

# +++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++

## AADC-Mangel

### Okuläre Symptome – Begleitsymptomatik erweist sich oft als wegweisend in der Differentialdiagnostik zu Epilepsie

**3. April 2023 – Es gibt eine Vielzahl von okulären Symptomen: Bei einigen kann die Ursache „auf einen Blick“ bestimmt werden, andere stellen für die behandelnden Ärzte eine diagnostische Herausforderung dar, da die Symptome bei verschiedenen Erkrankungen auftreten können. Beispiel hierfür sind okulogyre Krisen (unwillkürliches krampfhaftes Augenverdrehen nach oben). Sie treten bei einigen Epilepsieformen auf, aber auch bei der seltenen Erbkrankheit Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangel. Wie wichtig die Begleitsymptome für die exakte Diagnosestellung sind, berichteten Experten auf einem von PTC Therapeutics unterstützten Symposium im Rahmen der Dreiländertagung 2023 der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie Liga.**

#### Okuläre Symptome – möglich sind harmlose bis schwerwiegende Ursachen

Prof. Gerd Kurlemann, Lingen, eröffnete seinen Vortrag zu okulären Symptomen in der Differentialdiagnostik zu Epilepsie mit Goethe: „Man sieht nur, was man weiß.“ Eine erste grobe Zuordnung von okulären Symptomen zu einem epileptischen oder einem nicht-epileptischen Anfall sei anhand einer einfachen Beobachtung möglich, erklärte Kurlemann. Bei einem epileptischen Anfall komme es am Anfang in der Regel zu einem Öffnen oder Weiten der Augen, bei einem nicht-epileptischen Anfall treten meist Augenflattern und sehr oft unfreiwilliger Augenschluss auf.<sup>1</sup> Laut einer Studie mit 46 Früh- und Neugeborenen, waren bei 88 % aller untersuchten Anfälle die Augen offen.<sup>2</sup> „Daher machen geschlossene Augen auch bei Früh- und Neugeborenen einen epileptischen Anfall unwahrscheinlich“, betonte Kurlemann.

Anschließend zeigte er in einem „Augenquiz“ anhand zahlreicher Fallbeispiele die Vielfalt von okulären Symptomen und ihren zugrundeliegenden Ursachen. Einige Symptome waren leicht zu erkennen, bei anderen war die Differentialdiagnostik, insbesondere die Abgrenzung zu Epilepsieformen schwieriger. Einige okuläre Symptome sind harmlos, wie z. B. der gar nicht so seltene Willkür-Nystagmus mit willkürlich auslösbaren Serien konjugierter, rascher kleinamplitudiger horizontaler Hin- und Her-Bewegungen der Augen, oder eine Myokymie (Zuckungen des Lids), wenn sie bei Kindern auftritt. Andere Augensymptome gehen mit späteren Erkrankungen einher, z. B. haben Säuglinge mit Irispigmentepithelzysten als Erwachsene ein erhöhtes Risiko für ein thorakales Aortenaneurysma.<sup>3</sup> Ein weiteres Fallbeispiel zeigte ein Kleinkind mit Hydrozephalus, das morgens mit binokularem, horizontalem Nystagmus erwachte und nicht ansprechbar war. Hier handelte es sich um einen epileptischen Nystagmus mit der Gefahr eines Status epilepticus.

Okulogyre Krisen werden häufiger mit einem epileptischen Anfall verwechselt. Es komme dabei zu einem tonischen Verdrehen beider Augen nach oben, das mehrfach am Tag Minuten bis Stunden anhalten kann. Kurlemann demonstrierte hierzu den Fall eines hypotonen Säuglings mit okulogyren Krisen, die ohne Zungenfaszikulieren oder Zungenprotrusionen auftraten. Das Wach-EEG war unauffällig, der Glabella-Reflex nicht habituierend. Bei einer Kombination aus Muskelhypotonie, okulogyren Krisen und normalem EEG und MRT bei einem Säugling oder Kleinkind bestünde der dringende Verdacht auf einen Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, betonte Kurlemann. Es müsse dann eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden. Einen ersten Hinweis vorab liefere die Bestimmung von 3-O-Methyldopa (3-OMD) im Blut.<sup>4</sup> Hierfür könnten Trockenblutkarten z. B. im Stoffwechsellabor der Universität Heidelberg angefordert werden. Entscheidend für die Diagnose AADC-Mangel sei die Bestimmung der AADC-Enzymaktivität im Blutplasma und bestimmter Neurotransmittorstufen im Liquor sowie eine genetische Untersuchung (Whole Exome/Genome). Zwei der drei Untersuchungen müssten zur Bestätigung positiv ausfallen.<sup>5</sup> Eine frühzeitige korrekte Diagnose eines AADC-Mangels ist entscheidend, denn nun gibt es für die bislang nicht heilbare Krankheit eine kausale therapeutische Option: die intraputaminale Genterapie Upstaza™ (Eladocagene exuparvovec).<sup>6</sup>

#### Diagnostik von Augenbewegungsstörungen – Begleitsymptomatik kann wegweisend sein

Prof. Johannes Lemke, Leipzig, überschrieb seinen Vortrag ebenfalls mit einem Goethe-Zitat: „Ich tue die Augen auf so weit ich kann und greife das Werk von allen Seiten an.“ Augenbewegungsstörungen (okulomotorische Dysfunktionen, OMD) betreffen vorwiegend drei Bereiche: die Fähigkeit zur Fixation, zu Sakkaden sowie zur Blickfolge – einzeln oder in Kombination, erklärte Lemke. Generell sei die Gruppe der OMD sehr heterogen und in der Regel Teil einer übergeordneten, häufig genetisch bedingten Entität.

Zudem seien auch vermeintlich spezifische OMD mit vielen verschiedenen Syndromen assoziiert, betonte Lemke und ergänzte diesmal frei nach Goethe: „Augen auf, so weit man kann!“ Das bedeute, dass man bei einer OMD immer auch den Phänotyp genau im Blick haben müsse – auch als Genetiker.

Als erstes Beispiel führte er die Duane-Anomalie an, ein angeborener Strabismus mit eingeschränkter horizontaler Beweglichkeit der Augen. Je nach begleitender Symptomatik kämen verschiedene Differentialdiagnosen infrage, denen jeweils unterschiedliche Genmutation zugrunde liegen: bei zusätzlichen radialen Malformationen z. B. das Okihiro-Syndrom, bei Arthrogryposis z. B. das Wieacker-Wolff-Syndrom, bei genitalen Malformationen z. B. das CCA-cardiac-ocular-genital-Syndrom oder bei gleichzeitig zu beobachtenden Entwicklungsverzögerungen z. B. das Cat-Eye-Syndrom.

Wie schon Kurlemann berichtet hatte, seien okulogyre Krisen eine Augenbewegungsstörung, bei der die Begleitsymptomatik wegweisend sein könne. Bei begleitenden Bewegungsstörungen könnten infantiler Parkinsonismus, Dystonie oder Dyskinesie zugrunde liegen. Bei Entwicklungsverzögerungen kämen z. B. epileptische Enzephalopathien infrage. Fallen bei einem Säugling oder Kleinkind mit okulogyren Krisen zusätzlich generalisierte Muskelhypotonie, Entwicklungsverzögerungen sowie autonome Symptome wie vermehrte Speichelbildung, nasale Kongestion oder übermäßiges Schwitzen auf, muss an einen AADC-Mangel gedacht werden.<sup>4,5,7</sup> Darüber hinaus könnten okulogyre Krisen „erworben“ sein, verursacht u.a. durch Medikamente, Traumata oder Infektionen, und sie treten bei multipler Sklerose und Tourette-Syndrom auf. Wünschenswert sei auf jeden Fall, dem Genetiklabor die ausführlichen klinischen Angaben zum Phänotyp des Patienten mitzuteilen, denn diese seien für eine exakte Beurteilung der Befunde sehr wichtig, so Lemke abschließend.

Mehr über PTC erfahren Sie unter [www.ptcbio.de](http://www.ptcbio.de) und folgen Sie auf Facebook, Instagram und LinkedIn.

Weitere Informationen finden Sie unter [www.aadc-mangel.de](http://www.aadc-mangel.de) oder unter [www.aadc-testen.de](http://www.aadc-testen.de).

#### Quellen:

1. Syed TU et al. Ann Neurol 2011; 69: 997-1004
2. Bauder F et al. Epilepsia 2007; 48: 394-396
3. Shields JA, Shields CL. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2017; 6(1): 64-69
4. Brun L et al. Neurology 2010; 75(1): 64-71
5. Wassenberg T et al. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z.
6. UpstazaTM Fachinformation, Stand September 2022
7. Manegold C et al. J Inherit Metab Dis 2009; 32(3): 371-380
8. Chien YH et al. Mol Genet Metab 2016; 118(4): 259-263
9. Pons R et al. Neurology 2004; 62(7): 1058-1065
10. Hwu WL et al. JIMD Rep 2018; 40: 1-6
11. Opladen T et al. Monatsschrift Kinderheilkunde 2021; 169: 738-747
12. Tai CH et al. Mol Ther. 2022; 30(2): 509-518
13. Chien YH et al. Lancet Child Adolesc Health 2017; 1(4): 265-273
14. Hwu PW et al. Poster presented at American Society of Gene & Cell Therapy Annual Meeting; 12.–15. Mai 2020; Boston, MA.
15. Hwu PW et al. Poster presented at Child Neurology Society Annual Meeting; 29. September–2. Oktober 2021; Boston, MA.

**+++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++**