically distinct [5,6]. LCC is characterized by neurological findings restricted to the central nervous system, whereas CRMCC is a rare

multisystem disease with small vessel disease of the eyes and brain. Other findings include developmental delay, pancytopenia, hair, portia



Zeichen der Inflammation nur bei Fall 1;  
Cortison-Pulstherapie bei Fall 1 innh. 01-06/21



Stephani et al. *BMC Neurology* (2016) 16:19  
DOI 10.1186/s12883-016-0543-1

BMC Neurology

## CASE REPORT

Open Access



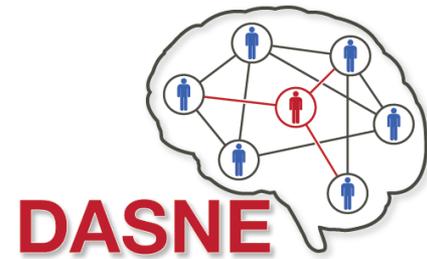
Late-onset leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cysts: case report and review of the literature

C. Stephani<sup>1</sup>, S. Pfeilenbring<sup>2</sup>, A. Mohr<sup>3</sup> and C. Stadelmann<sup>2</sup>

## Abstract

**Background:** Leukoencephalopathy with calcifications and cysts (LCC or Labruene disease) is a relatively recently defined and genetically rare disease in which parenchymal cysts and calcifications within a widespread

# Kernfrage hins. Therapie (2)



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Pediatric Neurology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pnu](http://www.elsevier.com/locate/pnu)

Clinical Observations

## Treatment of Leukoencephalopathy With Calcifications and Cysts With Bevacizumab

Alex J. Fay MD, PhD<sup>a,\*</sup>, Allison A. King MD, MPH, PhD<sup>b</sup>,  
Joshua S. Shimony MD, PhD<sup>c</sup>, Yanick J. Crow MBBS, MRCP, PhD<sup>d,e</sup>,  
Jan E. Brunstrom-Hernandez MD<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

Multicenter Study > [Pediatr Blood Cancer](#). 2020 May;67(5):e28228. doi: 10.1002/pbc.28228.

Epub 2020 Mar 2.

## Bevacizumab for NF2-associated vestibular schwannomas of childhood and adolescence

Samuele Renzi<sup>1</sup>, Orli Michaeli<sup>1,2</sup>, Hector Salvador<sup>3</sup>, Daniel Alderete<sup>4</sup>, Nicolas Fernandez Ponce<sup>4</sup>,

Review > [Childs Nerv Syst](#). 2018 Apr;34(4):781-785. doi: 10.1007/s00381-017-3676-7.

Epub 2017 Dec 16.

## Vascular stenosis in a child with visual pathway glioma treated with bevacizumab: a case report and review of literature

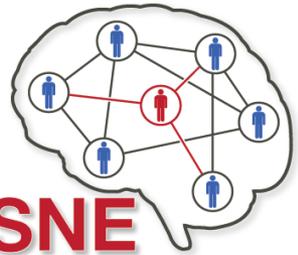
Chiara Pilotto<sup>1,2</sup>, Ismail Beshlawi<sup>3</sup>, Adam Thomas<sup>4</sup>, Richard G Grundy<sup>3</sup>

- „Leuko-Vaskulopathie“ (Helman et al., JChildNeur 2020)
- Hirnbiopsie (Fall 1): CD163-Färbung/VEGFR2 (nicht validiert): heterogene Anfärbung der Vaskulatur ZNS-Parenchym (neg. bis schwach positiv), weitlumige Gefäße weitgehend ausgespart

# Fallpräsentation

## Fall 2.1

---



**Nadine Weissert und Holger Hengel**

**Fallkonferenz der DASNE am 03.06.2022**

# Fall 2.1

## Fallvorstellung

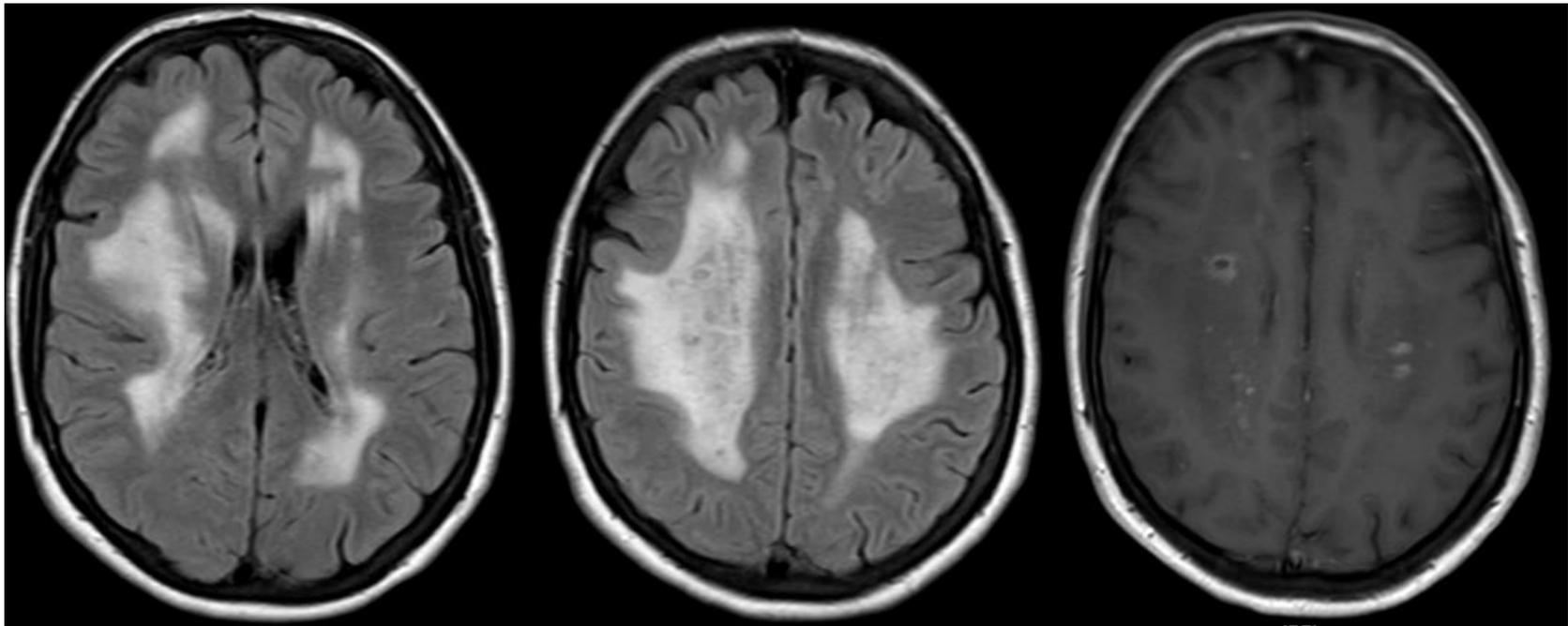
---



- 59.-jährige Patientin, Z.n. Endometriumkarzinom (T1, N0) 2019, ansonsten keine relevanten Vorerkrankungen
- erstmalige **Kopfschmerzepisoden** im 55 LJ (EM 2018) Alle 6 Wochen für einen Tag andauernd, rechtsseitig pulsierend ohne vegetative Begleitsymptome, keine Aura. Besserung auf NSAR-Einnahme
- **Unauffälliger** körperlicher Untersuchungsbefund 05/2021

# Fall 2.1

## c-MRT 2019



cMRT: T2-Flair;  
2019

cMRT: T1 mit KM;  
2019

# Fall 2.1

## pathologischer und molekulargenetischer Befund

---



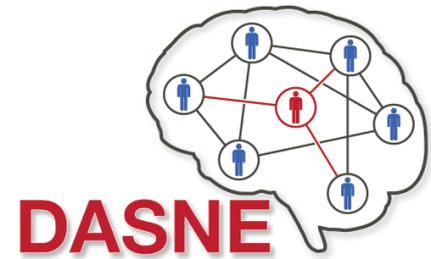
- ZNS-Gewebe der weißen Substanz mit ausgeprägten **vaskulopathischen** Veränderungen, kleinen **Mineralisierungen** und Geweberarefizierung mit periläsionalen **Rosenthalfasern** passend zu einer adult-onset LCC (Prof. Bürck, Göttingen)
- Nachweis von **zwei compound heterozygoten** Varianten im **SNORD118-Gen**  
[genetische Varianten entfernt]

→ Diagnose LCC

# Fall 2.1

## Verlauf - Neurologischer Untersuchungsbefund

---



**Aktuell Mai 2022**

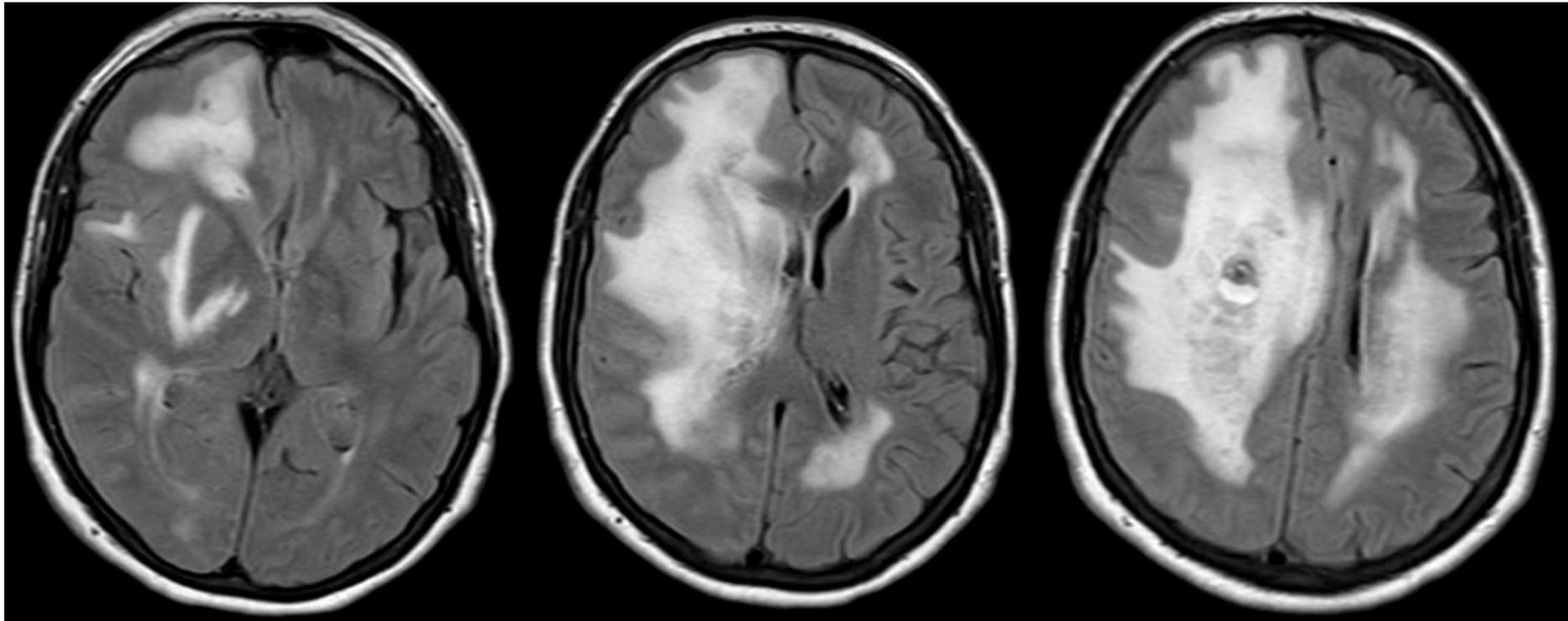
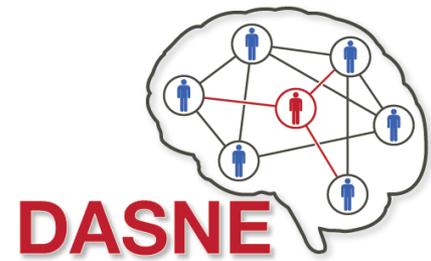
**Cerebelläre** (sakkadierte Blickfolge, milde Extremitätenataxie links > rechts) **pyramidale** (gesteigerte Reflexe, Trömmner bds. positiv, erschöpflicher Fußklonus bds., Adduktorenspastik Grad I nach Ashworth) und **extrapyramidal-motorische** (bds. mäßiger Extremitätenrigor links>rechts, Finger-Tapping bds. irregulär mit linksbetontem Decrement) Beteiligung.

anamnestisch **keine** Kopfschmerzepisoden, Krampfanfälle oder Sehstörungen

# Fall 2.1

## Verlauf - Bildgebung

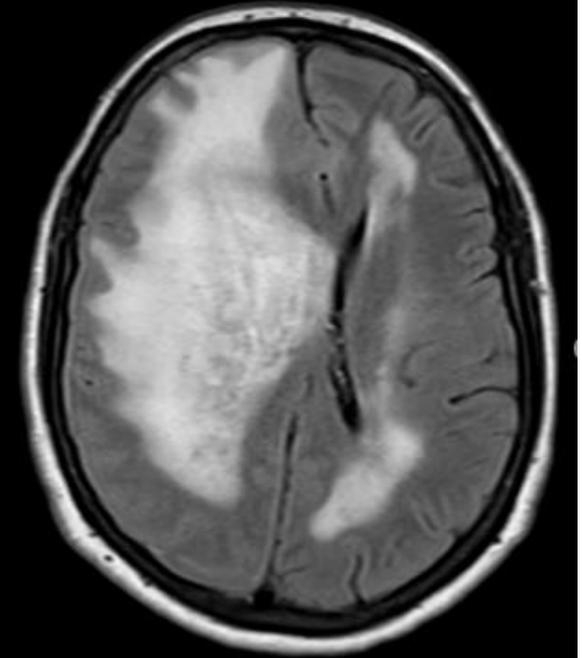
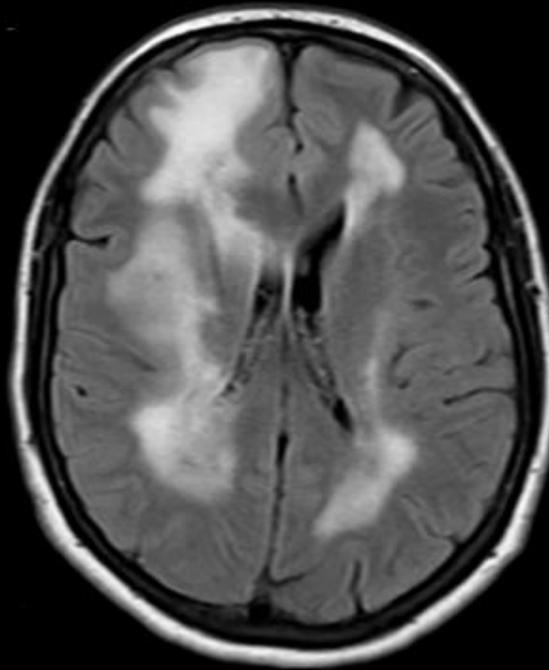
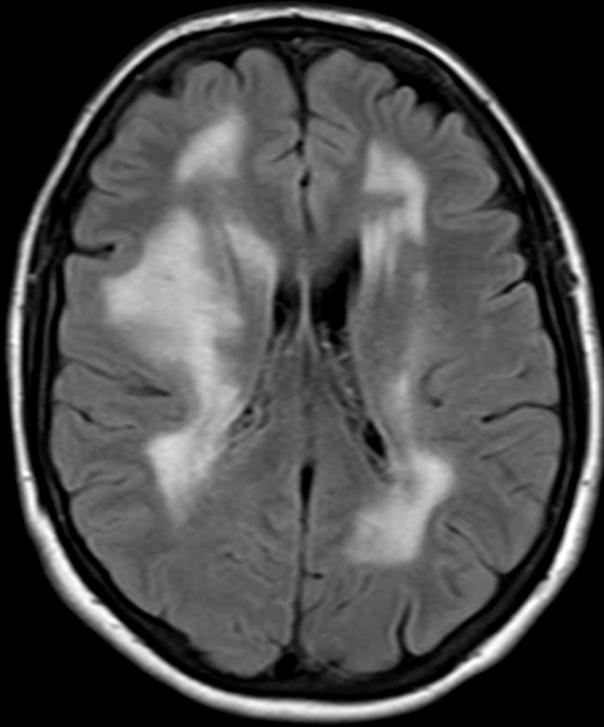
---



cMRT: T2-Flair; April 2022

# Fall 2.1

## Verlauf - Bildgebung



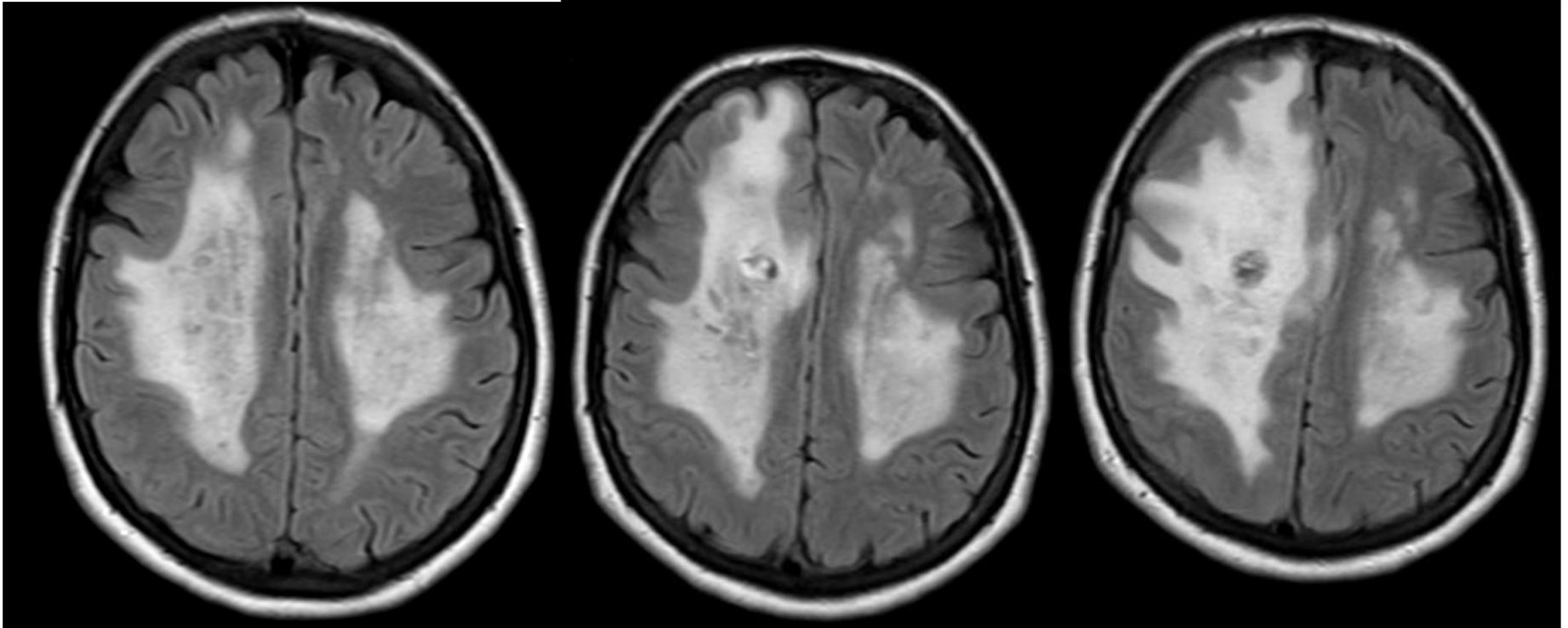
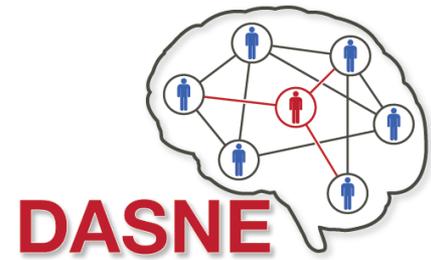
cMRT: T2-  
Flair; April  
2019

cMRT: T2-  
Flair; April  
2021

cMRT: T2-  
Flair; April  
2022

# Fall 2.1

## Verlauf - Bildgebung



cMRT: T2-  
Flair; April  
2019

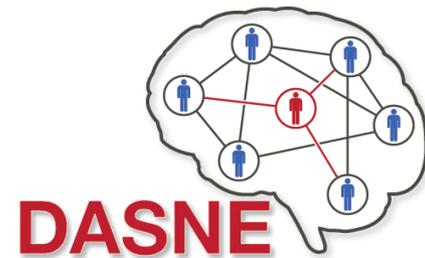
cMRT: T2-  
Flair; April  
2021

cMRT: T2-  
Flair; April  
2022

# Fall 2.1

## Individueller Heilversuch mit Bevacizumab?

---



Neurology®

The most widely read and highly cited  
peer-reviewed neurology journal

[Subscribe](#) [My Alerts](#) [Log in](#)



[Home](#) [Latest Articles](#) [Current Issue](#) [Past Issues](#) [Residents & Fellows](#)

April 05, 2016; 86 (16 Supplement) **APRIL 16, 2016**

## Treatment of Leukoencephalopathy with Cerebral Calcifications and Cysts with Bevacizumab: A Case Report (I15.011)

Alexander Fay, Allison King, Janice Brunstrom

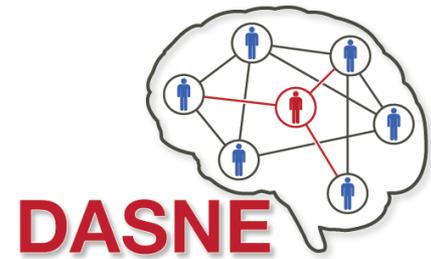
First published April 4, 2016,

## Zusammenfassung nach Diskussion im Panel



- Es werden insgesamt 3 Fälle mit Mutationen im *SNORD118* Gen (OMIM \*616663), die zu einer Leukenzephalopathie mit Kalzifikationen und Zysten führen (LEUKOENCEPHALOPATHY, BRAIN CALCIFICATIONS, AND CYSTS; LCC, OMIM #614561) vorgestellt
  - Zwei ca. 5 ½ Jahre alter Kinder mit primärer Entwicklungsstörung unterschiedlichen Ausmaßes und dazu akut einsetzender Bewegungsstörung (eine Patientin mit Hemiparese, eine Patientin ataktischer Bewegungsstörung)
  - Eine Patientin zeigte zusätzlich Hautauffälligkeiten, die z.T. Café-au-lait Flecken entsprachen
  - Eine Patientin zeigte zusätzlich anfallsverdächtige Symptome mit starrem Blick, Blässe und verändertem Bewusstsein
  - Eine 59 Jahre alte Patientin mit zerebellären, pyramidalen und extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen ohne weitere Befunde
- **Alle Patienten zeigten im cMRT eine asymmetrisch ausgeprägte Leukenzephalopathie mit Kalzifikationen und Zysten unterschiedlichen Ausmaßes**

# Zusammenfassung nach Diskussion im Panel



- Diskutierte Differentialdiagnostische Überlegungen:
  - Patientin mit z.T. Cafe-au-lait Flecken:
    - Komplexe Phakomatosen
      - Paneluntersuchung (*NF1*, *SPRED1*, *BRAF*, *HRAS*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RIT1*, *SOS1*) ohne Mutationsnachweis
  - Aufgrund der o.B. cMRT Veränderungen
    - Infektionen (TORCH; Zystizerkose)
    - Aicardi-Goutières-Syndrom (Typ-1-Interferonopathien)
      - Ausschluss mittels unauffälliger Interferonsignatur im Serum und unauff. Paneluntersuchung (*RNASEH2A*, *TREX1*, ***CTC1***, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR*, *DRADA*, *IFIH1*, *MDA5*, *NDP*, *CRMCC*, *RNASET2*)
    - Mitochondriopathie
      - Unwahrscheinlich bei fehlendem Laktatnachweis

# Zusammenfassung nach Diskussion im Panel

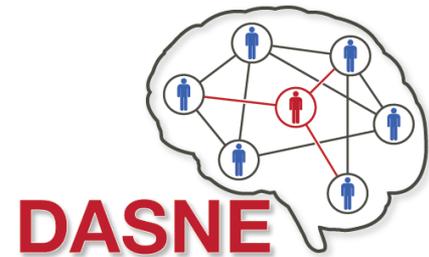
---



- Vaskulitis
  - Keine laborchemischen Hinweise und keine MR-angiographischen Hinweise (Cave Kleingefäßvaskulitis!)
- Coats-Plus-Syndrom (CEREBRORETINAL MICROANGIOPATHY WITH CALCIFICATIONS AND CYSTS 1; CRMCC1, OMIM #621299)
  - Keine retinalen Teleangiektasien, keine peripheren Organe (Darm, Knochen, Haut) betroffen. Mutationen im *CTC1* Gen (OMIM \*313129) im Panel für AGS bereits ausgeschlossen
- Weitere seltene Differentialdiagnosen wurden klinisch ausgeschlossen (HLH, hereditäre Folat-Malabsorption, Cockayne-Syndrom, Adams-Oliver-Syndrom, Pseudopseudohypoparathyroidismus)

# Zusammenfassung nach Diskussion im Panel

---



- **Therapieoptionen**

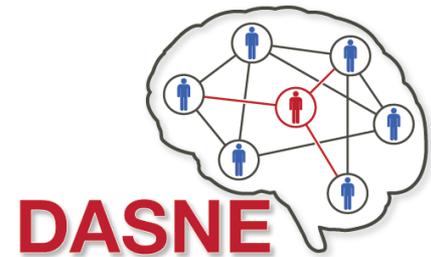
- Aufgrund der phänomenologischen Ähnlichkeiten der intrazerebralen Veränderungen bei LCC und Coats plus Syndrom wurde eine Therapie mit dem VEGF-AK Bevacizumab diskutiert. (Zwei positive Fallberichte: *Pediatr Neurol.* 2017 Jun;71:56-59. und *Neurology* Apr 2016, 86 (16 Supplement) I15.011)
- Im Panel wird diese Therapieoption eher kritisch gesehen

- **Auflösung (gestellte Diagnose) und evtl. Kommentare aus dem Panel zur Lösung**

- 3 Fälle mit LCC und *SNORD118* Mutationen.
  - Sehr heterogene Klinik (Im Kindesalter mit langsam progredienter psychomotorischer Regression, Epilepsie und Bewegungsstörungen, im Erwachsenenalter rein komplexe Bewegungsstörung in den präsentierten Fällen).

## Zusammenfassung nach Diskussion im Panel

---



- Auflösung (gestellte Diagnose) und evtl. Kommentare aus dem Panel zur Lösung
  - Kein Kernphänotyp
  - Bislang kein laborchemischer Biomarker identifiziert
  - **cMRT mit einer asymmetrischen Leukenzephalopathie mit Kalzifikationen und Zysten unterschiedlichen Ausmaßes als wegweisender Befund in allen 3 Fällen**
- Nachlese/Hausaufgaben:
  - Es soll eine Anfrage zu etwaigen bereits durchgeführten Therapieoptionen zu LCC bei ERN-RND erfolgen