

# DIAGRAMMA DI FLUSSO DIAGNOSTICO PER COREA AD INSORGENZA INFANTILE

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS  
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

**Share. Care. Cure.**



## Esclusione di responsabilità:

"Il sostegno della Commissione europea alla realizzazione di questa pubblicazione non implica l'approvazione dei contenuti, che riflettono esclusivamente il punto di vista degli autori, e la Commissione non può essere ritenuta responsabile per l'uso che può essere fatto delle informazioni in essa contenute".

Ulteriori informazioni sull'Unione europea sono disponibili su Internet (<http://europa.eu>).

Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, 2019.

© Unione Europea, 2019

La riproduzione è autorizzata a condizione che venga citata la fonte.

## INTRODUZIONE ALLA RETE EUROPEA DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE NEUROLOGICHE RARE (ERN-RND):

ERN-RND è una rete di riferimento europea istituita e approvata dall'Unione Europea. L'ERN-RND è un'infrastruttura sanitaria incentrata sulle malattie neurologiche rare (RND). I tre pilastri principali dell'ERN-RND sono (i) la rete di esperti e centri di competenza, (ii) la generazione, la messa in comune e la diffusione delle conoscenze sulle RND e (iii) l'implementazione della sanità elettronica per consentire alle competenze di viaggiare al posto dei pazienti e delle famiglie.

L'ERN-RND riunisce 32 dei principali centri europei di esperti in 13 Stati membri e comprende organizzazioni di pazienti molto attive. I centri si trovano in Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Ungheria, Italia, Lituania, Paesi Bassi, Polonia, Slovenia, Spagna e Regno Unito.

I seguenti gruppi di malattie sono coperti da ERN-RND:

- Atassie e paraplegie spastiche ereditarie
- Parkinsonismo atipico e malattia di Parkinson genetica
- Distonia, disturbo parossistico e neurodegenerazione con accumulo di ferro nel cervello
- Demenza frontotemporale
- Malattia di Huntington e altri problemi
- Leucodistrofie

Informazioni specifiche sulla rete, sui centri esperti e sulle malattie trattate sono disponibili sul sito web della rete [www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu).

### **Raccomandazione per l'uso clinico:**

**La Rete di Riferimento Europea per le Malattie Neurologiche Rare ha sviluppato la Diagramma di flusso diagnostico per la corea ad insorgenza infantile per aiutare a guidare la diagnosi. La rete di riferimento raccomanda l'uso di questa flowchart diagnostica.**

## ESCLUSIONE DI RESPONSABILITÀ:

Le linee guida cliniche, le raccomandazioni pratiche, le revisioni sistematiche e altre direttive pubblicate, sostenute o avvalorate da ERN-RND sono un'analisi delle attuali informazioni cliniche e scientifiche, che vengono messe a disposizione come offerta formativa.

Le informazioni (1) possono non comprendere tutti i trattamenti e i metodi di cura idonei e non sono da considerarsi come standard di cura; (2) non vengono aggiornate di continuo e possono non riflettere le ultime conoscenze (è possibile che tra l'elaborazione di dette informazioni e la loro pubblicazione o lettura ne siano emerse di nuove); (3) si riferiscono unicamente alle problematiche specifiche indicate; (4) non impongono un determinato trattamento medico; (5) non sostituiscono il parere professionale indipendente del medico curante, dal momento che non tengono conto delle singole differenze tra i pazienti. L'approccio scelto deve essere in ogni caso modulato dal medico curante in funzione delle specifiche esigenze del paziente. L'utilizzo delle informazioni ha luogo su base volontaria. ERN-RND mette a disposizione informazioni che riflettono lo stato attuale e non presta alcuna garanzia, esplicita o implicita, in ordine a dette informazioni. ERN-RND non rilascia espressamente alcuna garanzia in ordine all'utilizzabilità e all'idoneità delle informazioni per un impiego o uno scopo specifico. ERN-RND non si assume alcuna responsabilità per danni a persone o cose derivanti dall'utilizzo delle informazioni o a ciò correlati, o per eventuali errori od omissioni.

## METODOLOGIA:

Lo sviluppo del diagramma di flusso diagnostico è stato effettuato dal gruppo di malattie per l'HD e la corea dell'ERN-RND.

Gruppo di malattia per HD e corea:

### Coordinatori del gruppo malattia:

Anne-Catherine Bachoud-Lévi<sup>1</sup>, Juan Dario Ortigoza Escobar<sup>2</sup>, Bernhard Landwehrmeier<sup>3</sup>

### Membri del gruppo malattia:

#### Operatori sanitari:

Alberto Albanese<sup>4</sup>, Enrico Bertini<sup>5</sup>, Sylvia Boesch<sup>6</sup>, Daniel Boesch<sup>6</sup>, Fran Borovecki<sup>7</sup>, Adrian Danek<sup>8</sup>, Tom de Koning<sup>9</sup>, Antonio Federico<sup>10</sup>, Cinzia Gellera<sup>11</sup>, Klara Hrubá<sup>12</sup>, Mikko Kärppä<sup>13</sup>, Jiri Klempir<sup>14</sup>, Thomas Klopstock<sup>8</sup>, Pierre Kolber<sup>15</sup>, Norbert Kovacs<sup>16</sup>, Berry Kremer<sup>9</sup>, Krista Ladzovska<sup>17</sup>, Caterina Mariotti<sup>11</sup>, Maria Victoria Gonzalez Martinez<sup>2</sup>, Renaud Massart<sup>1</sup>, Bela Melegh<sup>16</sup>, Anne Torvin Møller<sup>18</sup>, Maria Judit Molnar<sup>19</sup>, Alexander Münchau<sup>20</sup>, Esteban Muñoz<sup>2</sup>, Lorenzo Nanetti<sup>11</sup>, Belén Pérez Dueñas<sup>21</sup>, Borut Peterlin<sup>22</sup>, Daniela Rae<sup>23</sup>, Evžen Růžička<sup>14</sup>, Klaus Seppi<sup>6</sup>, Susanne Schneider<sup>3</sup>, Ludger Schöls<sup>24</sup>, Sarah Tabrizi<sup>23</sup>, Sinem Tunc<sup>20</sup>, Algirdas Uktus<sup>25</sup>, Katia Youssov<sup>1</sup>, Giovanna Zorzi<sup>10</sup>

#### Rappresentanti dei pazienti:

Astri Arnesen<sup>26</sup>, Natalia Grigorova<sup>27</sup>

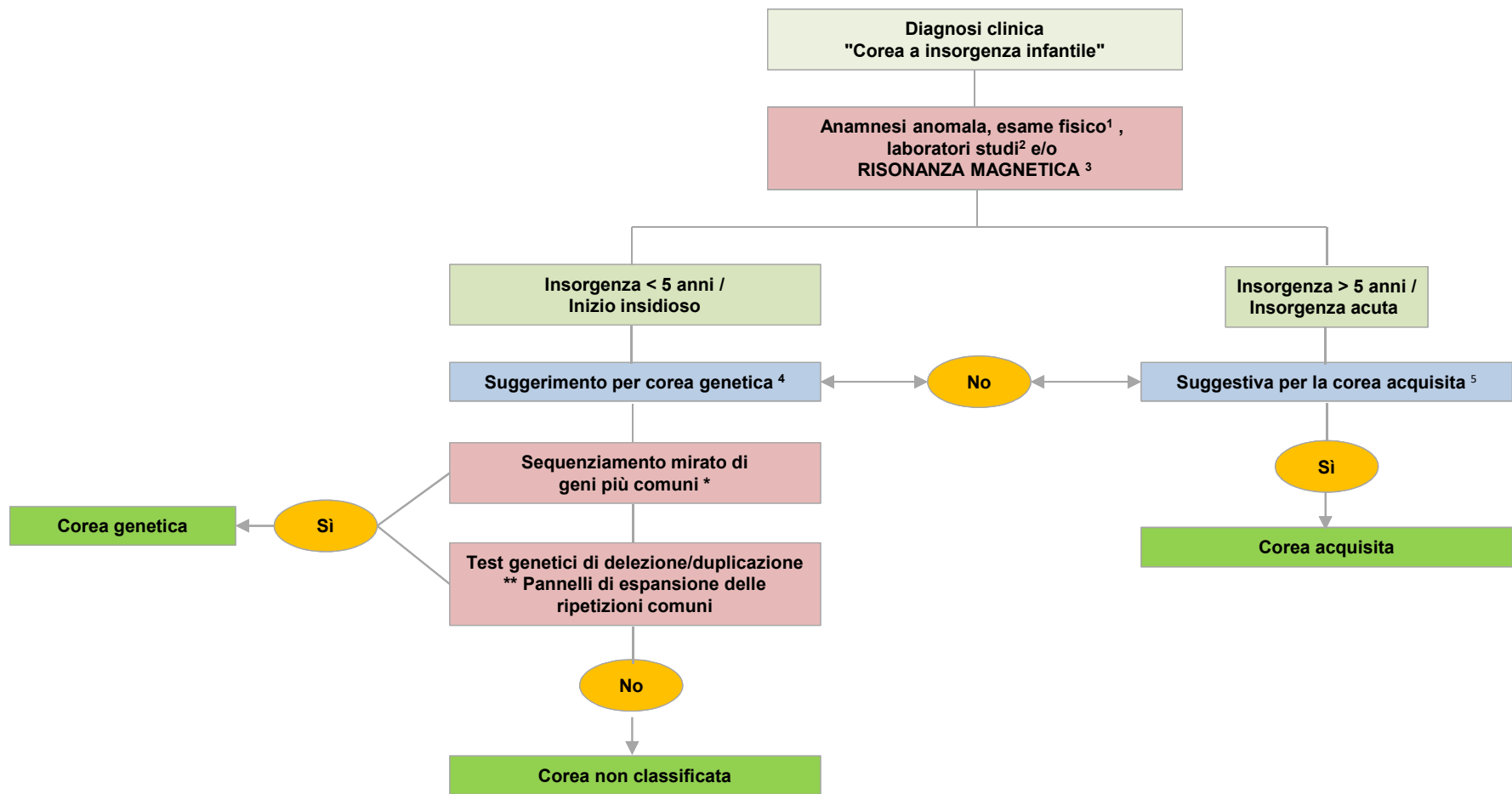
<sup>1</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri-Mondor, France: Reference centre for Huntington's disease; <sup>2</sup>Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu, Spain; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Ulm, Germany; <sup>4</sup>IRCCS Clinical Institute Humanitas – Rozzano, Italy; <sup>5</sup>Pediatric hospital Bambino Gesù, Rome, Italy; <sup>6</sup>Center for Rare Movement Disorders / Dpt. of Neurology, Medical University Innsbruck, Austria; <sup>7</sup>University Hospital Center Zagreb, University Department of Neurology, Slovenia; <sup>8</sup>Klinikum der Universität München, Germany; <sup>9</sup>University Medical Center Groningen, Netherlands; <sup>10</sup>AOU Siena, Italy; <sup>11</sup>Foundation IRCCS neurological institute Carlo Besta – Milan, Italy; <sup>12</sup>Motol University Hospital, Czech Republic; <sup>13</sup>Oulu University Hospital (OUH), Finland; <sup>14</sup>General University Hospital in Prague, Czech Republic; <sup>15</sup>Centre Hospitalier du Luxembourg, Luxembourg; <sup>16</sup>University of Pécs, Hungary; <sup>17</sup>Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga Latvia; <sup>18</sup>Aarhus Universitetshospital, Aarhus, Denmark; <sup>19</sup>Semmelweis University, Budapest, Hungary; <sup>20</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Germany; <sup>21</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Spain; <sup>22</sup>University Medical Centre Ljubljana, Slovenia; <sup>23</sup>University College London Hospitals NHS Foundation Trust, United Kingdom; <sup>24</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Germany; <sup>25</sup>Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos, Lithuania; <sup>26</sup>European Huntington Association, Søgne, Norway; <sup>27</sup>Bulgarian Huntington Association, Sofia, Bulgaria

Processo di sviluppo dei diagrammi di flusso:

- Sviluppo del diagramma di flusso da parte del partner ERN-RND Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu, Spagna.
- Consenso sulla flowchart diagnostica durante l'incontro annuale ERN-RND 2019 - 18/06/2019
- Versione aggiornata fornita dall'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu, Spagna nell'aprile 2021.

## DIAGRAMMA DI FLUSSO DIAGNOSTICO:

# DIAGRAMMA DI FLUSSO DIAGNOSTICO

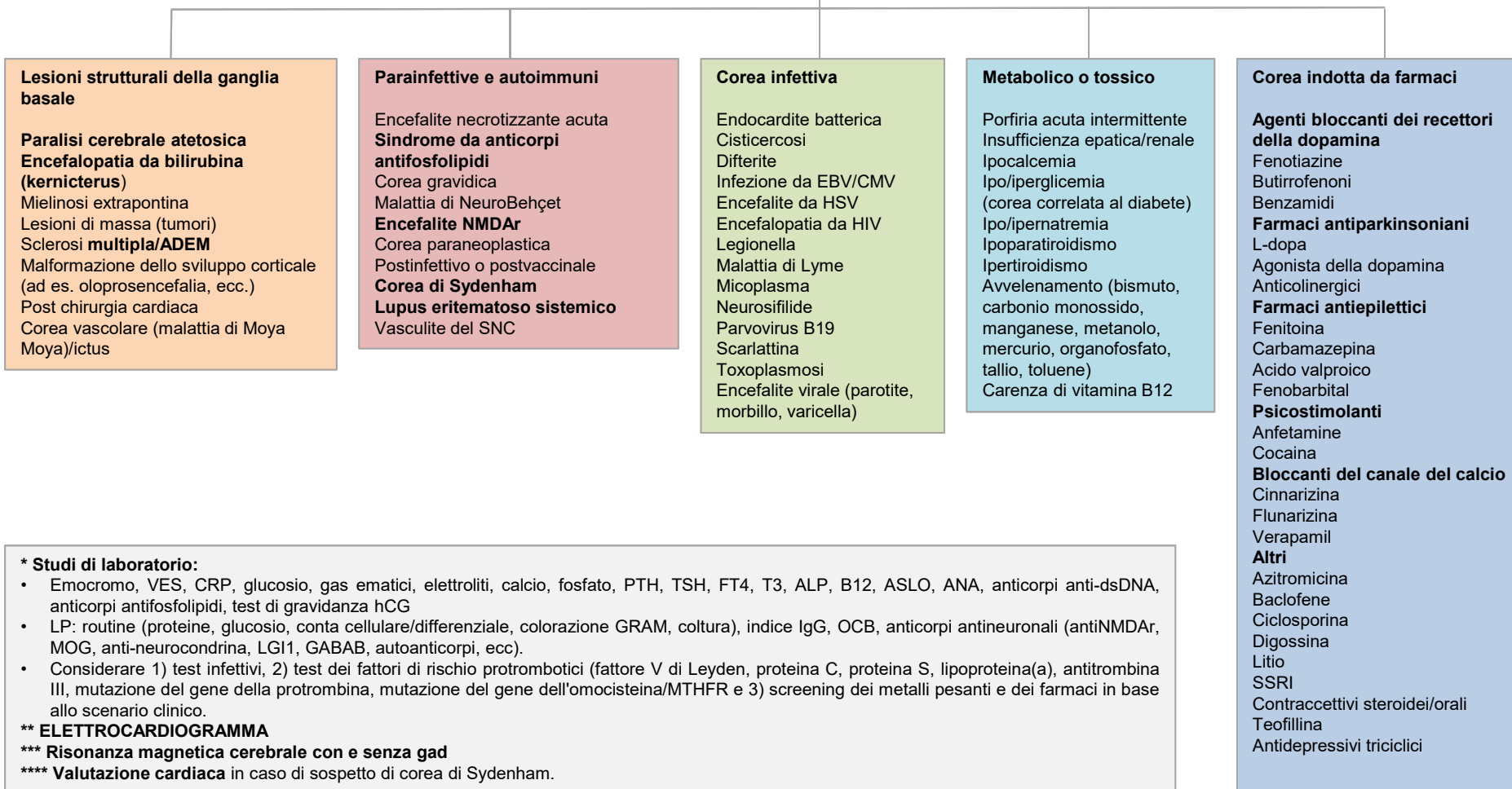


\* Sequenziamento mirato di un singolo gene, multigene (TruSightOne (analisi di 63/77 geni correlati alla corea) o Expanded TruSightOne (analisi di 72/77 geni correlati alla corea)), WES, WGS

\*\* PCR quantitativa, PCR a lungo raggio, amplificazione multipla con sonda ligazione-dipendente (MLPA), ArrayCGH o microarray mirato ai geni

NOTA: questo algoritmo è inteso come una guida per la diagnosi di corea ad insorgenza infantile. Esistono cause di corea genetica che iniziano i sintomi dopo i 5 anni di età (coreoacantocitosi, ecc.) e cause di corea acquisita che iniziano i sintomi prima dei 5 anni di età (paralisi cerebrale discinetica, kernicterus, ecc.). In questi casi, altri dati clinici o di neuroimaging possono aiutare a decidere la probabile origine della corea.

## Corea acquisita <sup>5</sup>



## Corea genetica <sup>4</sup>

### Autosomico dominante

Emiplegia alternata dell'infanzia - *ATP1A3, ATP1A2*  
 Calcificazione dei gangli della base, idiopatica - *XPR1, PDGFB*,  
*PDGFRB* e *SLC20A2*  
 Corea benigna ereditaria - *NKX2-1*  
 Atrofia dentatorubro-pallidolusiana - *ATN1*  
 Discinesia familiare con miocimia facciale - *ADCY5*  
 Distonia, responsiva al DOPA, con o senza iperfenilalaninemia - *GCH1*  
 Discinesia chinesigenica episodica 1 - *PRRT2, SCN8A*  
 Encefalopatia epilettica infantile precoce - *SCN2A, KCNQ2,*  
 Malattia di Huntington - *HTT*  
 Neurodegenerazione con accumulo di ferro nel cervello - *FTL*,  
 Atrofia ottica 3 con cataratta - *OPA3*  
 Discinesia parossistica non chinesigenica 1 - *PNKD*  
 Sindrome di Rett, variante congenita - *FOXG1*  
 Crisi epilettiche neonatali benigne - *KCNQ2, KCNQ3*  
 Atassia spinocerebellare 1 - *ATXN1*  
 Atassia spinocerebellare 7 - *ATXN7*  
 Atassia spinocerebellare 17 - *TBP*

### Autosomico recessivo

Deficit di 2,4-dienoil-CoA reductasi - *NADK2*  
 Aciduria 3-metilglutaconica di tipo III - *OPA3*  
 Aceruloplasminemia - *CP*  
 Deficit di L-amminoacido decarbossilasi aromatica - *DDC*  
 Atassia-telangiectasia - *ATM*  
 Disturbo simile all'atassia-telangiectasia - *MRE11*  
 Atassia, a esordio precoce, con aprassia oculomotoria e ipoalbuminemia - *APTX*  
 Coreocantocitosi - *VPS13A*  
 Deficit combinato di fosforilazione ossidativa 13 - *PNPT1*  
 Cataratta congenita, dismorfismo facciale e neuropatia - *CTDP1*  
 Discinesia, arti e orofacciale, ad insorgenza infantile - *PDE10A* e *PDE2A*  
 Distonia, responsiva al DOPA, con o senza iperfenilalaninemia - *GCH1, SPR*  
 Encefalopatia epilettica, inizio 29 - *AARS*  
 Encefalopatia epilettica precoce 17 - *GNAO1*  
 Aciduria glutarica di tipo I - *GCDH*  
 Iperfenilalaninemia, deficit di BH4 - *QDPR* e *PTS*  
 Leucodistrofia, ipomielinizzazione e Paraplegia spastica - *GJB2, HSPD1*  
 Leucodistrofia metacromatica - *ARSA*  
 Aciduria metilmalonica, tipo mut(0) - *MUT*  
 Deplezione del DNA mitocondriale - *FBXL4* e *POLG*  
 Anomalie congenite multiple-ipotonia-sindrome convulsiva 1 - *PIGN*  
 Distrofia muscolare degli arti, tipo 2S - *TRAPPC11*  
 Miopatia con segni extrapiramidali - *MICU1*  
 Malattia di Nasu-Hakola - *TREM2, TYROBP*  
 Neurodegenerazione con accumulo di ferro nel cervello - *PANK2*  
 Parkinsonismo-distonia infantile - *SLC6A3*  
 Ipoplasi pontocerebellare - *TSEN2, TSEN34* e *CHMP1A*  
 Carenza di piruvato deidrogenasi E2 - *DLAT*  
 Sindrome da regressione dello sviluppo sale e pepe - *ST3GAL5*  
 Sindrome di Sneddon - *CERC1*  
 Atassia spinocerebellare, autosomica recessiva 1 - *SETX*  
 Degenerazione striatonigrale infantile - *NUP62*  
 Carenza di solfito ossidasi - *SOUX*  
 Sindrome di Woodhouse-Sakati - *DCAF17*  
 Xeroderma pigmentoso - *XPA, ERRC2* e *ERCC6*  
 Malattia di Wilson - *ATP7B*  
*PLA2G6*

### X-linked

Carenza di creatina cerebrale - *SLC6A8*  
 Encefalopatia epilettica infantile precoce, 1 - *ARX*  
 Distonia-Parkinsonismo X-linked - *TAF1*  
 Malattia mitocondriale HSD10 - *HSD17B10*  
 Sindrome di Lesch-Nyhan - *HPRT1*  
 Sindrome di McLeod - *XK*  
 Malattia di Menkes - *ATP7A*  
 Acidemia metilmalonica e omocisteinemia, Tipo cbIX - *HCFC1*  
 Malattia di Pelizaeus-Merzbacher e paraplegia spastica 2 - *PLP1*  
 Carenza di piruvato deidrogenasi E1-alfa - *PDHA1*  
 Sindrome di Rett - *MECP2*

\* *HTT* - L'opinione comune è che gli individui asintomatici di età inferiore ai 18 anni che sono a rischio di disturbi che si manifestano nell'adulto non dovrebbero sottoporsi a test. Gli individui di età inferiore ai 18 anni che sono sintomatici di solito traggono beneficio dall'aver una diagnosi specifica/ \*\* I geni in carattere ombra sono causati dall'Espansione di Ripetizione

## Corea genetica <sup>4</sup>

### <sup>1</sup> Anamnesi ed esame fisico

#### Sintomi neurologici

- Atassia: *APTX, ARSA, ATM, ATN1, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, FBXL4, GCH1, HTT, MECP2, MICU1, MRE11, PLA2G6, POLG, OPA3, PLP1, SETX, TBP, VPS13A*
- Anomalia comportamentale/Disturbo dello spettro autistico: *ADA2, ADCY5, ARSA, ATN1, ATP1A3, ATP7A, ATP7B, CERC1, CP, DECAF17, DDC, DELAT, ERC2, ERC6, FOXG1, FTL, GCDH, GCH1, HSD17B10, HTT, KCNQ2, KCNQ3, MECP2, NKX2-1, PANK2, PDGFB, PDGFRB, PDE10A, PLA2G6, POLG, PRRT2, PTS, QDPR, SCN2A, SCN8A, TBP, TREM2, TYROBP, VPS13A, XPA, XPR1*
- Regressione dello sviluppo: *ADA2, ARX, ATP7A, ERCC2, FOXG1, FTL, GCDH, HTT, MECP2, NUP62, POLG, PLA2G6, SCN2A, SCN8A, ST3GAL5, TREM2, VPS13A, XPA*
- Riflessi da stiramento tendineo profondo ridotti o assenti: *AARS, ARSA, ATP7A, ERRC2, ERCC6, PIGN, SETX, VPS13A, XPA, XK*
- Distonia - parkinsonismo: *AARS, ADCY5, APTX, ARSA, ATM, ATP1A2, ATP1A3, ATP7B, CP, DCAF17, DDC, DLAT, FBXL4, FOXG1, FTL, GCDH, GCH1, GNAO1, GCDH, HCFC1, HPRT1, KCNQ2, MECP2, MICU1, MUT, NDK2, NKX2-1, NUP62, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PLA2G6, PLP1, PRRT2, PTS, SETX, SLC6A3, SPR, SUOX, TAF1 (Filippine), TBP, TSEN2, TSEN34, VPS13A*
- Ipotonia: *ADCY5, ARSA, ARX, ATP7A, DDC, FBXL4, FOXG1, HCFC1, HPRT1, HSD17B10, HSPD1, MECP2, NADK2, PDE10A, PLP1, PIGN, SLC6A3, SLC6A8, SCN2A, SCN8A, SPR, SUOX*
- Spasmi infantili: *ARX, KCNQ2, SCN2A, SCN8A*
- Disabilità intellettiva: *ARSA, ARX, ATN1, ATXN7, ATP1A2, ATP1A3, ATP7A, ATP7B, DCAF17, DLAT, ERRC2, ERCC6, FOXG1, FTL, GNAO1, HCFC1, HPRT1, HSD17B10, HSPD1, KCNQ2, KCNQ3, MECP2, MICU1, MUT, NKX2-1, NUP62, OPA3, PDE10A, PDHA1, PIGN, PLA2G6, PLP1, PRRT2, SCN8A, SPR, TBP, TRAPPC11, SCN8A, SLC6A8, SOUX, XPA*
- Microcefalia: *AARS, ARX, ATP7A, ERRC2, ERCC6, FBXL4, FOXG1, HCFC1, MECP2, MICU1, MRE11, NADK2, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PLP1, POLG, SCN8A, SOUX, ST3GAL5, XPA, XPR1*
- Mioclono: *ARX, ATN1, ATM, KCNQ2, KCNQ3, POLG, PRRT2, TAF1 (Filippine), TYROBP,*
- Miopatia: *POLG, VPS13A, XK*
- Corea parossistica: *ADCY5, ATP1A3, ATP1A2, PKND, PRRT2, SCN8A*
- Neuropatia periferica: *ADA2, AARS, APTX, ARSA, ATM, ATP7A, ATP7B, ATXN1, ERRC2, ERCC6, GJB2, KCNQ2, KCNQ3, MICU1, OPA3, PLP1, POLG, PRRT2, SCL2A1, SCN2A, SCN8A, SETX, XPA, XK, VPS13A*
- Segni piramidali: *ARSA, ATN1, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, DDC, FTL, GCDH, GCH1, GJB2, HPRT1, HSPD1, HSD17B10, TBP, MECP2, NDK2, OPA3, PANK2, PDGFB, PDGFRB, PLA2G6, PLP1, SLC6A8, SPR, SETX, ST3GAL5, TAF1*
- Convulsioni: *ADA2, ARSA, ARX, ATM, ATN1, ATP1A3, ATP7A, CERC1, ERRC2, ERCC6, FBXL4, FOXG1, GJB2, GNAO1, HCFC1, HSD17B10, HSPD1, HTT, KCNQ2, KCNQ3, MECP2, MUT, NDK2, PDGFB, PDGFRB, PIGN, PLA2G6, POLG, PRRT2, SCN2A, SCN8A, SLC2A1, SLC6A8, ST3GAL5, SOUX, TBP, TYROBP, VPS13A, XPA, XPR1, XK*
- Automutilazione: *HPRT1, SLC6A8, VPS13A*
- Tremore: *ADA2, ADCY5, APTX, ATM, ATP7B, ATXN7, CP, ERRC6, FTL, GCH1, GJB2, MECP2, MICU1, OPA3, PDE10A, PDGFB, PDGFRB, PIGN, PLA2G6, PLP1, POLG, SCN2A, SETX, SLC20A2, SPR, SLC6A3, TAF1 (Filippine), TRAPCC11, VPS13C*

#### Manifestazioni cutanee

- Alopecia: *DCAF17*
- Anomalie della pelle: *ADA2, ATP7A, ARX, ATM, CERC1, ERRC2, ERRC6, GJB2, KCNQ2, MECP2, MRE11, PANK2, PDGFB, PDGFRB, SCN2A, SETX, SLC2A1, ST3GAL5, SUOX, TRAPPC11, XPA, XPR1*
- Sensibilità al sole: *ERRC2, ERCC6, SCN2A, XPA*



## Corea genetica <sup>4</sup>

### <sup>1</sup> Anamnesi ed esame fisico

#### Anomalie oculari

- Cataratta: *CTDP1, ERCC2, ERCC6, FBXL4, FTL, POLG, OPA3, TRAPPC11, VPS13A, XPA*
- Ectopia lentis: *SOUX*
- Anomalie del movimento oculare, compreso il nistagmo: *AARS, APTX, ARX, ATM, ATN1, ATP1A2, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, DLAT, ERCC2, ERRC6, FBXL4, HSPD1, MICU1, MRE11, NDK2, NUP62, OPA3, PDHA1, PDGFRB, PIGN, PLA2G6, PLP1, POLG, PRRT2, SCN8A, SETX, SLC2A1, SLC6A3, ST3GAL5, VPS13A*
- Atrofia ottica: *ADA2, ARSA, ARX, ATXN1, ATXN7, ATP1A3, ERCC2, ERCC6, FTL, GJB2, HSD17B10, MICU1, MUT, NUP62, OPA3, PANK2, PLA2G6, PLP1, POLG, ST3GAL5, XPA*
- Retinopatia: *ATXN7, ERCC2, HSD17B10, OPA3*
- Anelli di Kayser-Fleischer: *ATP7B*

#### Altri

- Anemia: *ADA2, ATP7B, CP, HPRT1, MUT, OPA3*
- Cisti ossee *PDGFRB, TREM2, TYROBP*
- Cardiomiopatia/insufficienza cardiaca congestizia: *ADCY5, FBXL4, HSD17B10, MUT, POLG, VPS13A, XK*
- Caratteristiche dismorfiche: *ARX, ATP7A, DCAF17, ERRC2, ERCC6, HCFC1, NKX2-1, PDHA1, PIGN, SLC6A8, ST3GAL5, SOUX, XPA*
- Disturbi dell'udito: *AARS, ATP1A2, ATP1A3, DCAF17, ERRC2, ERCC6, GJB2, HSD17B10, PLA2G6, POLG, PRRT2, TRAPCC11, XPA*
- Ipogonadismo: *ATM, DCAF17, ERCC2, ERRC6, POLG, XPA*
- Ipospadi: *ARX, FBXL4, HCFC1, MECP2, PIGN*

#### SANGUE

- Acantocitosi: *PANK2, VPS13A, XK*
- Carenza di immunoglobuline: *ADA2, ATM, ERRC2*,
- Linfopenia *ATM*
- Aumento della creatininchinasi: *FBXL4, MICU1, PLA2G6, POLG, SETX, TRAPPC11, VPS13A, XK*
- Aumento delle transaminasi: *ADA2, ATM, ATP7B, FBXL4, POLG, TRAPPC11, VPS13A, XK*
- Aumento dell'alfa-fetoproteina: *ATM, SETX*
- Acidemia lattica: *DLAT, FBXL4, HSD17B10, HSPD1, MUT, NADK2, PNPT1, PDHA1, POLG*
- Iperammonemia: *FBXL4, MUT*
- Basso fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1): *DCAF17*
- Ipotiroidismo: *CP, DCAF17, NKX2-1*
- Ipoalbuminemia: *APT X*
- Iperuricemia: *HPRT1*
- Riduzione dell'omocisteina totale: *SUOX*
- Aumento dell'omocisteina totale: *HCFC1*
- *CP*: ceruloplasmina sierica non rilevabile, concentrazione sierica di rame <10 µg/dL, concentrazione sierica di ferro < 45 µg/dL, concentrazione sierica di ferritina 850-4000 ng/mL e l'attività della ceruloplasmina ferroxidasi plasmatica non è rilevabile.
- *ATP7A*: rame basso 0-55 µg/dL e ceruloplasmina bassa 10-160 mg/L
- *ATP7B*: ceruloplasmina sierica < 20 mg/dl,
- *NDK2*: elevata C10:2-carnitina plasmatica, iperlisinemia
- Iperfenilalaninemia: *PTS, QDPR*
- Riduzione della velocità di sedimentazione degli eritrociti: *VPS13A* e *XK*

#### CSF

- *Aumento del lattato*: *DLAT, FBXL4, HSPD1, NDK2, PDHA1, PNPT1, POLG*
- *DDC*: normale profilo di pterine nel liquor, riduzione di HVA, 5-HIAA e MHPG, aumento di OMD e levodopa.
- *GCH1*: pterine CSF normali o ridotte, Phe normale, HVA e 5-HIAA normali o ridotti
- *HCFC1*: aumento della glicina e dell'acido metilmalonico
- *NDK2*: lisina elevata
- *PTS*: aumento della Phe, aumento della neopterinina, diminuzione della biopterina, HVA e 5-HIAA
- *QDPR*: aumento del Phe, neopterinina normale, aumento della biopterina, diminuzione di HVA, 5-HIAA e folato.
- *SLC6A3*: HVA aumentata, 5-HIAA normale, rapporto HVA:5-HIAA >4,0, pterine CSF normali
- *SPR*: bassi livelli di HVA e 5-HIAA e alti livelli di biopterina e diidrobiopterina con la presenza di sepiapterina
- *VPS13A* e *XK*: aumento del livello di NFL

#### URINA

- *ATP7B*: Cu nelle urine delle 24 ore > 40 mcg
- *GCSH*: aumento dell'acido 3-idrossi glutarico e dell'acido glutarico
- *HCFC1, HSPD1, MUT*: aumento dell'acido metilmalonico urinario
- *HPRT1*: Rapporto urati/creatinina > 2,0
- *HSD17B10*: innalzamento del 2-metil-3-idrossibutirrato e della glicina
- *NDK2*: lisina elevata
- *OPA3*: aumento dell'escrezione urinaria di 3-metilglutaconato e acido 3-metilglutarico.
- *SLC6A8* Maschi: Guanidinoacetato normale, creatina da normale a elevata e rapporto creatina/creatinina elevato  
Femmine Guanidinoacetato normale Creatina da normale a elevata Rapporto creatina/creatinina da normale a leggermente elevato
- *SUOX*: solfito urinario identificato da un test di screening con dipstick. Elevati livelli di tiosolfato e S-solfocisteina nelle urine e bassi livelli di solfato organico nelle urine.

## Corea genetica <sup>4</sup>

### <sup>3</sup> RISONANZA MAGNETICA

#### Anomalie dei gangli basali

Deposito di ferro: *CP, DCAF17, FTL, PANK2, PL2G6*

Atrofia del caudato: *HPRT1, HTT, TREM2, TYROBP, VPS13A, XK*

Globus pallidus ipoplasico *NKX2-1*

Iperintensità: *ATP7B, DLAT, FBXL4, FTL, GCDH, KCNQ2, MICU1, MUT, NADK2, NDK2, NUP62, PDE10A, PDHA1, PNPT1, POLG, SCN2A, SCN8A, XK*

#### Calcificazione

*ATP7A, ERRC2, ERCC6, PDGFB, PDGFRB, PTS, QDPR, SLC20A2, SOUX, XPA, XPR1*

#### Anomalie della sostanza bianca

Ipomielinizzazione/mielinizzazione difettosa - *AARS, ARX, ATP7A, CTD1P1, DDC, FBXL4, FOXG1, GNAO1, HCFC1, SCN2A, PLP1, PNPT1, PTS*

*Leucoencefalopatia / Gliosi periventricolare non specifica - ARSA, ATM, CTD1P1, DCAF17, DDC, FBXL4, GJB2, HSPD1, NADK2, POLG, PTS, QDPR, SCN2A, SLC6A8, ST3GAL5, TREM2, TYROBP*

#### Spettroscopia MR

Picco del lattato - *DLAT, FBXL4, HSD17B10, PNPT1, PDHA1, POLG*

Carenza di creatina cerebrale - *SLC6A8*

Livelli anormali di N-acetil aspartato (NAA) nella sostanza bianca - *PLP1, MECP2, HSPD1*

Elevati livelli di citrato, glicina e creatina *AARS*

#### Normale

*ADCY5, ATP1A3, ATP1A2, KCNQ3, DDC, GCH1, PDE2A, PKND, SLC6A3, SPR, TAF1, TRAPPC11*

#### Altri

Cisti aracnoidee: *FBXL4*

Atrofia cerebrale: *AARS, ARX, ATRX, ATXN7, ATN1, CTD1P1, DDC, ERRC2, ERRC6, FBXL4, FOXG1, GJB2, GNAO1, HPRT1, HSD17B10, HTT, KCNQ2, MECP2, NADK2, PDHA1, PIGN, POLG, SCN8A, ST3GAL5, TBP, TYROBP, VPS13A, XPA*

Atrofia cerebellare: *APTX, ATM, ATXN1, ATXN7, CTD1P1, ERRC6, HTT, MECP2, MRE11, OPA3, PIGN, PLA2G6, POLG, SCN2A, SCN8A, SETX, TBP, VPS13A*

Encefalopatia ipossico-ischemica simile, tra cui leucomalacia cistica: *SOUX*

Lesioni ischemiche: *CERC1, FBXL4*

Malformazione dello sviluppo corticale: *ARX*

Atrofia pontocerebellare - *ATXN1, ATN1, CHMP1A, HSPD1, SETX, TSEN2, TSEN34*

Cisti della Sella Turca *NKX2-1*

Atrofia del midollo spinale - *CTD1P1*

Corpo calloso sottile - *ARX, AARS, CTD1P1, FBXL4, FOXG1, GJB2, GNAO1, KCNQ2, MECP2, SCN8A, TYROBP*

Tortuosità vascolare - *ATP7A*

Allargamento ventricolare - *AARS, ARX, ATP7A, ERRC2, ERRC6, FOXG1, HTT, MECP2, NADK2, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PIGN, TSEN2, TYROBP, SLC6A8, SLC20A2, VPS13A, XPA, XPR1, XK*

Qualsiasi commento o correzione su questo algoritmo sarà apprezzato.

Si prega di contattare: [jortigoza@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:jortigoza@sjdhospitalbarcelona.org)

Dr. Juan Dario Ortigoza-Escobar - Unità di disturbi del movimento,  
Ospedale Sant Joan de Déu, Barcellona, Spagna



<https://ec.europa.eu/health/ern>



**European Reference Network**  
for rare or low prevalence complex diseases

- Network  
Neurological Diseases (ERN-RND)
- Coordinator  
Universitätsklinikum  
Tübingen — Deutschland

Co-funded by the European Union

