

# DIAGRAMA DE FLUJO DIAGNÓSTICO DE LA PEH

Sugerencias para el fenotipado exhaustivo de la PEH

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS  
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

**Share. Care. Cure.**



## Descargo de responsabilidad:

"El apoyo de la Comisión Europea para la producción de esta publicación no constituye el respaldo de los contenidos que reflejan solo las opiniones de los autores, y la Comisión no se hace responsable del uso que pueda hacerse de la información que contiene".

More information on the European Union is available on the Internet (<http://europa.eu>).

Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2019

© European Union, 2019

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

## RED EUROPEA DE REFERENCIA PARA ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS RARAS (ERN-RND)

La ERN-RND es una red de referencia europea establecida y aprobada por la Unión Europea. La ERN-RND es una infraestructura de atención médica que se enfoca hacia las enfermedades neurológicas raras. Los tres pilares principales de la ERN-RND son (i) red de expertos y centros expertos, (ii) generación, agrupación y difusión de conocimiento sobre enfermedades neurológicas raras, y (iii) implementación de e-salud para permitir que viaje el conocimiento en lugar de los pacientes y sus familias.

La ERN-RND une a 32 de los principales centros de expertos de Europa en 13 Estados miembros e incluye organizaciones de pacientes muy activas. Los centros están ubicados en Bélgica, Bulgaria, República Checa, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Lituania, Países Bajos, Polonia, Eslovenia, España y el Reino Unido.

Los siguientes grupos de enfermedades están cubiertos por la ERN-RND:

- Ataxias y paraplejías espásticas hereditarias
- Parkinsonismo atípico y enfermedad de Parkinson genética
- Distonía, trastornos paroxísticos y neurodegeneración con acúmulo cerebral de hierro
- Demencia frontotemporal
- Enfermedad de Huntington y otras Coreas
- Leucodistrofias

Puede encontrar información específica sobre la red, los centros expertos y las enfermedades cubiertas en el sitio web de la red: [www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu).

### **Recomendaciones para uso clínico:**

**La ERN-RND desarrolló el siguiente diagrama de flujo de diagnóstico de la PEH para ayudar a orientar el diagnóstico. La ERN-RND recomienda el uso del siguiente diagrama de flujo de diagnóstico de la PEH.**

## EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

Las pautas clínicas, buenas prácticas, revisiones sistemáticas y demás indicaciones orientativas publicadas, avaladas o confirmadas por la ERN-RND son evaluaciones de la información científica y clínica actual que se ofrece como material educativo.

La información 1) no debe considerarse como inclusiva de todos los tratamientos y terapias apropiados ni como afirmación de un determinado estándar de cuidados; 2) no se actualiza constantemente y es posible que tampoco refleje el estado actual de conocimientos (desde el momento de la redacción de esta información y su publicación y lectura puede haber surgido nueva información); 3) se refiere solo a las cuestiones expresamente indicadas; 4) no prescriben ninguna medida sanitaria específica; 5) no sustituyen el criterio independiente y profesional del médico, ya que dichas informaciones no tienen en cuenta las diferencias individuales entre los pacientes. En todos los casos, el médico debe adaptar el modo de proceder elegido a cada paciente en su contexto individual. El uso de las informaciones es voluntario. La ERN-RND proporciona la información partiendo de la situación actual y no ofrece ninguna garantía expresa ni tácita respecto de ellas. La ERN-RND rechaza expresamente cualquier responsabilidad en relación con la comerciabilidad o adecuación para un uso o propósito específicos. La ERN-RND no se responsabiliza de ningún daño personal ni material resultante del empleo de esta información o en relación con ella ni de ningún error u omisión.

## METODOS

El desarrollo del Diagnostic Flowchart fue realizado por el grupo de Enfermedades para Ataxia y Paraplejías Espásticas Hereditarias de ERN-RND.

### Grupo de enfermedades para Ataxia y Paraplejías Espásticas Hereditarias:

#### Coordinadores de grupos de enfermedades:

Caterina Mariotti<sup>16</sup>; Rebecca Schuele-Freyer<sup>14</sup>

#### Miembros del grupo de enfermedades:

##### Profesionales de la salud:

Segolene Ayme<sup>1</sup>; Enrico Bertini<sup>2</sup>; Kristl Claeys<sup>3</sup>; Maria Teresa Dotti<sup>4</sup>; Alexandra Durr<sup>1</sup>; Antonio Federico<sup>4</sup>; Josep Gámez<sup>5</sup>; Paola Giunti<sup>6</sup>; David Gómez-Andrés<sup>5</sup>; Kinga Hadziev<sup>7</sup>; York Hellenbroich<sup>8</sup>; Jaroslav Jerabek<sup>9</sup>; Jiri Klempir<sup>11</sup>; Thomas Klockgether<sup>12</sup>; Thomas Klopstock<sup>13</sup>; Norbert Kovacs<sup>7</sup>; Ingeborg Krägeloh-Mann<sup>14</sup>; Berry Kremer<sup>15</sup>; Alfons Macaya<sup>5</sup>; Bela Melegh<sup>7</sup>; Maria Judit Molnar<sup>8</sup>; Isabella Moroni<sup>16</sup>; Alexander Münchau<sup>8</sup>; Esteban Muñoz<sup>17</sup>; Lorenzo Nanetti<sup>16</sup>; Andrés Nascimento<sup>17</sup>; Mar O'Callaghan<sup>17</sup>; Damjan Osredkar<sup>18</sup>; Massimo\_Pandolfo<sup>19</sup>; Joanna Pera<sup>20</sup>; Borut Peterlin<sup>18</sup>; Maria Salvadó<sup>5</sup>; Ludger Schöls<sup>14</sup>; Deborah Sival<sup>15</sup>; Matthis Synofzik<sup>14</sup>; Franco Taroni<sup>16</sup>; Sinem Tunc<sup>8</sup>; Bart van de Warrenburg<sup>21</sup>; Judith van Gaalen<sup>21</sup>; Martin Vyhánek<sup>9</sup>; Michèl Willemsen<sup>21</sup>; Ginevra Zanni<sup>2</sup>; Judith Zima<sup>7</sup>; Alena Zumrová<sup>9</sup>

##### Representantes de los pacientes:

Lori Renna Linton<sup>10</sup>, Mary Kearney<sup>10</sup>, Cathalijne van Doorne<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, France: Reference Centre for Rare Diseases 'Neurogenetics'; <sup>2</sup> Pediatric hospital Bambino Gesù, Rome, Italy; <sup>3</sup> University Hospitals Leuven, Belgium; <sup>4</sup> AOU Siena, Italy; <sup>5</sup> Hospital Universitari Vall d'Hebron, Spain; <sup>6</sup> University College London Hospitals NHS Foundation Trust, United Kingdom; <sup>7</sup> University of Pécs, Hungary; <sup>8</sup> Semmelweis University, Hungary; <sup>8</sup> Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Germany; <sup>9</sup> Motol University Hospital, Czech Republic; <sup>10</sup> Patient representative; <sup>11</sup> General University Hospital in Prague, Czech Republic; <sup>12</sup> Universitätsklinikum Bonn, Germany; <sup>13</sup> Klinikum der Universität München, Germany; <sup>14</sup> Universitätsklinikum Tübingen, Germany; <sup>15</sup> University Medical Center Groningen, Netherlands; <sup>16</sup> Foundation IRCCS neurological institute Carlo Besta – Milan, Italy; <sup>17</sup> Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu, Spain; <sup>18</sup> University Medical Centre Ljubljana, Slovenia; <sup>19</sup> Université libre de Bruxelles, Belgium; <sup>20</sup> University Hospital in Krakow, Poland; <sup>21</sup> Stichting Katholieke Universiteit, doing business as Radboud University Medical Center Nijmegen, Netherlands.

### Proceso de desarrollo del diagrama de flujo:

- Desarrollo del diagrama de flujo: junio - noviembre de 2017
- Discusión/revisión en el ERN-RND grupo de enfermedades: noviembre de 2017 - junio de 2018
- Consentimiento sobre el diagrama de flujo diagnóstico durante la reunión anual 2018 de ERN-RND – 08-06-2018
- Consentimiento sobre el documento por parte de todo el grupo de enfermedades – 05-02-2019

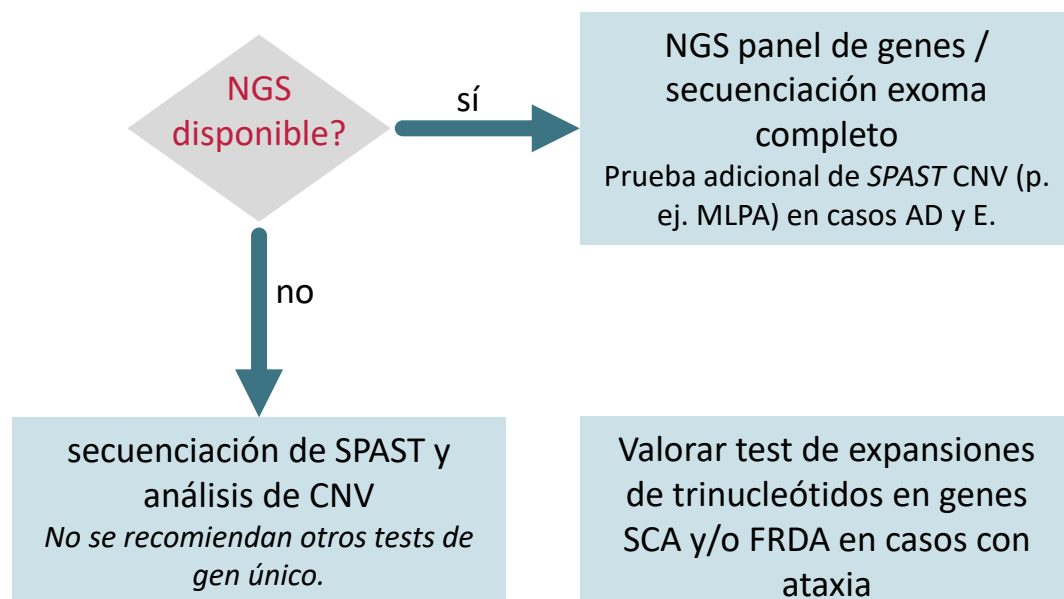


# Diagrama de Flujo Diagnóstico – PEH

*sugerencias para el fenotipado exhaustivo de la PEH*

1

## Estrategia de pruebas genéticas



Las PEH son muy variables fenotípicamente y genéticamente muy heterogéneas. Por tanto, salvo en los casos indicados abajo, no están indicados los tests de gen único. En su lugar, deben utilizarse paneles NGS o secuenciación de exoma/genoma completos como prueba de primera línea diagnóstica.

## Exclusión de causas secundarias (estructurales, inflamatorias, metabólicas) y biomarcadores diagnósticos

RM del cerebro y de la médula espinal

LCR (considerar): recuento de glóbulos blancos, bandas oligoclonales

Parámetros de laboratorio (evaluar, lista no exhaustiva):

- Acilcarnitina y carnitina (trastornos del metabolismo lipídico),
- Amonio (hiperarginemia y HHH),
- Arilsulfatasa A (leucodistrofia metacromática),
- Actividad enzimática de la biotinidasa (deficiencia de biotinidasa),
- Colestanol/ alcoholes biliares urinarios (xantomatosis cerebrotendinosa),
- Ácido colestanoico, ácido fitánico, ácido pristánico, ácido pipécólico, ácido docosahexaenoico, plasmalógenos (trastornos peroxisomales),
- Cobre/ceruloplasmina/zinc/(excreción urinaria de cobre y zinc en 24 horas) (deficiencia de cobre),
- Ácido fólico (deficiencia de folato),
- Galactosilceramidasa (enfermedad del Krabbe),
- HTLV-1 (paraparesia espástica tropical), VIH (mielopatía por VIH),
- 25-/27-Hidroxicolesterol (SPG5),
- Lactato, piruvato (trastornos mitocondriales, trastornos de la gluconeogénesis/del metabolismo de piruvato y otros),
- Aminoácidos plasmáticos (trastornos del metabolismo de los aminoácidos),
- Borrelia burgdorferi (neuroborreliosis),
- Ácidos orgánicos en orina (acidurias orgánicas),
- VDRL/RPR (neurosífilis),
- Ácidos grasos de cadena muy larga (adrenoleucodistrofia/ adrenomielopatía, trastornos peroxisomales),
- Vitamina B12/homocisteína/ácido metilmalónico (deficiencia de vitamina B12),
- Vitamina E (deficiencia de vitamina E),

Otras pruebas (considerar):

- Tomografía de Coherencia Óptica (ARSACS), electroretinografía, EMG, potenciales evocados

Historia de exposición a tóxicos: óxido nítrico, heroína, mandioca (Konzo), almorta (latirismo de sistema nervioso), radiación, clioquinol, organofosfatos, quimioterapia intratecal o intravenosa (p.ej. metotrexato, citarabina, cisplatino, cladribina, carmustina, antagonistas TNF), derivación portosistémica con cirrosis hepática (mielopatía hepática)



# European Reference Networks

[https://ec.europa.eu/health/ern\\_en](https://ec.europa.eu/health/ern_en)



## European Reference Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

🌐 **Network**  
Neurological Diseases  
(ERN-RND)

● **Coordinator**  
Universitätsklinikum  
Tübingen — Deutschland

[www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu)

Co-funded by the European Union

