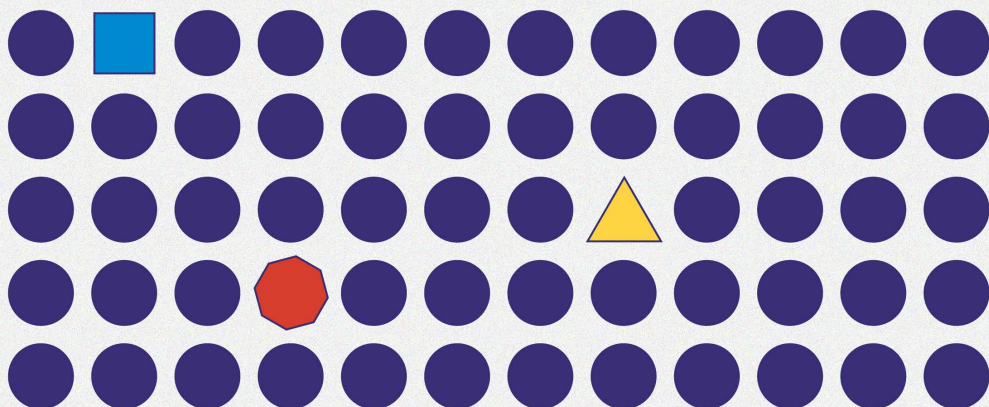




11. Österreichischer Kongress Für Seltene Krankheiten

20. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft Für Humangenetik

Symposium Pro Rare Austria

24. & 25. September 2021
Innsbruck



Netzwerk zur Unterstützung
von Menschen
mit Seltene Krankheiten in
Österreich

www.forum-sk.at



Österreichische
Gesellschaft für
Humangenetik

www.oegh.at

pro rare austria
allianz für seltene erkrankungen

Allianz für
Seltene Erkrankungen

www.prorare-austria.org

Maddox – der mit HPP (Hypophosphatasie) lebt –
und seine kleine Schwester

Rare Inspiration. Changing Lives.

Alexion, AstraZeneca Rare Disease, ist ein globales biopharmazeutisches Unternehmen, das sich darauf konzentriert, Patienten und Familien, die von seltenen Krankheiten betroffen sind, durch die Erforschung, Entwicklung und Verbreitung lebensverändernder Therapien zu helfen. Für Patienten mit seltenen Krankheiten gibt es häufig keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten, und sie und ihre Familien leiden ohne Hoffnung auf Besserung. Unser Ziel ist es, medizinische Durchbrüche zu erzielen, wo es derzeit keine gibt. alexion.com

**11. Österreichischer Kongress Für Seltene Krankheiten
20. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik
Symposium Pro Rare Austria**

Ort & Datum Medizinische Universität Innsbruck,
Raum: Hörsaal Genetik, Peter-Mayr-Str. 1
Freitag, 24.09., und Samstag, 25.09.2021

Kontakt Forum Seltene Krankheiten
Klinik für Pädiatrie
Klinik für Dermatologie
Institut für Humangenetik
Österreichische Gesellschaft
für Humangenetik

info@forum-sk.at
brigitte.winkler@tirol-kliniken.at
viktoria.migschitz@tirol-kliniken.at
humgen@i-med.ac.at
www.oegh.at

Anmeldung online unter: forum-sk.congresspilot.com
erbeten

Abstracts Abstracts konnten bis zum 15.08.2021 per E-Mail an info@forum-sk.at eingereicht werden.

DFP-Punkte Der Kongress ist für das Fortbildungsprogramm der Österreichischen Ärztekammer mit **12 DFP-Punkten** approbiert (ID: 715858). Sie erhalten vor Ort eine Teilnahmebestätigung mit der Anzahl der Punkte, bitte reichen Sie diese bei der jeweiligen Stelle ein.

In Zusammenarbeit mit Pro Rare Austria.

pro rare austria
allianz für seltene erkrankungen



Programm

Freitag, 24.09.2021

09:00-10:30 Tumorgenetik, Genetik von Organerkrankungen I

Vorsitz: Hans Christoph Duba (Linz) / Katharina Wimmer (Innsbruck)

09:00 Genetische Tumorrisikosyndrome – Klinische Diagnostik und Präzisionsonkologie
Evelin Schröck (Dresden)

09:30 Niedriggradige Mosaik bei Tuberöser Sklerose
Héctor Manzanilla-Romero (Innsbruck)

An unusual number of high mutations expand in the male germline in tyrosine kinase receptors
Irene Tiemann-Boege (Linz)

Congenital Diarrhea and Cholestatic Liver Disease: Phenotypic Spectrum Associated with MYO5B Mutations
Denise Aldrian (Innsbruck)

Kongenitale Natriumdiarrhö
Ema Bogdanic (Innsbruck)

Highly homologous genes in clinical next-generation sequencing
Lisa Ofner-Ziegenfuss (Graz)

10:30-11:00 Pause

11:00-12:30 Genetik von Organerkrankungen II

Vorsitz: Daniel Weghuber (Salzburg) / Sarah Verheyen (Graz)

11:00 Diagnose und Therapie genetischer Netzhauterkrankungen
Rupert Strauß (Linz)

11:30 Das Spektrum von PAX6 Mutationen und deren Genotyp-Phänotyp Korrelation – eine klinische Herausforderung
Sarah Moussa (Innsbruck)

11:45 Überblick Vaskuläre Anomalien – Formen, Intervention und neue genbasierte Therapieoption bei spezieller Indikation
A.-Johannes Michel (Salzburg)

12:15 **ÖGH-Wissenschaftspreis 2020**

Mitochondrial DNA copy number is associated with all-cause mortality and cardiovascular events
Adriana Koller (Innsbruck)

Freitag, 24.09.2021

12:30-14:00 **Mittagspause**

**13:00-13:45 Generalversammlung der Österreichischen Gesellschaft
für Humangenetik**

14:00-15:30 **Erbliche Stoffwechselkrankheiten**

Vorsitz: Burkhard Simma (Feldkirch) / Daniela Karall (Innsbruck)

14:00 ÖGH-Wissenschaftspreis 2021

14:15 Didaktische Systematik Angeborener Stoffwechselstörungen
Johannes Zschocke (Innsbruck)

14:40 Novel subtype of mucopolysaccharidosis caused by arylsulfatase K (ARSK) deficiency
Sarah Verheyen (Graz)

Missense variant and its functional study in the elucidation of VARS2-associated lethal hypertrophic cardiomyopathy
Katarína Kušiková (Bratislava)

PIGQ-related glycerophosphatidylinositol deficiency associated with recurrent attacks of rhabdomyolysis
Denisa Weis (Linz)

100 Jahre Angeborene Stoffwechselstörungen in Österreich (Bericht zum Register)
Gabriele Ramoser (Innsbruck), Federica Caferri (Innsbruck)

15:30-16:00 **Pause**

Programm

Freitag, 24.09.2021

16:00-17:30 Klinische Fragestellungen Seltener Krankheiten

Vorsitz: *Johann Bauer (Salzburg) / Martina Witsch-Baumgartner (Innsbruck)*

16:00 Lipidomics / Metabolomics
Markus Keller (Innsbruck)

16:30 Neue Therapien bei Seltenen Krankheiten: Ein Löffel Zucker oder Verzicht auf Alkohol
Melanie Achleitner (Salzburg)

Der Einsatz von Triheptanoin bei Langketten-Fettsäuren-Oxidationsstörungen
Thomas Zöggeler (Innsbruck)

Treatment of Netherton syndrome with omalizumab
Verena Moosbrugger-Martinz (Innsbruck)

Successful treatment of trichothiodystrophy with dupilumab
Robert Gruber (Innsbruck)

17:30-18:00 Pause

18:00 Abendvortrag: Multi-omics für die Diagnose Seltener Krankheiten

Holger Prokisch (München)

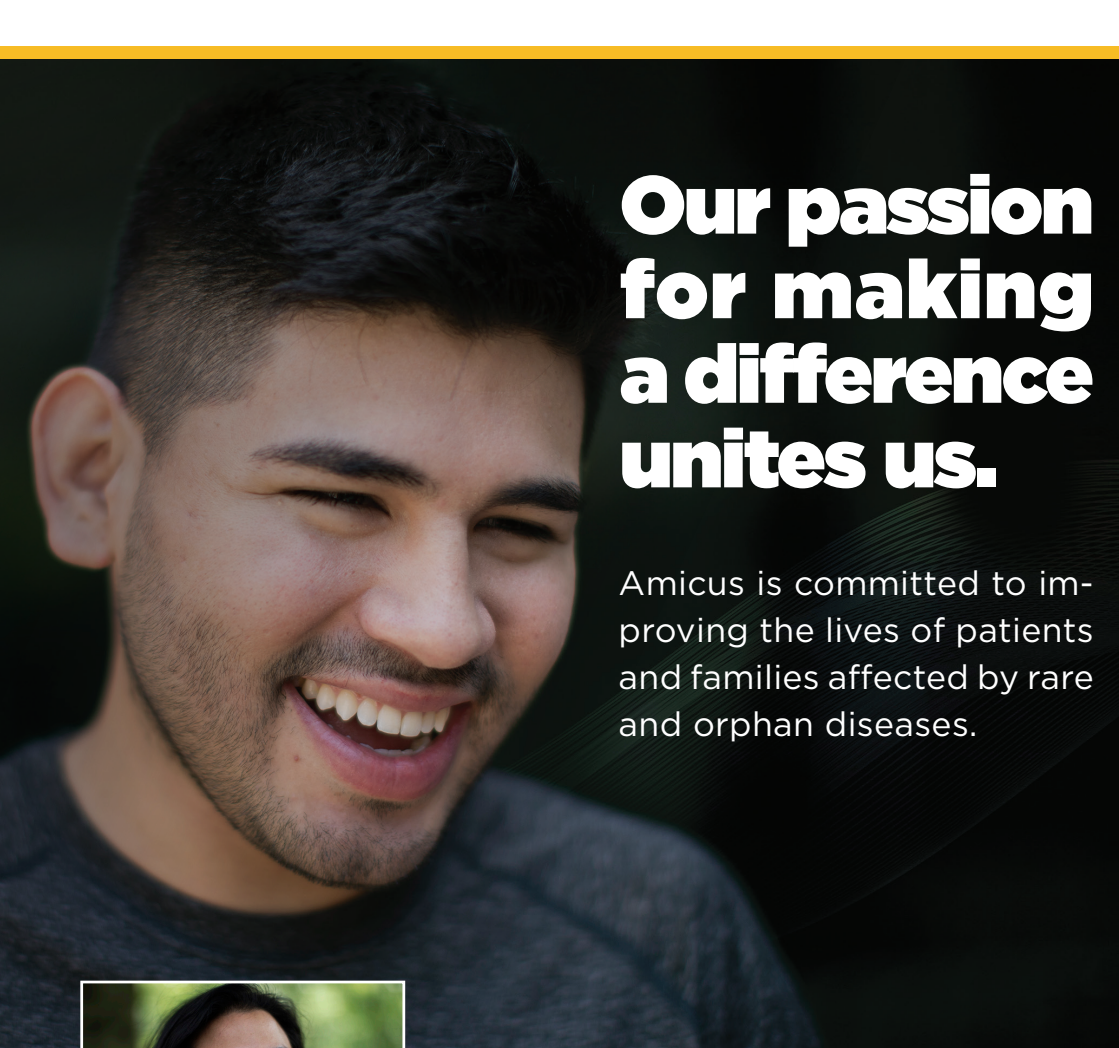
Ab 19:00 Gemeinsames Abendessen und gemütliches Beisammensein

Restaurant „Das Hausberg“ (Talstation Patscherkofelbahn) in Igls bei Innsbruck

Hinfahrt: vom Tagungsort mit dem Shuttlebus nach Igls (ca. 15 Minuten)

Rückfahrt: um 22:00 Uhr mit dem Shuttle nach Innsbruck

danach bis 23:00 Uhr kostenlose Rückfahrt mit Buslinie J von der Talstation Patscherkofelbahn



Our passion for making a difference unites us.

Amicus is committed to improving the lives of patients and families affected by rare and orphan diseases.



At the Forefront of Therapies for Rare and Orphan Diseases®

Samstag, 25.09.2021

Symposium Pro Rare Austria - Aufbruch in eine neue Dekade

08:30 **Ankunft und Kaffee**

09:00-11:00 *Vorsitz: Ulrike Holzer (Wien), Dominique Sturz (Wien)*

09:00 Begrüßung
Ulrike Holzer (Wien), Dominique Sturz (Wien)

09:05 Rare 2030 – EU-Politik für Seltene Erkrankungen (SE)
Dominique Sturz (Wien)

09:35 NAP.se – Nationaler Aktionsplan für Seltene Erkrankungen (SE)
Ulrike Holzer (Wien), Till Voigtländer (Wien)

10:00 Förderung der Forschung zu Seltene Krankheiten in Österreich – aktuelle Strukturen und Herausforderungen für die Zukunft
Lukas A. Huber (Innsbruck)

10:20 Europäische Referenznetzwerke (ERN) – Implikationen für Österreich
Till Voigtländer (Wien)

10:40-11:00 **Pause**

Samstag, 25.09.2021

11:00-13:00 *Vorsitz: Daniela Karall (Innsbruck), Claas Röhl (Wien)*

11:00 Entwicklung klinischer Leitlinien unter Involvement der Patientenvertretung,
dargestellt am Beispiel ERN Genturis
Claas Röhl (Wien)

11:25 Clinical Patient Management System (CPMS) – Entwicklungen auf europäischer Ebene und zwei Beispiele
Till Voigtländer (Wien)

MetabERN - Daniela Karall (Innsbruck)

ERN Genturis - Katharina Wimmer (Innsbruck)

12:00 Ein struktureller Lösungsansatz für ein altes Problem:
Das Berliner TransitionsProgramm
Claas Röhl (Wien), Elisabeth Horn (Berlin)

Podiumsdiskussion

Claas Röhl (Wien), Elisabeth Horn (Berlin), Daniela Karall (Innsbruck), Caroline Culen (Wien), Irene Promussas (Wien)

13:00 Mittagspause

13:30 Generalversammlung Forum Seltene Krankheiten



Verändern

SIE DAS **LEBEN** IHRER PATIENTEN MIT ILARIS® 1-7



**Ein Biologikum mit sechs
zugelassenen Indikationen¹**

**Verabreichung alle 4 Wochen für FMF,
HIDS/MKD, TRAPS und Still-Syndrom¹**

GICHTARTHRITIS

SJIA | AOSD

STILL-SYNDROM

TRAPS | FMF | CAPS | HIDS/MKD

**PERIODISCHE
FIEBER-SYNDROME**

1. ILARIS® (Canakinumab) Fachinformation 05/2021; 2. Laskari K et al. J Rheumatol 2017; 44(1): 102–109; 3. Kone-Paut I et al. Pediatric Rheumatology 2017; 15(Suppl 2): P176; 4. Ozdogan H & Ugurlu S. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13(5): 393–404; 5. Ruperto N et al. NEJM 2012; 367(25): 2396–2406; 6. Horneff G et al. PReS 2017; P307; 7. Feist E et al. Clin Exp Rheumatol 2018.

FACHKURZINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Ilaris® 150 mg/ml Injektionslösung. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Canakinumab*. Ein ml Lösung enthält 150 mg Canakinumab. * mittels rekombinanter DNA Technologie in murinen Myelomzellen Sp2/O produzierter, humaner monoklonaler Antikörper. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Periodische Fiebersyndrome. Ilaris wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren für die Behandlung der folgenden autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndrome angewendet: Cryopyrin assoziierte periodische Syndrome. Ilaris wird für die Behandlung von Cryopyrin assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) angewendet, darunter: • Muckle-Wells-Syndrom (MWS), • Multisystemische entzündliche Erkrankung mit Beginn im Neugeborenenalter (neonatal-onset multisystem inflammatory disease; NOMID)/Chronisches infantiles neuro-dermo-artikuläres Syndrom (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome; CINCA), • Schwere Formen des familiären autoinflammatorischen Kältesyndroms (familial cold autoinflammatory syndrome; FCAS)/Familiäre Kälteurtikaria (familial cold urticaria; FCU) mit Anzeichen und Symptomen, die über einen kalteinduzierten urtikariellen Hautausschlag hinausgehen. Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS). Ilaris wird für die Behandlung des Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndroms (TRAPS) angewendet. Hyperimmunoglobulin-D-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinase-Defizienz (MKD). Ilaris wird für die Behandlung des Hyperimmunoglobulin-D-Syndroms (HIDS)/der Mevalonatkinase-Defizienz (MKD) angewendet. Familiäres Mittelmeerfieber (FMF). Ilaris wird für die Behandlung des familiären Mittelmeerfiebers (FMF) angewendet. Ilaris sollte gegebenenfalls in Kombination mit Colchicin verabreicht werden. Ilaris wird auch angewendet zur Behandlung von: Still-Syndrom. Ilaris wird für die Behandlung des Still-Syndroms einschließlich des adulten Still-Syndroms (adult-onset Still's disease; AOSD) und der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, die auf bisherige Therapien mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und systemischen Kortikosteroiden nur unzureichend angesprochen haben. Ilaris kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden. Gichtarthritis. Ilaris wird zur symptomatischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit häufigen Gichtanfällen (mindestens 3 Anfälle in den vorangegangenen 12 Monaten) angewendet, bei denen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Colchicin kontraindiziert sind, nicht verträglich sind oder keine ausreichende Wirkung zeigen und für die wiederholte Behandlungszyklen mit Kortikosteroiden nicht infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Interleukin Inhibitoren, ATC Code: L04AC08. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irland. **ABGABE:** NR, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Version: 07/2018

Novartis Pharma GmbH · Jakov-Lind-Strasse 5/Top 3.05 · 1020 Wien · www.novartis.at · +43 1 866 57-0

Datum der Erstellung: 08/2021, AT2108309788

 **NOVARTIS**

ILARIS®
(canakinumab)
150 mg durch subkutane Injektion

Referenten und Vorsitzende

Stand: 14.09.2021

Univ.Prof. Dr. Johann Bauer MBA, Universitätsklinik für Dermatologie, Landeskliniken Salzburg

Mag. Dr. Caroline Culen, Geschäftsführerin Österreichische Liga für Kinder- und Jugendgesundheit, Wien

Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans-Christoph Duba, Institut für Medizinische Genetik, Kepler
Universitätsklinikum, Linz

Ulrike Holzer, Obfrau Pro Rare Austria, Obfrau Ektodermale Dysplasie Austria Selbsthilfe, Wien

Dipl. Pflegewirtin (FH) Elisabeth Horn, Fallmanagerin Berliner TransitionsProgramm, DRK Kliniken Berlin Westend, Berlin

Univ.Prof. Dr.med. Lukas A. Huber, Institut für Zellbiologie, Medizinische Universität Innsbruck

A.Univ.Prof. Dr. Daniela Karall, Klinik für Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck

Dr.rer.nat Markus Keller, Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck

Dr.med. A.-Johannes Michel, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Salzburg

PD Dr. Holger Prokisch, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

Mag. Dr. Irene Promussas, Obfrau Lobby4Kids, Wien

Claas Röhl, Vorstandsmitglied Pro Rare Austria, Obmann NF Kinder Austria, Wien

Prof. Dr. med. Evelin Schröck, Institut für Klinische Genetik, Technische Universität Dresden

Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Simma, Kinder- und Jugendheilkunde, Landeskrankenhaus Feldkirch

Priv.-Doz. Dr. Rupert Wolfgang Strauß FEBO, Kepler Universitätsklinikum, Linz

Mag. Dominique Sturz, Stellvertretende Obfrau Pro Rare Austria, Gründerin Usher Initiative Austria, Wien

Dr. Sarah Verheyen, Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik, Medizinische Universität Graz

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Till Voigtländer, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Daniel Weghuber, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Salzburg

ao.Univ.Prof. Dipl.-Ing. Dr. Katharina Wimmer, Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck

Priv.-Doz.Dr. **Martina Witsch-Baumgartner**, Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.Prof. Dr.med. Johannes Zschocke Ph.D., Institut für Humangenetik, Medizinische Universität
Innsbruck

01

Niedriggradige Mosaik bei Tuberöser Sklerose: Vergleich von klinischen Merkmalen und Labormethoden bei 4 Patienten

Héctor Hugo Manzanilla-Romero¹, Denisa Weis², Simon Schnaiter¹, Sabine Rudnik-Schöneborn¹

¹ Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

² Institut für Medizinische Genetik, Kepler Universitätsklinikum Linz, Johannes-Kepler-Universität Linz, Linz, Österreich

Die Tuberöse Sklerose ist eine autosomal-dominant erbliche Multisystem-Erkrankung, welche durch Mutationen des TSC1- oder TSC2-Gens verursacht wird. Nahezu 15% der TSC-Patienten bleiben ohne genetische Diagnose nach den konventionellen Analysemethoden und klinischer Evidenz. Dadurch, dass spezifische therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung stehen, ist die korrekte genetische Diagnose dieser Patienten besonders wichtig.

In diesem Beitrag werden die klinischen und genetischen Merkmale von 4 männlichen TSC-Mosaik-Patienten mit einer geringen Mutationsrate miteinander verglichen. Die Patienten kamen im Alter von neun Monaten bis 32 Jahren zu unseren genetischen Ambulanzen. Die klinischen Manifestationen waren divers. Hirnläsionen wurden bei allen Patienten nachgewiesen, kardiale Rhabdomyome bei zwei jungen Patienten, Hautläsionen bei zwei Patienten, retinale Hamartome und renale Angiomyolipome bei drei Patienten. Ein Patient zeigte eine Epilepsie und Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung.

Ein niedriggradiges Mosaik von TSC-Mutationen (von bis zu 10% in Blut) wurde bei allen Patienten mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung oder Multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) in unterschiedlichen Geweben gefunden. Die drei krankheitsassoziierten Veränderungen inklusive einer Zweitmutation waren trunkierende Mutationen und eine Deletion des TSC2-Gens sowie eine trunkierende Mutation des TSC1-Gens. Sanger-Sequenzierung, ASO-PCR, und ddPCR wurden angewendet, um die Mutation zu bestätigen und zu quantifizieren. Mit Hilfe moderner molekulargenetischer Methoden ist es heutzutage möglich, auch sehr geringe TSC-Mosaik mit einem Mutationsanteil von unten 10% der untersuchten Gewebe festzustellen. Nach wie vor ist die Identifizierung der Mosaik von TSC1 und TSC2-Mutationen herausfordernd, jedoch für die medizinische Behandlung und die genetische Beratung betroffener Familien essenziell.

Abstracts

D. J. C. S. L., G. S. M., J. L. J. H. H. H. D. J. A. J. J. J. A. Y. J. T. F.

² Institute of Applied Physics, Technical University, Vienna, Austria

³ Kinderwunsch Klinik, Kepler Universitätsklinikum, Med Campus IV, Linz, Austria

The higher risk of older fathers having an affected offspring with endometriosis was also associated with

Abstracts

03

Congenital Diarrhea and Cholestatic Liver Disease: Phenotypic Spectrum Associated with MYO5B Mutations

Denise Aldrian , Georg F Vogel , Teresa K Frey, Hasret Ayyıldız Civan, Aysel Ünlüsoy Aksu, Yaron Avitzur, Ester Ramos Boluda , Murat Çakır, Arzu Meltem Demir, Caroline Deppisch, Hans-Christoph Duba, Gesche Düker, Patrick Gerner, Jozef Hertecant, Jarmila Hornová, Simone Kathemann , Jutta Kogelmeier, Arsinoi Koutroumpa , Roland Langersdorfer, Raffi Lev-Tzion , Rosa Lima, Sahar Mansour, Manfred Meissl, Jan Melek, Mohamad Miqdady , Jorge Hernan Montoya, Carsten Posovszky, Yelena Rachman, Tania Siahaniidou, Merit Tabbers, Holm H Uhlig, Sevim Ünal, Stefan Wirth, Frank M Ruemmele, Michael W Hess, Lukas A Huber, Thomas Müller, Ekkehard Sturm, Andreas R Janecke

Myosin Vb (MYO5B) is a motor protein that facilitates protein trafficking and recycling in polarized cells by RAB11- and RAB8-dependent mechanisms. Biallelic MYO5B mutations are identified in the majority of patients with microvillus inclusion disease (MVID). MVID is an intractable diarrhea of infantile onset with characteristic histopathologic findings that requires life-long parenteral nutrition or intestinal transplantation. A large number of such patients eventually develop cholestatic liver disease. Bi-allelic MYO5B mutations are also identified in a subset of patients with predominant early-onset cholestatic liver disease. We present here the compilation of 114 patients with disease-causing MYO5B genotypes, including 44 novel patients as well as 35 novel MYO5B mutations, and an analysis of MYO5B mutations with regard to functional consequences. Our data support the concept that (1) a complete lack of MYO5B protein or early MYO5B truncation causes predominant intestinal disease (MYO5B-MVID), (2) the expression of full-length mutant MYO5B proteins with residual function causes predominant cholestatic liver disease (MYO5B-PFIC), and (3) the expression of mutant MYO5B proteins without residual function causes both intestinal and hepatic disease (MYO5B-MIXED). Genotype-phenotype data are deposited in the existing open MYO5B database in order to improve disease diagnosis, prognosis, and genetic counseling.

04

Kongenitale Natriumdiarrhö

Bogdanic E.¹, Müller T.¹, Janecke A.¹, Rückel A.²

¹Univ.-Kinderklinik Innsbruck

²Univ.-Kinderklinik Erlangen

Kongenitale Durchfallserkrankungen stellen aufgrund ihrer großen Bandbreite an möglichen Differentialdiagnosen und ihrer heterogenen Präsentation eine große Herausforderung dar. Eine dieser sehr seltenen angeborenen Erkrankungen ist die kongenitale Natriumdiarrhö, auch Natriumverlustdiarrhö genannt, von welcher bis heute weniger als 50 Patienten bekannt sind. Die klinische Präsentation der kongenitalen Natriumdiarrhö reicht dabei von milden wässrigen Durchfällen bis hin zur Wachstumsretardierung und Dehydrierung, welche mit parenteraler Ernährung therapiert werden muss. Zudem wird bei der kongenitalen Natriumdiarrhö zwischen der syndromalen Form, welche noch mit weiteren Missbildungen einhergeht und der nicht-syndromalen Form unterschieden. Als genetische Ursache dieser nicht-syndromalen Form der kongenitalen Natriumdiarrhö konnten Mutationen im GUCY-Gen und im SLC9A3-Gen detektiert werden. Wir berichten über eine zweijährige, weibliche Patientin mit den für die Natriumverlustdiarrhö typischen pränatalen Symptomen (Polyhydramnion und dilatierten Darmschlingen), welche seit ihrer Geburt an wässrigen Durchfällen leidet. Bisher wurde jedoch keine parenterale Ernährung benötigt und die Patientin hat auch keine Gedeihstörung, was somit für eine mildere Ausprägung der Erkrankung spricht. Mit Verdacht auf eine Natriumverlustdiarrhö wurde eine Exom-Sequenzierung(WES) durchgeführt in welcher drei Missense-Mutationen im SLC9A3-Gen gefunden werden konnten. Diese Varianten wurden anschließend mittels PCR und Sanger-Sequenzierung bestätigt. Zudem wurde auch die DNA beider Elternteile analysiert womit auch die Segregation in der Familie untersucht werden konnte. Nachdem die Mutationen abschließend auch mittels verschiedener in-silico-tools als pathologisch bewertet wurden, die Klinik und Laborparameter der Patientin ebenfalls gut zu den bisher bekannten Fällen der kongenitalen Natriumdiarrhö passen, können somit die gefunden Mutationen im SLC9A3-Gen als kausal gewertet werden.

Abstracts

05

Highly homologous genes in clinical next-generation sequencing

Ofner-Ziegenfuss L.¹

¹ Medizinische Universität Graz

Next generation sequencing (NGS) technologies, including whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS), currently serve as the backbone for diverse precision medicine strategies in both research and diagnostics, owing to their high resolution and affordability in the detection of genetic variants.

Here, we evaluated the performance of WES analysis for detecting mutations in the CYP21A2 gene, which harbors high homology to the pseudogene CYP21A1P, and compared the data to the gold standard of Sanger sequencing. We observed discrepancies in areas with almost complete homology and, in some cases, pathogenic variants were not even called by the evaluation software (SeqPilot) or incorrectly assigned variant allele frequencies (homozygous vs. heterozygous).

Our analyses indicate one of the major challenges for employing short-read technologies in the detection of variants of regions with shared homology. These results strongly suggest the need for critical consideration of such potential false-positive and false-negative variant calling at both the test designing and reporting stage.

Abstracts

06

An unusual number of high mutations expand in the male germline in tyrosine kinase receptors

Renato Salazar, Sofia Moura¹, Ingrid Hartl¹, Barbara Arbeithuber, Atena Yasari¹, Thomas Ebner³, Eva Sevcisk², Gerhard Schuetz², Irene Tiemann-Boege¹

¹ Institute of Biophysics, Johannes Kepler University, Linz, Austria

² Institute of Applied Physics, Technical University, Vienna, Austria

³ Kinderwunsch Klinik, Kepler Universitätsklinikum, Med Campus IV, Linz, Austria

The higher risk of older fathers having an affected offspring with early or late-onset rare disorders has been quite unsettling; but unfortunately, the methods have been limited to better characterize this phenomenon. So far, studies have focused on well-characterized mutations mainly identified in the receptor tyrosine kinase receptor (RTK) signaling pathway. These have been associated with rare disorders in fibroblast growth factor receptors (FGFR) such as achondroplasia and Apert syndrome, which were shown to be related to the selfish expansion in the male germline. The discovery of prospective selfish germline mutations is difficult, in particular, sequencing methods have lacked the accuracy or the sequencing depth to reliably identify and call mutations at such low frequency. The establishment of duplex sequencing opened exciting new possibilities in ultra-rare variant detection with a very high accuracy for a sequencing-based method. This is the first study that has used this sequencing approach to explore this type of mutagenesis directly in sperm in the FGFR3 gene. With our unique approach, we found mutations associated with congenital disorders at increased frequencies in sperm of older donors, but we also identified new unreported selfish mutations expanding with age. We further characterized some of these identified mutations in a larger cohort of sperm donors and in a dissected testis with droplet digital PCR and our in-house bead-amplification method. Finally, we analyzed the change in receptor signaling using a microscopic-based approach known as micropatterning that surpasses in simplicity and accuracy the golden stranded Western blotting. Our work showcases new and accurate approaches for the study of de novo mutations in the human male germline and sheds light into different mutational mechanisms potentially affecting the receptor kinase activity and the potential risk of older individuals fathering an affected child with a rare disorder.

Abstracts

07

Novel subtype of mucopolysaccharidosis caused by arylsulfatase K (ARSK) deficiency

Sarah Verheyen,¹ Jasmin Blatterer,¹ Michael R. Speicher,¹ Gandham SriLakshmi Bhavani,² Geert-Jan Boons,^{3,4,5,6} Mai-Britt Ilse,⁷ Dominik Andrae,⁷ Jens Sproß,⁸ Fred M. Vaz,⁹ Susanne Gerit Kirchner,¹⁰ Laura Posch-Pertl,¹¹ Daniela Baumgartner,¹² Torben Lübke,⁷ Hitesh Shah,¹³ Ali Al Kaissi,^{14,#} Katta M. Girisha,^{2,#*} Barbara Plecko^{15,#*}

¹ Institute of Human Genetics, Diagnostic and Research Center for Molecular BioMedicine, Medical University of Graz, 8010 Graz, Austria

² Department of Medical Genetics, Kasturba Medical College, Manipal, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India, 576104

³ Complex Carbohydrate Research Center, University of Georgia, Athens, GA 30602, USA

⁴ Department of Chemistry, University of Georgia, Athens, GA 30602, USA

⁵ Department of Biochemistry & Molecular Biology, University of Georgia, Athens, GA 30602, USA

⁶ Department of Chemical Biology and Drug Discovery, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, and Bijvoet Center for Biomolecular Research, Utrecht University, 3584 CG Utrecht, The Netherlands

⁷ Department of Chemistry, Biochemistry I, Bielefeld University, 33615 Bielefeld, Germany

⁸ Industrial Organic Chemistry and Biotechnology – Mass Spectrometry, Faculty of Chemistry, Bielefeld University, D-33615 Bielefeld, Germany

⁹ Laboratory for Genetic Metabolic Diseases, Amsterdam University Medical Centres, Amsterdam, the Netherlands

¹⁰ Center of Pathobiochemistry and Genetics, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria

¹¹ Department of Ophthalmology, Medical University of Graz, 8036 Graz, Austria

¹² Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, 8036 Graz, Austria

¹³ Department of Orthopedics, Kasturba Medical College, Manipal, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India, 576104

¹⁴ Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, 1130 Vienna, Austria

¹⁵ Division of General Pediatrics, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, 8036 Graz, Austria

*corresponding authors

shared last authorship

Skeletal disorders are a heterogeneous group of more than 460 diseases. One subgroup, affecting 1:20,000-1:25,000 births, is caused by mostly treatable enzymatic defects in the lysosomal degradation of glycosaminoglycans (GAGs), summarized as mucopolysaccharidoses (MPS). Arylsulfatase K (ARSK) is an enzyme acting in this pathway, for which no human phenotype has yet been assigned.

Here we report on four individuals from two independent families who presented with progressive short stature due to skeletal dysplasia, coarse facial features and cardiac and ophthalmologic abnormalities.

Causative homozygous variants in *ARSK* were identified by exome sequencing and co-segregat-

Abstracts

ed with disease in both families. Urine analysis in one subject revealed a significantly elevated excretion of chondroitin and keratan sulfate.

Functional consequences of the ARSK variants c.250C>T, p.(Arg84Cys) and c.560T>A, p.(187Ter) were assessed with mutation-specific ARSK-constructs derived by site-directed mutagenesis, which were expressed in HT1080 cells. Western blot analysis revealed missing protein formation due to the p.(187Ter) mutation. In an enzymatic assay, cell lysates expressing the ARSK-R84C construct were incubated with a specific ARSK disaccharide substrate. Analysis by C18-reversed-phase chromatography clearly demonstrated reduced sulfatase activity as a consequence of the missense mutation.

ARSK deficiency due to bi-allelic pathogenic variants causes a novel, autosomal-recessive MPS subtype, which we suggest to designate subtype X.

Abstracts

08

Missense variant and its functional study in the elucidation of VARS2 - associated lethal hypertrophic cardiomyopathy.

Kušíková K¹, Feichtinger RG², Csillag B³, Kalem OK⁴, Weis S⁴, Duba HC⁵, Mayr JA², Weis D⁵

¹Department of Pediatric Neurology, Medical School, Comenius University and National Institute of Children's Diseases, Bratislava, Slovakia

²Department of Pediatrics, University Hospital Salzburg, Paracelsus Medical University Salzburg, Salzburg, Austria

³Department of Neonatology, Kepler University Hospital Med Campus IV, Johannes Kepler University Linz, Linz, Austria

⁴Division of Neuropathology, Department of Pathology and Molecular Pathology, Kepler University Hospital Neuromed Campus, Johannes Kepler University Linz, Linz, Austria

⁵Department of Medical Genetics, Kepler University Hospital Med Campus IV, Johannes Kepler University Linz, Linz, Austria

Introduction: Mitochondriopathies represent a wide spectrum of miscellaneous disorders with multisystem involvement, which are caused by various genetic changes. Recently, several mutations of the VARS2 gene encoding the mitochondrial valyl-tRNA synthetase were reported to be associated with early onset encephalomyopathies or encephalocardiomyopathies with major clinical features such as hypotonia, developmental delay, brain MRI changes, epilepsy, hypertrophic cardiomyopathy, and plasma lactate elevation. However, the correlation between genotype and phenotype still remains unclear.

Material and methods: We present a case report of male Caucasian patient with hyperlactatemia, hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and pulmonary hypertension, which led to early death at the age of 47 days without any other known accompanying signs. Metabolic screening showed hyperlactatemia with hyperalaninemia, in this reason mitochondriopathy was suspected. The oxidative phosphorylation (OXPHOS) activity was decreased (complex I – significantly and complex III and IV – moderate) in muscle biopsy. Genetic testing of the ACAD9 gene associated with mitochondrial complex I deficiency was negative, and in the next step whole exome sequencing (WES) was performed.

Results: The recurrent c.1168G>A (p.Ala390Thr) and a new missense biallelic variant c.2758T>C (p.Tyr920His) in the VARS2 gene were detected by WES. A resulting defect of OXPHOS was proven by enzymatic assay, as well as VARS2 protein was significantly reduced in the patient's muscle by western blotting from a homogenate of skeletal muscle tissue.

Conclusion: In summary, our report is the first case of isolated HCM in VARS2 patients. The finding of novel variant in the VARS2 gene with functionally proved pathogenicity expands the spectrum of known mutations and phenotype presentation. Based on our findings we recommend to consider possible mitochondriopathy and to include the analysis of the VARS2 gene in the genetic diagnostic algorithm in cases with early manifesting and rapidly progressing HCM with hyperlactatemia.

Keywords: VARS2 gene, oxidative phosphorylation, mitochondriopathy, hyperlactatemia, lethal hypertrophic cardiomyopathy



Abstracts

09

PIGQ-related glycerophosphatidylinositol deficiency associated with recurrent attacks of rhabdomyolysis

Weis D¹, Kušíková K², Laccone F³, Duba HC¹, Bonfig W⁴

¹Department of Medical Genetics, Med Campus IV, Kepler University Hospital, Johannes Kepler University Linz, Austria

²Department of Pediatric Neurology, Medical School, Comenius University and National Institute of Children's Diseases, Bratislava, Slovakia

³Department of Medical Genetics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁴Department of Pediatrics Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Austria

Introduction: Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class Q (PIGQ) is an important co-enzyme in the N-acetylglucosaminine transferase complex and catalyzes in a first step the biosynthesis of the GPI-anchor. It is coded by PIGQ gene (OMIM # 605754). To date, 11 patients with PIGQ variants have been described.

Material and methods: We present a case report of a 13-year-old male Austrian patient with severe global developmental delay, therapy-resistant epilepsy, hypotonia, congenital hypothyreosis, course dysmorphic facial features. Skeletal anomalies included scoliosis and metaphyseal radiolucent lesions in the femora and tibiae. These findings are present in many until now published cases. However, the episodes of hyperCKemia have never been described. For the first-time rhabdomyolysis was noticed at the age of 3 years, when the CKemia reached the level of 5000 U/L. Infection and severe motor restlessness were also reported at this time. MRI of the cerebrum showed a bifrontal enlargement of subarachnoidal space and severe myelination delay. Genetic testing of the chromosomal analysis and SNParray was negative, and after biochemical exclusion of hereditary metabolic diseases, whole exome sequencing (WES) was performed. Results: The recurrent c.1199_1201del (p.Y400del) has been described already in 3 children of two unrelated families, and a novel biallelic variant c.1087_1088insC (p.Phe365Leufs) in the PIGQ gene were detected by WES.

Conclusion: In summary, our report is the first case of a patient with PIGQ-related deficiency and recurrent infection induced by hyperCKaemia and a constant higher level of hyperCKaemia. We suggest a possible connection between attacks of rhabdomyolysis caused by an infection in the presence of hereditary metabolic disease.

Keywords: novel mutation, PIGQ gene, expanded biochemical phenotype, hyperCKemia rhabdomyolysis

10

100 Jahre Angeborene Stoffwechselstörungen in Österreich (Bericht zum Register)

Ramoser G. (*)¹, Caferri F. (*)², Radlinger B. ³, Scholl-Bürgi S. ¹, Karall D. ¹, Consortium der meldenden KollegInnen

(*) contributed equally

¹Medizinische Universität Innsbruck, Department für Pädiatrie I, Anichstraße 35, Innsbruck 6020

²Medizinische Universität Innsbruck, Department für Pädiatrie III, Anichstraße 35, Innsbruck 6020

³Medizinische Universität Innsbruck, Department für Innere Medizin I, Anichstraße 35, Innsbruck 6020

Einleitung Das österreichische Register für Angeborene Stoffwechselstörungen dient der Erfassung aller in Österreich behandelten PatientInnen mit einer Angeborenen Stoffwechselstörung. Neben der Erfassung epidemiologischer Daten soll das Register die Vernetzung von behandelnden ÄrztInnen erleichtern.

Methoden Einschlusskriterien waren eine gesicherte Diagnose laut SSIEM-ICD11 Klassifikation sowie ein vollständiges minimales Datenset (Geburtsdatum, Diagnose). Weiters wurden Geschlecht, Datum der Diagnosestellung, Art der Diagnosestellung und klinisches Outcome abgefragt. Um eine möglichst lückenlose Erfassung aller PatientInnen mit Angeborenen Stoffwechselstörungen zu ermöglichen, wurden alle potenziellen Behandlungszentren in Österreich (Pädiatrie, Neurologie, Innere Medizin) eingeladen, bereits gemeldete PatientInnen regelmäßig zu überprüfen und Neudiagnosen zu melden. Damit konnten Erkrankungen über einen 100-jährigen Beobachtungszeitraum erfasst werden (1921-2021).

Ergebnisse Eingeschlossen wurden 2631 PatientInnen. Ausgehend davon, dass aktuell 1627/2631 (61.8 %) Patienten leben, wurde für das Jahr 2020 eine minimale Prävalenz von 1.8/10 000 errechnet. Die mediane Geburtsprävalenz (= Summe aller Personen pro Jahrgang, bei denen im Laufe ihres Lebens eine Angeborene Stoffwechselstörung diagnostiziert wurde pro Lebendgeborenen) betrug 16.9/100 000 (range 0.7/100 000 – 113/100 000). Bei 59.9 % der PatientInnen wurde die Diagnose innerhalb des ersten Lebensjahres gestellt (Median 1.92 Monate). Geichzeitig waren 48.6 % (791/1627) aller aktuell noch lebenden PatientInnen über 18 Jahre alt (Median 17.6 Jahre, range 5.16 Monate – 100 Jahre). 86 % der PatientInnen werden an einer Pädiatrie behandelt. Weiters zeigte sich eine männliche Predominanz mit einer Ratio m:f von 1.2:1. Insgesamt wurden 247 verschiedene Diagnosen erfasst. Die häufigsten Einzeldiagnosen waren Phenylketonurie (17 %), klassische Galaktosämie (6.6 %) und Biotinidase-Mangel (4.2 %). Weiters wurden die häufigsten Diagnose-Kategorien ermittelt, wobei Aminoazidopathien (31.1%), Störungen des Energiestoffwechsels (15.1 %) und lysosomale Speichererkrankungen (15 %) die drei häufigsten waren. Daten zum Outcome waren von 1890 (71.8 %) PatientInnen vorhanden. Davon lebten 50.3 % ohne und 35.3 % mit Symptomen. 13.9 % sind bereits verstorben.

Schlussfolgerung Neben dem epidemiologischen Wert bietet das österreichische Register für Angeborene Stoffwechselstörungen die Möglichkeit der Vernetzung von BehandlerInnen und PatientInnen. Um die Daten aktuell zu halten, sind regelmäßige Updates erforderlich. Die Erfassung 247 verschiedener Stoffwechselstörungen unterstreicht die Heterogenität von Angeborenen Stoffwechselstörungen. Angesichts der Tatsache, dass knapp die Hälfte aller PatientInnen bereits erwachsen ist, ist eine Einbeziehung weiterer Disziplinen in die Behandlung dieser PatientInnengruppe erforderlich.

11

Neue Therapien bei seltenen Krankheiten: Ein Löffel Zucker oder Verzicht auf Alkohol

Melanie T. Achleitner¹, René G. Feichtinger¹, Karin Brugger¹, Katharina Kutsam¹, Johannes Spenger¹, Johannes Koch¹, Wolfgang Sperl¹, Daniel Weghuber¹, Saskia B. Wortmann^{1,2}, Johannes A. Mayr¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich

²Amalia Children's Hospital, Radboudumc, Geert Grote Plein Zuid 10, 6525GA Nijmegen, The Netherlands

Genetische Defekte werden häufig noch als nicht beeinflussbares Schicksal empfunden. Bei genauer Kenntnis des pathobiochemischen Defekts lässt sich für manche dieser Defekte aber auch eine maßgeschneiderte Therapie entwickeln. Rezente Beispiele sind etwa der dramatische kardiotoxische Effekt von Alkohol bei Patienten mit PPA2 Defekt oder die Umgehung des GFUS Defekts durch orale Gabe von Fucose.

Bei 36 international gesammelten Patienten mit einem Defekt der mitochondrialen Pyrophosphatase (PPA2) findet sich ein breites klinisches Spektrum von Versterben im Säuglings- oder Kleinkindalter bis hin zum Erreichen der 5. Lebensdekade mit milder Symptomatik. Besonders bemerkenswert ist beim PPA2 Defekt die extreme Sensitivität auf geringe Mengen Alkohol. Häufig sind Jugendliche betroffen, die bis zum Zeitpunkt des erstmaligen Alkoholkonsums völlig gesund sind. PPA2 Patienten aus mehreren Familien sind in der gleichen Nacht mit Herzversagen verstorben, nachdem sie geringe Mengen Alkohol getrunken hatten. Ebenfalls betroffene Geschwister, die Alkohol strikt gemieden haben, erreichen zumindest die 4. Lebensdekade ohne schwerwiegende Symptome. Alkohol führt bei der Metabolisierung offensichtlich zu erhöhter Menge an mitochondrialem Pyrophosphat, wofür die Restfunktion von PPA2 bei den Betroffenen nicht ausreichend ist.¹

Bei einer 4-jährigen Patientin mit globaler Entwicklungsretardierung und einem erstmals gezeigten Defekt in der GDP-Fucose-Synthase (GFUS) haben wir nach Diagnosestellung einen Therapieversuch durch orale Fucosegabe begonnen. Innerhalb eines Jahres hat die vorher non-verbale Patientin begonnen, in kurzen Sätzen zu sprechen und auch sonst merklich in der Entwicklung aufgeholt.²

Diese beiden Beispiele zeigen, dass maßgeschneiderte Therapie auch bei neuen genetischen Defekten immer wieder möglich ist und nicht teuer sein muss. Eine möglichst frühzeitige Diagnose scheint aber auch für diese Krankheiten entscheidend, um akute oder schwere chronische Verläufe verhindern zu können.

Literaturverweis:

¹ Guimier A, Achleitner MT, de Bellaing AM, Edwards M et al (2021) PPA2-associated sudden cardiac death: extending the clinical and allelic spectrum in 20 new families. *Genetics in Medicine*.(in press)

² Feichtinger RG, Hüllen A, Koller A, Kotzot D et al (2021) A spoonful of L-fucose – An efficient therapy for GFUS-CDG, a new glycosylation disorder. *EMBO Molecular Medicine*. (in press)

Abstracts

12

Der Einsatz von Triheptanoin bei Langketten-Fettsäuren-Oxidationsstörungen

Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders

Thomas Zöggeler¹, M.D.; Katharina Stock², M.D.; Monika Jörg-Streller¹; Johannes Spenger³, M.D.; Vassiliki Konstantoupoulou³, M.D.; Miriam Hufgard-Leitner⁵, M.D., M.Sc; Sabine Scholl-Bürgi¹, M.D*; Daniela Karall¹, M.D.*

*shared senior authorship

¹ Department of Pediatrics I (Inherited Metabolic Disorders), Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

² Department of Pediatrics III (Cardiology), Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

³ University Children's Hospital, Salzburger Landeskliniken (SALK) and Paracelsus Medical University (PMU), Salzburg, Austria.

⁴ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

⁵ Department of Internal Medicine III, (Clinical Division of Endocrinology and Inherited Metabolic Disorders), Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Background Long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) are a group of rare inborn errors of metabolism with autosomal recessive inheritance that may cause life-threatening events. Treatment with triheptanoin, a synthetic seven-carbon fatty acid triglyceride compound with an anaplerotic effect, seems beneficial, but clinical experience is limited. We report our long-term experience in an Austrian cohort of LC-FAOD patients.

Methods We assessed clinical outcome by reviewing medical records of 12 Austrian LC-FAOD patients.

Results For 12 Austrian LC-FAOD patients at three metabolic centers, triheptanoin was started shortly after birth in 3/12, and between 7.34 and 353.3 (median 44.5; mean 81.1) months of age in 9/12 patients.

For 11 pediatric patients, mean duration of triheptanoin intake was 5.28 (median 3.87, range 1.18 to 15.72) years and triheptanoin was well tolerated. Total hospitalization days per year before and after triheptanoin treatment decreased by 82.3% from 27.1 (range 11-65) days per year to 4.8 (range 0-13) days per year, and hospitalization days in the one year pre- compared to the one year post-triheptanoin decreased by 69.8% from 27.1 (range 4-75) days to 8.2 (range 0-25) days. All patients are in good clinical condition, show normal psychomotor development and no impairment in daily life activities.

Conclusion In this retrospective observational study in an Austrian LC-FAOD cohort, triheptanoin data show improvement in disease course. Triheptanoin appears to be a safe and beneficial treatment option in LC-FAOD. For further clarification, additional prospective randomized controlled trials are needed.

Reference:

Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, Spenger J, Konstantoupoulou V, Hufgard-Leitner M, Scholl-Bürgi S, Karall D. Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders . Orphanet J Rare Dis (2021) 16:28. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01635-x>



Abstracts

13

Treatment of Netherton syndrome with omalizumab

Verena Moosbrugger-Martinz¹, Stefan Blunder¹, Claire Barbieux², Mathilde Bonnet desClaus-
tres², Matthias Schmuth¹, Alain Hovnanian^{2,3,4}, Robert Gruber¹

¹Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Medical University of Innsbruck, Inns-
bruck, Austria

² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1163,
Laboratory of Genetic Skin Diseases, Imagine Institute, Paris, France

³ University of Paris, Paris, France

⁴ Department of Genetics, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France

Netherton syndrome (NS) is a rare autosomal recessive ichthyosis caused by biallelic loss-of-function mutations in the SPINK5 gene encoding the lymphoepithelial Kazal-Type-related pro-
tease inhibitor (LEKTI). NS is characterized by ichthyosiform erythroderma or ichthyosis linearis
circumflexa, hair shaft abnormalities and atopic manifestations with high IgE levels.

We evaluated the clinical and immunological response of NS to treatment with omalizumab, a
recombinant, humanized, monoclonal antibody against human IgE. Two patients (one 48-year-old
male, one 17-year-old female) were treated with omalizumab for 8 months and monitored in a
subsequent 2-month follow-up.

Treatment response was assessed by using the Eczema Area and Severity Index (EASI), the Ich-
thyosis Area and Severity Index (IASI), the Dermatology Life Quality Index (DLQI), degree of ery-
thema and serum IgE levels. Furthermore, immunohistofluorescence, immunohistochemistry and
real-time PCR were used to evaluate immune cell infiltration and cytokine expression in skin.

Although clinical scores were reduced during the first 3-4 months of treatment, this effect was
transient and the improvement was not sustained during the second half of the 8 months moni-
toring period and the follow-up period. Infiltration of mast cells, T cells, neutrophils and macro-
phages as well as expression of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-23 and IL-17A
were decreased in the male patient with more severe phenotype, but not in the female patient.
Serum IgE levels remained unchanged.

Our case series on the use of anti-IgE therapy in NS shows initial clinical improvement with redu-
ced skin inflammation, particularly in the patient with more severe disease, but no long- lasting
therapeutic benefit. Further studies including additional patients are required.

Abstracts

14

Successful treatment of trichothiodystrophy with dupilumab

R. Gruber,¹ A. Zschocke,² H. Zellner³ and M. Schmuth¹

¹ Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

² Department of Pediatrics, Pediatrics III, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

³ Department of Pediatrics, Pediatrics I, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Introduction Trichothiodystrophy (TTD) is a rare autosomal recessive congenital disorder characterized by neuroectodermal symptoms including sulphur-deficient brittle hair, dystrophic nails, ichthyosiform erythroderma, growth retardation, intellectual impairment and recurrent infections. In addition, photosensitivity is present in individuals with TTD subtypes 1–3, which are caused by mutations in DNA repair genes encoding subunits of the transcription/repair factor Transcription factor II human. Treatment is symptomatic and often unsatisfying. We report a patient with TTD successfully treated with dupilumab, a monoclonal antibody that blocks the biologic effects of interleukin (IL)-4 and IL-13, which is the first such report to our knowledge.

Case report An 8-year-old boy presented for evaluation of his worsening skin condition with severe itching. He had been born at 36 + 3 weeks with a low birth weight and a nonbullous ichthyosiform erythroderma. From toddler age, he had a history of failure to thrive and recurrent respiratory infections, along with brittle hair, dystrophic nails, photosensitivity of eyes and skin, and delayed psychomotor development. In addition, he had allergic rhinoconjunctivitis and asthma requiring long-term asthma therapy.

Hair analysis revealed trichorrhexis nodosa and a tiger-tail pattern under polarizing microscopy. A clinical diagnosis of TTD, subtype PIBIDS syndrome, was made. Following ethics approval and informed consent, genetic analysis was performed, revealed compound heterozygous mutations c.1972C>T (p.Arg658Cys) and c.494_495insT (p.Arg166Alafs*2) in the ERCC2 gene, confirming the diagnosis.

Despite several topical treatments, including *Vitis vinifera* seed oil, ceramides, glucocorticoids and 0.03% tacrolimus ointment, the patient's skin condition deteriorated and the increasing pruritus led to insomnia. In addition to dimetindene maleate 1.5 mg (30 drops) three times daily, hydroxysine dihydrochloride 25 mg was given at night to relieve the urge to scratch.

Physical examination showed generalized fine scaling with more prominent coarse scaling on the lower abdomen and the temple areas. Strikingly, in addition to eczema on the eyelids, hands, feet and large flexures, there were prominent scratch marks on the patient's face and upper back, as well as erosive papules on his arms.

Informed consent was obtained from the patients to initiate off-label therapy with dupilumab 200 mg subcutaneously, continued every 2 weeks. Within 3 months, the ichthyosis, eczema and pruritus all significantly subsided. Quality of life improved, with the patient a score of 11 of 30 in the Children's Dermatology Life Quality Index, compared with 28 of 30 prior to treatment with dupilumab. After 1 year of dupilumab therapy, the patient's skin appeared almost normal and his hair and nails were thicker. There was significantly less pruritus and his asthma had gone into remission. No adverse effects were noted. Topical glucocorticoids were needed less frequently and hydroxyisine dihydrochloride was reduced to 12.5 mg at night. The boy continues treatment with dupilumab biweekly with sustained efficacy.

Discussion Dupilumab is a human monoclonal antibody that binds the shared alpha subunit of the IL-4 receptor and thus inhibits the signalling of the cytokines IL-4 and IL-13. Dupilumab is

Abstracts

approved for atopic dermatitis (AD) and asthma, two diseases in which T helper (Th)2 inflammation plays a major role. Skin features of TTD frequently include ichthyosiform erythroderma; however, in approximately 10% of cases there is concurrent eczema, resembling atopic dermatitis. Although the AD in TTD has not been characterized in detail, it is most likely a Th2-driven inflammation. In our patient, we initiated off-label use of dupilumab, which demonstrated rapid onset of action with improvement in scaling and erythema and reduction in itching, allowing us to decrease the use of topical glucocorticoids and antihistamines, which had exacerbated the boy's learning difficulties. Given the patient's recurrent respiratory infections and the known beneficial effects of dupilumab on asthma, dupilumab is preferred over immunosuppressants such as ciclosporin or mycophenolate mofetil.

Conclusion In summary, dupilumab could be a promising novel therapy for TTD; however, further studies are warranted to verify both effectiveness and safety of dupilumab in these patients.

Kongressorganisation

S12! studio12 gmbh
Tobias Zimmermann
Kaiser Josef Straße 9
6020 Innsbruck
T: ++43 660 324 1126
F: +43 (0) 512-890438-15
E: zto@studio12.co.at
I: www.studio12.co.at

