




Hyperekplexia / Startle disease

Marenka Smit
Madelein van der Stouwe

Marina de Koning

22 juli 2019




Hyperekplexia

Overmatige schrikreacties op onverwachte geluiden, aanrakingen of veranderingen in het gezichtsveld

- **Major vorm:**
 - Schrikreactie gevolgd door kortdurende algehele verstijving
 - Van geboorte tot +/- 2^e levensjaar continue stijfheid
- **Minor vorm:**
 - Overmatige schrikreactie

22 juli 2019



Kenmerken

- Intact bewustzijn tijdens het schrikken en tijdens de val
- De schrikreactie wordt groter bij nervositeit, vermoeidheid en wanneer men is voorbereid op een te verwachten prikkel
- Schrikreacties nemen af wanneer men iets in de handen vasthoudt
- Alcohol doet de klachten afnemen in ernst

22 juli 2019



Mogelijk samenhangende fenomenen

- Hoge frequentie van liesbreuk en navelbreuk
- Epilepsie
- Voedings- en ademhalingsproblemen bij zuigelingen
- Heupluxaties
- Schokken bij het inslapen en regelmatige bewegingen van armen en benen tijdens slaap

22 juli 2019



'De test'

- Neuspunt-hoofdschud reflex / hoofd retractiereflex
- Zuigelingen: stijfheid (zo stijf als een plank)
- Volwassenen: houterig lopen, voeten breed uit elkaar gezet

22 juli 2019



Behandeling

Medicijnen

- Clonazepam
- Soms: fenobarbital, chloordiazepoxide, diazepam

Trucjes?

- Voorwerp vasthouden (handtas, paraplu)
- Persoon vasthouden / gearmd lopen
- Iemand hardop laten praten voordat diegene de kamer binnenkomt
- Lopen op andere ondergrond

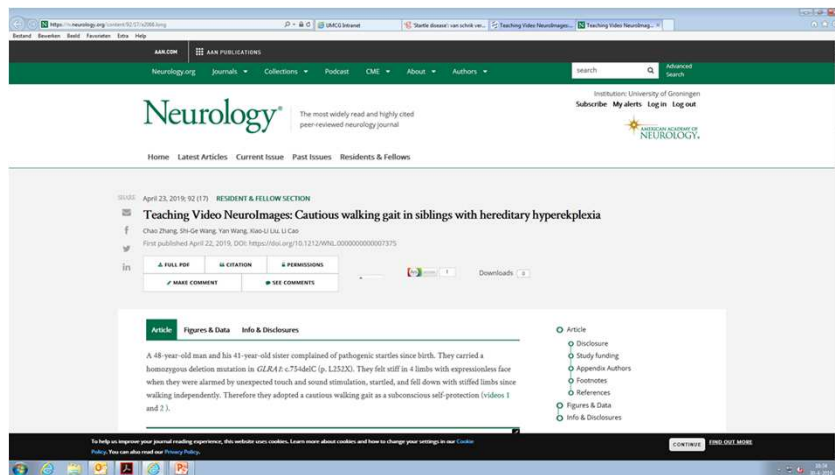
22 juli 2019



Lissabon 2018



22 juli 2019



<https://n.neurology.org/content/92/17/e2068.long>



Publicaties sinds 2017

[Clinical features and genetic analysis of two siblings with **startle disease** in an Italian family: a case report.](#)
 9. Sprovien T, Ungaro C, Sivo S, Quintiliani M, Contaldo I, Veredice C, Citrigno L, Muglia M, Cavalcanti F, Cavallaro S, Mercuri E, Battaglia D.
 BMC Brain. 2018 Jan 1;14(1):63-71. doi: 10.1093/brain/awx288.
 PMID: 29182260
[Similar articles](#)

[Mutations affecting glycinergic neurotransmission in hyperekplexia increase pain sensitivity.](#)
 39. Vuilleumier PJ¹, Erdtsche E², Schlessbach J¹, Schmitt B², Arendt-Nielsen L¹, Zellhofer HU², Curatolo M¹.
 Brain. 2018 Mar 1;141(3):637-647. doi: 10.1093/brain/awu300. [Epub ahead of print]
 PMID: 30847549
[Similar articles](#)

[A novel nonsense autosomal dominant mutation in the **GLRA1** gene causing **hyperekplexia**.](#)
 40. Milenkovic I, Zimprich A, Gencik M, Platho-Elwischger K, Seidel S.
 J Neural Transm (Vienna). 2018 Dec;125(12):1877-1883. doi: 10.1007/s00702-018-1924-y. Epub 2018 Sep 4.
 PMID: 30182260
[Similar articles](#)

[GLRA1 mutation and long-term follow-up of the first **hyperekplexia** family.](#)
 45. Paucar M, Waldthaler J, Svenningsson P.
 Neurol Genet. 2018 Aug 7;4(4):e259. doi: 10.1212/NXG.0000000000000259. eCollection 2018 Aug. No abstract available.
 PMID: 30109271 [Free PMC Article](#)
[Similar articles](#)

[Expanding the phenotype of TRAK1 mutations: **hyperekplexia** and refractory status epilepticus.](#)
 60. Sagie S, Lerman-Sagie T, Maljevic S, Yosovich K, Detert K, Chung SK, Rees MI, Lerche H, Lev D.
 Brain. 2018 Jul 1;141(7):e55. doi: 10.1093/brain/awy129. No abstract available.
 PMID: 29846532
[Similar articles](#)

22

Genetica


- **Autosomaal dominant**
- **Autosomaal recessief**

AUTOSOMAAL DOMINANTE OVERERVING


AUTOSOMAAL RECESSIEVE OVERERVING

22 juli 2019


Genetica




- **Hyperekplexia 1:**
 - **GLRA1 gen op chromosoom 5**
 - 'Klassieke beeld'
 - Autosomaal dominant + recessief
- **Hyperekplexia 2:**
 - **GLRB gen op chromosoom 4**
 - Vooral klachten op kinderleeftijd
- **Hyperekplexia 3:**
 - **GLYT2 gen op chromosoom 11**
 - Apneu als baby
 - Spontane verbetering na enkele jaren
 - Autosomaal recessief
- **Hyperekplexia 4:**
 - **ATAD1 gen op chromosoom 10**
 - Epilepsie
 - Overlijden door ademhalingsproblemen
 - Autosomaal recessief
- **Early infantile epileptic encephalopathie-8**
 - **ARHGEF9 gen**

22 juli 2019 

Genetica



- **Hyperekplexia 1:**
 - **GLRA1 gen op chromosoom 5**
 - 'Klassieke beeld'
 - Autosomaal dominant + recessief
- **Hyperekplexia 2:**
 - **GLRB gen op chromosoom 4**
 - Vooral klachten op kinderleeftijd
- **Hyperekplexia 3:**
 - **GLYT2 gen op chromosoom 11**
 - Apneu als baby
 - Spontane verbetering na enkele jaren
 - Autosomaal recessief
- **Hyperekplexia 4:**
 - **ATAD1 gen op chromosoom 10**
 - Epilepsie
 - Overlijden door ademhalingsproblemen
 - Autosomaal recessief
- **Early infantile epileptic encephalopathie-8**
 - **ARHGEF9 gen**

22 juli 2019 

Hyperekplexia mutations in *GLRA1*

Mutation	Mutation type	Inheritance	hGlyR position	Notes	Reference
ΔEx1-7	deletion	recessive	n.a.		[50]
ΔEx4-7	deletion	recessive	n.a.	compound heterozygous with R65L	[9]
R65L	missense	recessive	ECD	compound heterozygous with ΔEx4-7	[9]
R65W	missense	recessive	ECD	compound heterozygous with P230S	[9]
W68C	missense	recessive	ECD	compound heterozygous with R316X	[51]
R726X47	deletion	recessive	ECD		[52]
R72H	missense	recessive	ECD		[53]
R72C	missense	recessive	ECD		[5]
E103K	missense	recessive	ECD	compound heterozygous with L1846X21	[9]
Y128C	missense	dominant	ECD		[9]
K1326X15	deletion	recessive	ECD		[54]
C138S	missense	recessive	ECD	compound heterozygous with D1486X16	[55]
M147V	missense	recessive	ECD		[52]
D1486X16	deletion	recessive	ECD	compound heterozygous with C138S	[55]
D165G	missense	recessive	ECD		[9]
W170S	missense	recessive	ECD		[56]

Genetica

- **Hyperekplexia 1:**
 - **GLRA1 gen op chromosoom 5**
 - 'Klassieke beeld'
 - Autosomaal dominant + recessief
- **Hyperekplexia 2:**
 - **GLRB gen op chromosoom 4**
 - Vooral klachten op kinderleeftijd
- **Hyperekplexia 3:**
 - **GLYT2 gen op chromosoom 11**
 - Apneu als baby
 - Spontane verbetering na enkele jaren
 - Autosomaal recessief
- **Hyperekplexia 4:**
 - **ATAD1 gen op chromosoom 10**
 - Epilepsie
 - Overlijden door ademhalingsproblemen
 - Autosomaal recessief
- **Early infantile epileptic encephalopathie-8**
 - **ARHGEF9 gen**

22 juli 2019

Hyperekplexia mutations in **GLRB**

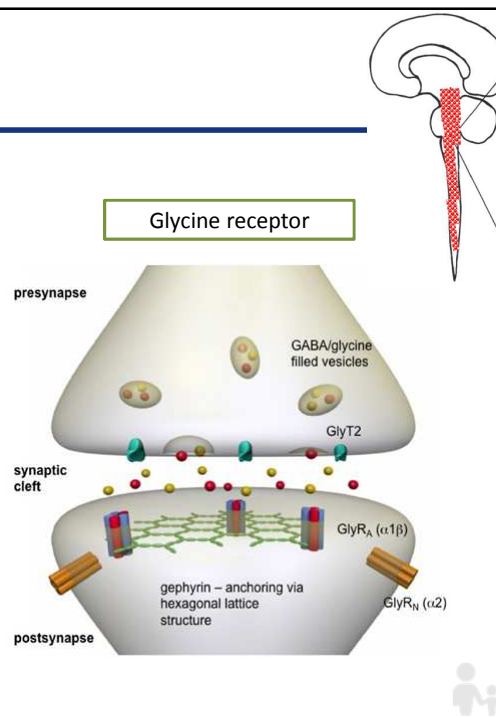
Mutation	Mutation type	Inheritance	GlyR position	Notes	Reference
Δ Ex1-8	deletion	recessive	n.a.		[13]
Splice site mutation In4 (c.298-1G>A)	missense	recessive	n.a.	compound heterozygous with S321F	[13]
Δ Ex5	deletion	recessive	n.a.	compound heterozygous with Q229D	[13]
Δ Ex5 and S176R Δ X6	deletion	recessive	n.a.		[13]
E24X	nonsense	recessive	ECD		[13]
R50X	nonsense	recessive	ECD	compound heterozygous with Q2166X222	[14]
P169L	missense	recessive	ECD		[13]
M177R	missense	recessive	ECD		[10]
R190X	nonsense	recessive	ECD	compound heterozygous with Δ S262	[13]
F191fsX3	deletion	recessive	ECD		[13]
Q2166X222	deletion	recessive	ECD	compound heterozygous with E24X	[14]
Q229D	missense	recessive	ECD	compound heterozygous with Δ Ex5	[13]
Δ S262	deletion	recessive	TM1	compound heterozygous with R190X	[13]



Genetica

- **Hyperekplexia 1:**
 - **GLRA1 gen op chromosoom 5**
 - 'Klassieke beeld'
 - Autosomaal dominant + recessief
- **Hyperekplexia 2:**
 - **GLRB gen op chromosoom 4**
 - Vooral klachten op kinderleeftijd
- **Hyperekplexia 3:**
 - **GLYT2 gen op chromosoom 11**
 - Apneu als baby
 - Spontane verbetering na enkele jaren
 - Autosomaal recessief
- **Hyperekplexia 4:**
 - **ATAD1 gen op chromosoom 10**
 - Epilepsie
 - Overlijden door ademhalingsproblemen
 - Autosomaal recessief
- **Early infantile epileptic encephalopathie-8**
 - **ARHGEF9 gen**

22 juli 2019



rijksuniversiteit groningen  **umcg**  *Research Institute*
BCN-BRAIN  **Movement disorders**
GRONINGEN

Movement disorders 
GRONINGEN

22 juli 2019 