

FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO PARA COREIA COM INÍCIO NA INFÂNCIA

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



Exclusão de responsabilidade:

"O apoio da Comissão Europeia à produção desta publicação não constitui uma aprovação do seu conteúdo, que reflete apenas as opiniões dos autores, e a Comissão não pode ser responsabilizada por qualquer utilização que possa ser feita das informações nela contidas."

Para mais informações sobre a União Europeia, consultar a Internet (<http://europa.eu>).

Luxemburgo: Serviço das Publicações da União Europeia, 2019

© União Europeia, 2019

Reprodução autorizada mediante indicação da fonte.

With kind and grateful referral to the following:

This Care Standard document was translated into Portuguese
by João Miguel Alves Ferreira (cc.14647467 8ZW1)
from the Faculty of Medicine – University of Coimbra, Portugal.

Com uma referência gentil e grata ao seguinte:

Este documento de Normas de Cuidados foi traduzido para português
por João Miguel Alves Ferreira (cc.14647467 8ZW1)
da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

A REDE EUROPEIA DE REFERÊNCIA PARA AS DOENÇAS NEUROLÓGICAS RARAS (ERN-RND):

A ERN-RND é uma rede europeia de referência criada e aprovada pela União Europeia. A ERN-RND é uma infraestrutura de cuidados de saúde que se centra nas doenças neurológicas raras (DNR). Os três principais pilares da ERN-RND são: (i) rede de peritos e centros especializados, (ii) geração, agregação e difusão de conhecimentos sobre DNR, e (iii) implementação da saúde em linha para permitir que os especialistas se desloquem em vez dos doentes e das famílias.

A ERN-RND reúne 32 dos principais centros de peritos da Europa em 13 Estados-Membros e inclui organizações de doentes altamente ativas. Os centros estão localizados na Bélgica, Bulgária, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Itália, Lituânia, Países Baixos, Polónia, Eslovénia, Espanha e Reino Unido.

Os seguintes grupos de doenças são abrangidos pelo ERN-RND:

- Ataxias e paraplegias espásticas hereditárias
- Parkinsonismo atípico e doença de Parkinson genética
- Distonia, perturbação paroxística e neurodegeneração com acumulação de ferro no cérebro
- Demência frontotemporal
- Doença de Huntington e outras Coréias
- Leucodistrofias

Informações específicas sobre a rede, os centros especializados e as doenças abrangidas podem ser encontradas no Website da rede www.ern-rnd.eu.

Recomendação para uso clínico:

A Rede Europeia de Referência para as Doenças Neurológicas Raras desenvolveu o Fluxograma de Diagnóstico para a coreia de início na infância para ajudar a orientar o diagnóstico. A Rede de Referência recomenda a utilização deste Fluxograma de Diagnóstico.

EXCLUSÃO DE RESPONSABILIDADE:

As diretrizes clínicas, recomendações práticas, revisões sistemáticas e outras diretrizes publicadas, apoiadas ou confirmadas quanto à sua validade pela ERN-RND são avaliações de informações clínicas e científicas atuais que se disponibilizam como oferta educativa.

As informações (1) podem não compreender todos os tratamentos e métodos de cuidados de saúde apropriados e não devem ser considerados como constatação de padrão de cuidados de saúde; (2) não são atualizadas continuamente e podem não representar os conhecimentos mais recentes (podem surgir novas informações entre a data da redação destas informações e a sua publicação e/ou leitura); (3) referem-se apenas às questões especificamente indicadas; (4) não impõem determinado tratamento médico; (5) não substituem o juízo profissional independente do médico assistente, visto que as informações não consideram diferenças individuais entre os doentes. Em todo o caso, o médico assistente deverá adaptar o modo de procedimento escolhido às necessidades do respetivo paciente. A utilização das informações é facultativa. As informações são disponibilizadas pela ERN-RND com base no estado real e a ERN-RND não assume qualquer garantia, expressa ou tácita, em relação às informações. A ERN-RND

declina expressamente qualquer garantia pela aptidão para utilização e adequação para uma determinada aplicação ou finalidade. A ERN-RND não assume responsabilidade alguma por danos pessoais ou materiais resultantes da utilização destas informações ou relacionadas com estas, nem por quaisquer erros ou omissões.

METODOLOGIA:

O desenvolvimento do fluxograma de diagnóstico foi efetuado pelo grupo de doenças da ERN-RND para a DH e para a coreia.

Grupo de doenças para a DH e a coreia:

Coordenadores do grupo de doenças:

Anne-Catherine Bachoud-Lévi¹, Juan Dario Ortigoza Escobar², Bernhard Landwehrmeier³

Membros do grupo de doenças:

Profissionais de saúde:

Alberto Albanese⁴, Enrico Bertini⁵, Sylvia Boesch⁶, Daniel Boesch⁶, Fran Borovecki⁷, Adrian Danek⁸, Tom de Koning⁹, Antonio Federico¹⁰, Cinzia Gellera¹¹, Klara Hrubá¹², Mikko Kärppä¹³, Jiri Klempir¹⁴, Thomas Klopstock⁸, Pierre Kolber¹⁵, Norbert Kovacs¹⁶, Berry Kremer⁹, Krista Ladzdovska¹⁷, Caterina Mariotti¹¹, Maria Victoria Gonzalez Martinez², Renaud Massart¹, Bela Melegh¹⁶, Anne Torvin Møller¹⁸, Maria Judit Molnar¹⁹, Alexander Münchau²⁰, Esteban Muñoz², Lorenzo Nanetti¹¹, Belén Pérez Dueñas²¹, Borut Peterlin²², Daniela Rae²³, Evžen Růžička¹⁴, Klaus Seppi⁶, Susanne Schneider³, Ludger Schöls²⁴, Sarah Tabrizi²³, Sinem Tunc²⁰, Algirdas Uktus²⁵, Katia Youssov¹, Giovanna Zorzi¹⁰

Representantes dos doentes:

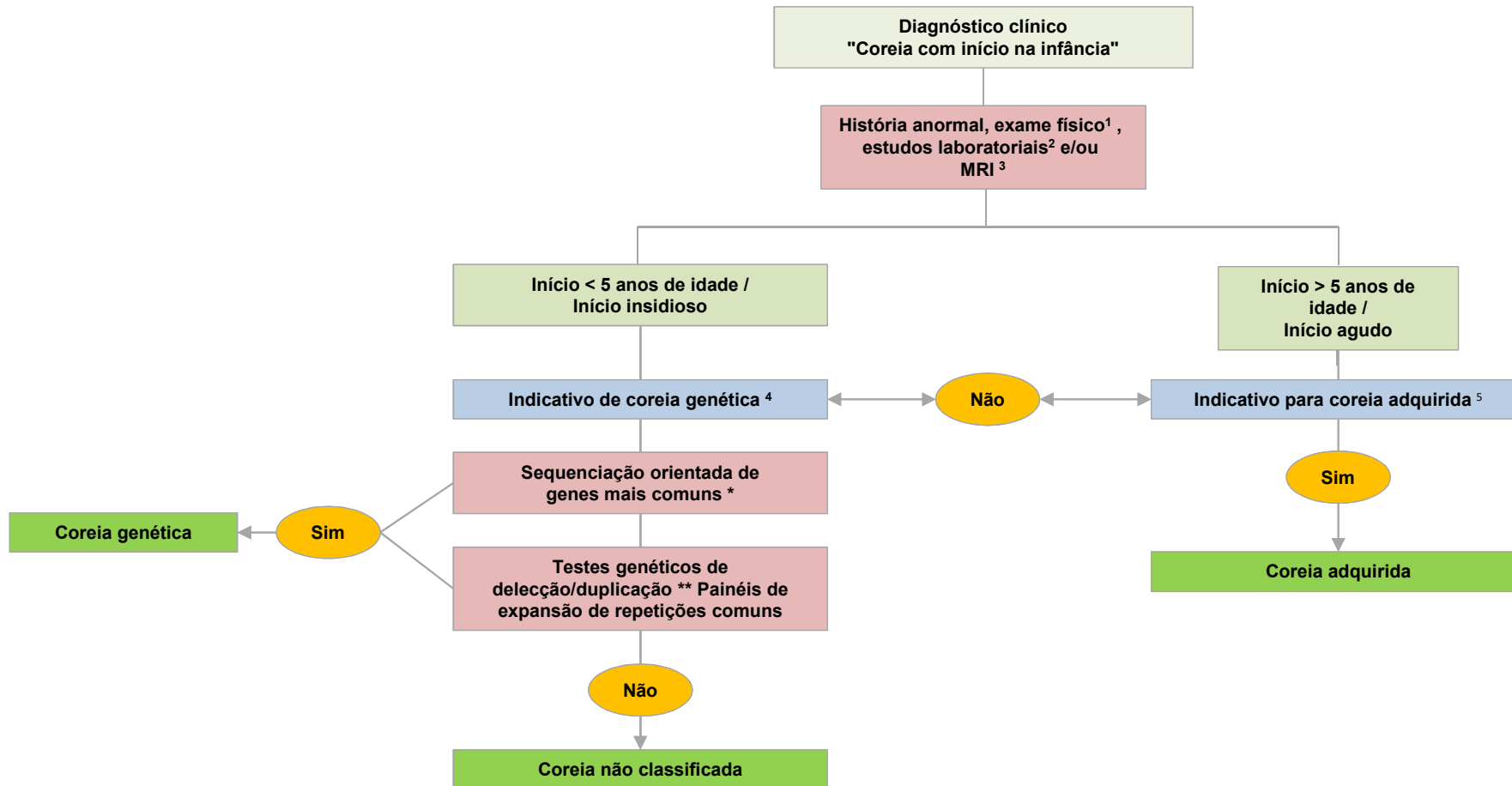
Astri Arnesen²⁶, Natalia Grigorova²⁷

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

Processo de desenvolvimento de fluxogramas:

- Desenvolvimento do fluxograma pelo parceiro ERN-RND Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu, Espanha
- Consentimento sobre o fluxograma de diagnóstico durante a reunião anual da ERN-RND de 2019 - 18/06/2019
- Versão atualizada fornecida pelo Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu, Espanha em abril de 2021

FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO



* Sequenciação de um único gene, de vários genes (TruSightOne (analisa 63/77 genes relacionados com a coreia) ou TruSightOne expandido (analisa 72/77 genes relacionados com a coreia)), WES, WGS

** PCR quantitativa, PCR de longo alcance, amplificação multiplex de sondas dependentes de ligação (MLPA), ArrayCGH ou microarray orientado para o gene

NOTA: Este algoritmo destina-se a ser um guia para o diagnóstico da coreia de início na infância. Existem causas de coreia genética que iniciam os sintomas após os 5 anos de idade (coreoacantocitose, etc.) e causas de coreia adquirida que iniciam os sintomas antes dos 5 anos de idade (paralisia cerebral discinética, kernicterus, etc.). Nestes casos, outros dados clínicos ou a neuroimagem podem ajudar a decidir a origem provável da coreia.

Coreia adquirida ⁵

Lesões estruturais da gânglia basal

Paralisia cerebral atetósica
Encefalopatia por bilirrubina (kernicterus)
Mielinose extrapontina
Lesões maciças (tumores)
Esclerose **múltipla/ADEM**
Malformação do desenvolvimento cortical
(por exemplo, holoprosencefalia, etc.)
Pós-cirurgia cardíaca
Coreia vascular (doença de Moya Moya)/ acidente vascular cerebral

Parainfecciosa e autoimune

Encefalite necrotizante aguda
Síndrome dos anticorpos antifosfolípidos
Coreia gravídica
Doença de NeuroBehçet
Encefalite NMDAr
Coreia paraneoplásica
Pós-infecciosa ou pós-vacinal
Coreia de Sydenham
Lúpus eritematoso sistêmico
Vasculite do SNC

Coreia infecciosa

Endocardite bacteriana
Cisticercose
Difteria
Infeção por EBV/CMV
Encefalite por HSV
Encefalopatia VIH
Legionela
Doença de Lyme
Mycoplasma
Neurossífilis
Parvovírus B19
Escarlatina
Toxoplasmose
Encefalite viral (papeira, sarampo, varicela)

Metabólico ou tóxico

Porfíria aguda intermitente
Insuficiência hepática/renal
Hipocalcemia
Hipo/hiperglicemia
(Coreia relacionada com a diabetes)
Hipo/hipernatremia
Hipoparatiroidismo
Hipertiroidismo
Envenenamento (Bismuto, carbono monóxido de carbono, manganês, metanol, mercúrio, organofosforados, tálcio, tolueno)
Deficiência de vitamina B12

Coreia induzida por drogas

Agentes bloqueadores dos receptores da dopamina
Fenotiazinas
Butirofenonas
Benzamidas
Medicamentos antiparkinsonianos
L-dopa
Agonista da dopamina
Anticolinérgicos
Medicamentos antiepilépticos
Fenitoína
Carbamazepina
Ácido valproílico
Fenobarbital
Psicoestimulantes
Anfetaminas
Cocaína
Bloqueadores dos canais de cálcio
Cinnarizina
Flunarizina
Verapamil
Outros
Azitromicina
Baclofeno
Ciclosporina
Digoxina
Lítio
SSRIs
Contraceptivos esteróides/orais
Teofilina
Antidepressivos tricíclicos

* Estudos laboratoriais:

- Hemograma, VSG, PCR, glicose, gases sanguíneos, eletrólitos, cálcio, fosfato, PTH, TSH, FT4, T3, ALP, B12, ASLO, ANA, Anti-dsDNA, anticorpos antifosfolípidos, teste de gravidez hCG
- LP: rotina (proteínas, glicose, contagem/diferencial de células, coloração GRAM, cultura), índice IgG, OCB, anticorpos antineuronais (antiNMDAr, MOG, Anti-neurocondrina, LGI1, GABAB, auto-anticorpos, etc.)
- Considerar 1) testes infecciosos, 2) testes de factores de risco protrombóticos (fator V de Leyden, proteína C, proteína S, lipoproteína(a), antitrombina III, mutação do gene da protrombina, mutação do gene da homocisteína/MTHFR e 3) rastreio de metais pesados e drogas com base no cenário clínico

** ECG

*** Ressonância magnética do cérebro com e sem gad

**** Avaliação cardíaca em caso de suspeita de coreia de Sydenham

Coreia genética ⁴

Autossômica dominante

Hemiplegia alternada da infância - *ATP1A3*, *ATP1A2*
 Calcificação dos gânglios da base, idiopática - *XPR1*, *PDGFB*, *PDGFRB*, e *SLC20A2*
 Coreia, benigna hereditária - *NKX2-1*
 Atrofia dentatorubro-palidolusiana - *ATN1*
 Discinesia familiar, com mioquimia facial - *ADCY5*
 Distonia responsiva à DOPA, com ou sem hiperfenilalaninemia - *GCH1*
 Discinesia cinesigénica episódica 1 - *PRRT2*, *SCN8A*
 Encefalopatia epiléptica infantil precoce - *SCN2A*, *KCNQ2*,
 Doença de Huntington - *HTT*
 Neurodegeneração com acumulação de ferro no cérebro - *FTL*,
 Atrofia ótica 3 com catarata - *OPA3*
 Discinesia paroxística não-cinesigénica 1 - *PNKD*
 Síndrome de Rett, variante congénita - *FOXG1*
 Convulsões neonatais benignas - *KCNQ2*, *KCNQ3*
 Ataxia espinocerebelosa 1 - *ATXN1*
 Ataxia espinocerebelosa 7 - *ATXN7*
 Ataxia espinocerebelosa 17 - *TBP*

Autossômico recessivo

Deficiência de 2,4-dienoil-CoA redutase - *NADK2*
 Acidúria 3-metilglutacónica, tipo III - *OPA3*
 Aceruloplasminemia - *PC*
 Deficiência de L-aminoácido descarboxilase aromática - *DDC*
 Ataxia-telangiectasia - *ATM*
 Perturbação semelhante à ataxia-telangiectasia - *MRE11*
 Ataxia, de início precoce, com apraxia oculomotora e hipoalbuminemia - *APTX*
 Coroacantocitose - *VPS13A*
 Deficiência combinada de fosforilação oxidativa 13 - *PNPT1*
 Cataratas congénitas, dismorfismo facial e neuropatia - *CTDP1*
 Discinesia dos membros e orofacial, de início infantil - *PDE10A* e *PDE2A*
 Distonia responsiva à DOPA, com ou sem hiperfenilalaninemia - *GCH1*, *SPR*
 Encefalopatia epiléptica, início 29 - *AARS*
 Encefalopatia epiléptica, início 17 - *GNAO1*
 Acidúria glutárica, tipo I - *GCDH*
 Hiperfenilalaninemia, deficiente em BH4 - *QDPR* e *PTS*
 Leucodistrofia, hipomielinização e Paraplegia espástica - *GJB2*, *HSPD1*
 Leucodistrofia metacromática - *ARSA*
 Acidúria metilmalónica, tipo mut(0) - *MUT*
 Depleção do ADN mitocondrial - *FBXL4* e *POLG*
 Síndrome de anomalias congénitas múltiplas-hipotonia-convulsões 1 - *PIGN*
 Distrofia muscular das cinturas dos membros, tipo 2S - *TRAPPC11*
 Miopatia com sinais extrapiramidais - *MICU1*
 Doença de Nasu-Hakola - *TREM2*, *TYROBP*
 Neurodegeneração com acumulação de ferro no cérebro - *PANK2*
 Parkinsonismo-distonia infantil - *SLC6A3*
 Hipoplasia pontocerebelosa - *TSEN2*, *TSEN34* e *CHMP1A*
 Deficiência de piruvato desidrogenase E2 - *DLAT*
 Síndrome de regressão do desenvolvimento salgado e apimentado - *ST3GAL5*
 Síndrome de Sneddon - *CERC1*
 Ataxia espinocerebelosa, autossômica recessiva 1 - *SETX*
 Degenerescência estriatonigral infantil - *NUP62*
 Deficiência de sulfito-oxidase - *SOUX*
 Síndrome de Woodhouse-Sakati - *DCAF17*
 Xeroderma pigmentoso - *XPA*, *ERRC2* e *ERCC6*
 Doença de Wilson - *ATP7B*
PLA2G6

Associado ao X

Deficiência de creatina cerebral - *SLC6A8*
 Encefalopatia epiléptica infantil precoce, 1 - *ARX*
 Distonia-Parkinsonismo, ligado ao X - *TAF1*
 Doença mitocondrial HSD10 - *HSD17B10*
 Síndrome de Lesch-Nyhan - *HPRT1*
 Síndrome de McLeod - *XK*
 Doença de Menkes - *ATP7A*
 Acidemia metilmalónica e homocisteinemia, Tipo cblX - *HCFC1*
 Doença de Pelizaeus-Merzbacher e paraplegia espástica 2 - *PLP1*
 Deficiência de piruvato desidrogenase E1-alfa - *PDHA1*
 Síndrome de Rett - *MECP2*

* *HTT* - É consensual que os indivíduos assintomáticos com menos de 18 anos de idade que estão em risco de desenvolver doenças de início na idade adulta não devem efetuar testes. Os indivíduos com menos de 18 anos de idade que são sintomáticos normalmente beneficiam de um diagnóstico específico/ ** Os genes em fonte sombreada são causados por Expansão repetida

Coreia genética ⁴

¹ História e exame físico

Sintomas neurológicos

- Ataxia: *APTX, ARSA, ATM, ATN1, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, FBXL4, GCH1, HTT, MECP2, MICU1, MRE11, PLA2G6, POLG, OPA3, PLP1, SETX, TBP, VPS13A*
- Anomalia comportamental/Transtorno do espectro do autismo: *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*
- Regressão do desenvolvimento: *ADA2, ARX, ATP7A, ERCC2, FOXG1, FTL, GCDH, HTT, MECP2, NUP62, POLG, PLA2G6, SCN2A, SCN8A, ST3GAL5, TREM2, VPS13A, XPA*
- Reflexos de estiramento dos tendões profundos diminuídos ou ausentes: *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 (Filipinas), TBP, TSEN2, TSEN34, VPS13A*
- Hipotonia: *ADCY5, ARSA, ARX, ATP7A, DDC, FBXL4, FOXG1, HCFC1, HPRT1, HSD17B10, HSPD1, MECP2, NADK2, PDE10A, PLP1, PIGN, SLC6A3, SLC6A8, SCN2A, SCN8A, SPR, SUOX*
- Espasmos infantis: *ARX, KCNQ2, SCN2A, SCN8A*
- Deficiência intelectual: *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*
- Mioclonia: *ARX, ATN1, ATM, KCNQ2, KCNQ3, POLG, PRRT2, TAF1 (Filipinas), TYROBP,*
- Miopatia: *POLG, VPS13A, XK*
- Coreia paroxística: *ADCY5, ATP1A3, ATP1A2, PKND, PRRT2, SCN8A*
- Neuropatia periférica: *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*
- Sinais piramidais: *ARSA, ATN1, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, DDC, FTL, GCDH, GCH1, GJB2, HPRT1, HSPD1, HSD17B10, TBP, MECP2, NDK2, OPA3, PANK2, PDGFB, PDGFRB, PLA2G6, PLP1, SCL6A8, SPR, SETX, ST3GAL5, TAF1*
- Apreensões: *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, SCL2A1, SLC6A8, ST3GAL5, SOUX, TBP, TYROBP, VPS13A, XPA, XPR1, XK*
- Automutilação: *HPRT1, SLC6A8, VPS13A*
- Tremor: *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 (Filipinas), TRAPCC11, VPS13C*

Manifestações cutâneas

- Alopecia: *DCAF17*
- Anomalias cutâneas: *ADA2, ATP7A, ARX, ATM, CERC1, ERRC2, ERRC6, GJB2, KCNQ2, MECP2, MRE11, PANK2, PDGFB, PDGFRB, SCN2A, SETX, SLC2A1, ST3GAL5, SUOX, TRAPPC11, XPA, XPR1*
- Sensibilidade à luz solar: *ERRC2, ERCC6, SCN2A, XPA*

Coreia genética ⁴

¹ História e exame físico

Anomalias oculares

- Cataratas: *CTDP1, ERCC2, ERCC6, FBXL4, FTL, POLG, OPA3, TRAPPC11, VPS13A, XPA*
- Ectopia lentis: *SOUX*
- Anomalias do movimento ocular, incluindo 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 ótica: *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*
- Anéis de Kayser-Fleischer: *ATP7B*

Outros

- Anemia: *ADA2, ATP7B, CP, HPRT1, MUT, OPA3*
- Quistos ósseos *PDGFRB, TREM2, TYROBP*
- Cardiomiopatia/insuficiência cardíaca congestiva: *ADCY5, FBXL4, HSD17B10, MUT, POLG, VPS13A, XK*
- Características dismórficas: *ARX, ATP7A, DCAF17, ERRC2, ERCC6, HCFC1, NKX2-1, PDHA1, PIGN, SLC6A8, ST3GAL5, SOUX, XPA*
- Deficiência auditiva: *AARS, ATP1A2, ATP1A3, DCAF17, ERRC2, ERCC6, GJB2, HSD17B10, PLA2G6, POLG, PRRT2, TRAPCC11, XPA*
- Hipogonadismo: *ATM, DCAF17, ERCC2, ERRC6, POLG, XPA*
- Hipospádias: *ARX, FBXL4, HCFC1, MECP2, PIGN*

SANGUE

- Acantocitose: *PANK2, VPS13A, XK*
- Deficiência de imunoglobulina: *ADA2, ATM, ERRC2*,
- Linfopenia *ATM*
- Aumento da creatinquinase: *FBXL4, MICU1, PLA2G6, POLG, SETX, TRAPPC11, VPS13A, XK*
- Aumento das transaminases: *ADA2, ATM, ATP7B, FBXL4, POLG, TRAPPC11, VPS13A, XK*
- Aumento da alfa-fetoproteína: *ATM, SETX*
- Acidemia láctica: *DLAT, FBXL4, HSD17B10, HSPD1, MUT, NADK2, PNPT1, PDHA1, POLG*
- Hiperamonemia: *FBXL4, MUT*
- Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) baixo: *DCAF17*
- Hipotireoidismo: *CP, DCAF17, NKX2-1*
- Hipoalbuminemia: *APT X*
- Hiperuricemia: *HPRT1*
- Redução da homocisteína total: *SUOX*
- Aumento da homocisteína total: *HCFC1*
- *CP*: ceruloplasmina sérica não detetável, concentração de cobre sérico <10 µg/dL, concentração de ferro sérico < 45 µg/dL, concentração de ferritina sérica de 850-4000 ng/mL e a atividade plasmática da ceruloplasmina ferroxidase não é detetável.
- *ATP7A*: cobre baixo 0-55 µg/dL e ceruloplasmina baixa 10-160 mg/L
- *ATP7B*: ceruloplasmina sérica < 20 mg/dl,
- *NDK2*: C10:2-carnitina plasmática elevada, hiperlisinemia
- Hiperfenilalaninemia: *PTS, QDPR*
- Redução da taxa de sedimentação de eritrócitos: *VPS13A* e *XK*

QCA

- *Aumento do lactato*: *DLAT, FBXL4, HSPD1, NDK2, PDHA1, PNPT1, POLG*
- *DDC*: perfil normal de pterinas no LCR, redução de HVA, 5-HIAA e MHPG, aumento de OMD e levodopa
- *GCH1*: pterinas no LCR normais ou reduzidas, Phe normal, HVA e 5-HIAA normais ou reduzidos
- *HCFC1*: aumento da glicina e do ácido metilmalónico
- *NDK2*: lisina elevada
- *PTS*: aumento da Phe, aumento da neopterinina, diminuição da biopterina, HVA e 5-HIAA
- *QDPR*: aumento de Phe, neopterinina normal, aumento de biopterina, diminuição de HVA, 5-HIAA e folato
- *SLC6A3*: HVA aumentado, 5-HIAA normal, rácio HVA:5-HIAA >4,0, pterinas CSF normais
- *SPR*: HVA e 5-HIAA baixos e níveis elevados de biopterina e di-hidrobiopterina com presença de sepiapterina
- *VPS13A* e *XK*: aumento do nível de NFL

URINA

- *ATP7B*: 24-h urine Cu > 40 mcg
- *GCSH*: aumento do ácido 3-hidroxi glutárico e do ácido glutárico
- *HCFC1, HSPD1, MUT*: aumento do ácido metilmalónico urinário
- *HPRT1*: Rácio urato/creatinina > 2,0
- *HSD17B10*: elevação do 2-metil-3-hidroxi butirato e da tiglicina
- *NDK2*: lisina elevada
- *OPA3*: Aumento da excreção urinária de 3-metilglutaconato e ácido 3-metilglutárico.
- *SLC6A8* Homens: Guanidinoacetato normal, creatina normal a elevada e rácio creatina/creatinina elevado
Mulheres Guanidinoacetato normal Creatina normal a elevada Razão creatina/creatinina normal a ligeiramente elevada
- *SUOX*: Sulfito urinário identificado num teste de despistagem com vareta. Tiosulfato e S-sulfocisteína urinários elevados e sulfato orgânico urinário baixo.

Coréia genética ⁴

³ MRI

Anomalias dos gânglios basais

Deposição de ferro: *CP, DCAF17, FTL, PANK2, PL2G6*

Atrofia do caudado: *HPRT1, HTT, TREM2, TYROBP, VPS13A, XK*

Globus pallidus hipoplásico *NKX2-1*

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

Calcificação

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

Anomalias da substância branca

Hipomielinização/mielinização deficiente - *AARS, ARX, ATP7A, CTD1P1, DDC, FBXL4, FOXG1, GNAO1, HCFC1, SCN2A, PLP1, PNPT1, PTS*

Leucoencefalopatia / Gliose periventricular inespecífica - ARSA, ATM, CTD1P1, DCAF17, DDC, FBXL4, GJB2, HSPD1, NADK2, POLG, PTS, QDPR, SCN2A, SLC6A8, ST3GAL5, TREM2, TYROBP

Espectroscopia MR

Pico de lactato - *DLAT, FBXL4, HSD17B10, PNPT1, PDHA1, POLG*

Deficiência de creatina cerebral - *SLC6A8*

Níveis anormais de N-acetil aspartato (NAA) na substância branca - *PLP1, MECP2, HSPD1*

Citrato, glicina e creatina *AARS* elevados

Normal

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

Outros

Quistos aracnóides: *FBXL4*

Atrofia cerebral: *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 cerebelar: *APT1, ATM, ATXN1, ATXN7, CTD1P1, ERRC6, HTT, MECP2, MRE11, OPA3, PIGN, PLA2G6, POLG, SCN2A, SCN8A, SETX, TBP, VPS13A*

Encefalopatia hipóxico-isquêmica do tipo, incluindo leucomalácia cística: *SOUX*

Lesões isquêmicas: *CERC1, FBXL4*

Malformação do desenvolvimento cortical: *ARX*

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

Quistos de Sella turca *NKX2-1*

Atrofia da medula espinal - *CTD1P1*

Corpo caloso fino - *ARX, AARS, CTD1P1, FBXL4, FOXG1, GJB2, GNAO1, KCNQ2, MECP2, SCN8A, TYROBP*

Tortuosidade vascular - *ATP7A*

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

Agradecemos quaisquer comentários ou correcções sobre este algoritmo.

Contactar: jortigoza@sjdhospitalbarcelona.org

Dr. Juan Dario Ortigoza-Escobar - Unidade de Distúrbios do Movimento,
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Espanha



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



Network
Neurological Diseases
(ERN-RND)

Coordinator
Universitätsklinikum
Tübingen — Deutschland

Co-funded by the European Union

