

DIAGRAMMI DI FLUSSO DIAGNOSTICI PER LE LEUCODISTROFIE

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.

LA RETE DI RIFERIMENTO EUROPEA 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 condivisione e la diffusione delle conoscenze sulle RND e (iii) l'implementazione dell'ehealth 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 patologie trattate possono essere reperibile sul sito web della rete www.ern-rnd.eu.

Raccomandazione per l'uso clinico:

La Rete di Riferimento Europea per le Malattie Neurologiche Rare ha sviluppato i Diagrammi di Flusso Diagnostici per le Leucodistrofie per aiutare a guidare la diagnosi dei pazienti affetti da leucodistrofia. La rete di riferimento raccomanda l'uso di questi diagrammi di flusso diagnostici.

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 dei diagrammi di flusso diagnostici per la distonia è stato effettuato dal gruppo di malattie per le leucodistrofie dell'ERN-RND.

Gruppo di malattie per le leucodistrofie:

Coordinatori del gruppo malattia:

Ingeborg Krägeloh-Mann¹; Odile Boespflug-Tanguy²

Membri del gruppo malattia:

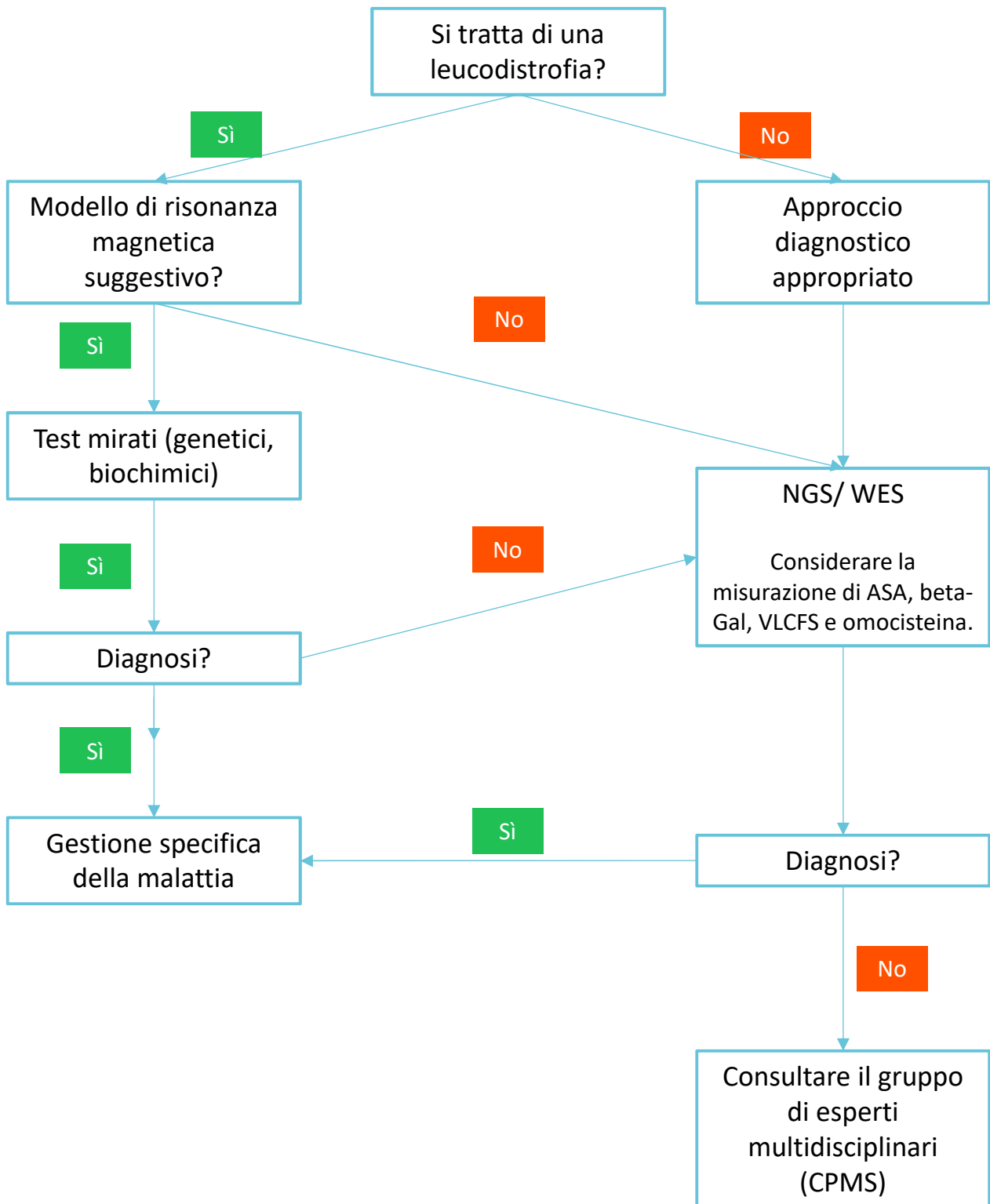
Patrick Aubourg²; Segolene Ayme²; Enrico Bertini³; Tom de Koning⁴; Maria Teresa Dotti⁵; Antonio Federico⁵; Samuel Gröschel¹; Zoltan Grosz⁶; Thomas Klopstock⁷; Ettore Salsano⁸; Ludger Schöls¹, Caroline Sevin²; Davide Tonduti⁸; Marjo van der Knaap⁹; Nicole Wolf⁹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Germany; ²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert-Debré, France: Reference centre for Leukodystrophies; ³Pediatric hospital Bambino Gesù, Rome, Italy; ⁴University Medical Center Groningen, Netherlands; ⁵AOU Siena, Italy; ⁶Semmelweis University, Hungary; ⁷Klinikum der Universität München, Germany; ⁸Foundation IRCCS neurological institute Carlo Besta – Milan, Italy; ⁹VU University Medical Center Amsterdam, Netherlands.

Processo di sviluppo dei diagrammi di flusso:

- Sviluppo di diagrammi di flusso - giugno 2017- giugno 2018
- Discussione/revisione nel gruppo di malattia ERN-RND durante l'incontro annuale ERN-RND 2018 - 08/06/2018
- Consenso sul documento da parte dell'intero gruppo malattia - 02/10/2018

Diagramma di flusso diagnostico per le leucodistrofie



Guida al riconoscimento dei pattern nelle leucodistrofie (adattato da Schiffmann e van der Knaap 2009)

T_2 - iperintensità e T_1 ipointensità prominenti rispetto alle strutture della materia grigia.
Patologie diverse dall'ipomielinizzazione (demielinizzazione e altre)

Può essere CONFLUENTE

| Cerebrale diffuso | Predominanza periventricolare | Predominanza sottocorticale | Grandi lesioni asimmetriche | Cerebello + Peduncoli Cerebellari Medi Predominanza o Prominenza | Gambo cerebrale Prevalenza o Prominenza | Predominanza frontale | Predominanza parieto-occipitale | Predominanza temporale |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>MLC</p> <p>Disturbo legato all'eIF-2B</p> <p>Carenza di laminina alfa-2</p> <p>Alcuni difetti mitocondriali</p> <p>Errori congeniti del metabolismo, tra cui:</p> <p>Carenza del cofattore molibdeno, Aciduria glutarica II, Carenza di diidropterina riduttasi, Disturbi degli aminoacidi a catena ramificata, Omocistinuria</p> <p>Disturbi perossisomiali ad insorgenza precoce</p> <p>Stadio finale di tutte le malattie progressive della sostanza bianca</p> | <p>Leucodistrofia metacromatica*</p> <p>Malattia di Krabbe*</p> <p>LBSL*</p> <p>*spara le fibre arcuate</p> <p>APBD</p> <p>ODDD</p> <p>Errori congeniti del metabolismo, tra cui:</p> <p>Fenilketonuria, Disturbi correlati a FA2H, Deficit di adenilosuccinato liasi, Aciduria glutarica di tipo II, Mannosidiosi</p> <p>Disturbi neurodegenerati vi ad insorgenza tardiva, tra cui:</p> <p>Ceroid-lipofuscinosi neuronale, Niemann Pick C (NB: spesso atrofia cerebrale precoce)</p> <p>Disturbi acquisiti, tra cui:</p> <p>Leucomalacia periventricolare, encefalopatia HIV-correlata</p> | <p>Aciduria L2-idrossiglutarica</p> <p>Malattia di Canavan</p> <p>Sindrome di Kearns-Sayre</p> <p>Acidemia propionica</p> <p>Difetti del ciclo dell'urea</p> <p>Carenza di ribosio-5-fosfato isomerasi</p> <p>LTBL</p> | <p>HDLS</p> <p>Aciduria L2-idrossiglutarica</p> <p>CRMCC</p> <p>Malattie mitocondriali</p> <p>La maggior parte dei disturbi infettivi e infiammatori</p> <p>Errori innati del metabolismo (ad es. disturbi del ciclo dell'urea)</p> | <p>CTX</p> <p>Disturbi perossisomiali</p> <p>Malattia di Alexander</p> <p>LBSL</p> <p>ADLD</p> <p>Istiocitosi</p> <p>Malattia delle urine da scioppo d'acero in fase iniziale</p> <p>Premutazione della sindrome dell'X fragile</p> <p>Tossicità di eroina e cocaina</p> <p>Disturbi correlati a FA2H (atrofia)</p> <p>Leucoencefalopatie mitocondriali</p> | <p>LBSL</p> <p>LTBL</p> <p>HBSL</p> <p>ADLD</p> <p>Disturbi perossisomiali</p> <p>APBD</p> <p>Malattia di Wilson</p> <p>Malattia di Alexander</p> <p>Sindrome di Leigh</p> <p>DRPLA</p> <p>Leucoencefalopatie mitocondriali</p> | <p>Malattia di Alexander</p> <p>Leucodistrofia metacromatica</p> <p>Variante frontale di X-ALD</p> <p>HDLS</p> <p>Sindrome di Aicardi-Goutières</p> <p>Carenza di laminina alfa-2</p> | <p>Malattia di Krabbe</p> <p>X-ALD</p> <p>Disturbi perossisomiali ad insorgenza precoce</p> <p>Ipoglicemia neonatale</p> <p>APBD</p> | <p>Malattia di Menkes</p> <p>Encefalite da herpes simplex</p> <p>Sindrome di Aicardi-Goutières</p> <p>CMV congenito</p> <p>Carenza di RNase T2</p> |

Oppure può essere MULTIFOCALE

| Progressivo (può evolvere verso la confluenza) | Statico | Spazi perivascolari evidenti |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>HDLS</p> <p>APBD</p> <p>Aciduria L2-idrossiglutarica</p> <p>LBSL HBSL</p> <p>Disturbi del ciclo dell'urea</p> <p>Deficit di HMG-CoA liasi</p> <p>Istiocitosi</p> <p>Incontinenza pigmenti</p> <p>Vasculopatie (CADASIL, CARASIL, Fabry, sindrome di Susac, arteriosclerosi, vasculite)</p> <p>Sclerosi multipla</p> <p>Neuromielite ottica</p> <p>Encefalomielite acuta disseminata</p> <p>Leucoencefalopatia multifocale progressiva</p> <p>Malattie mitocondriali</p> <p>Panencefalite sclerosante subacuta</p> | <p>Sindrome del 18q in meno</p> <p>Sindrome di Sjogren Larsson</p> <p>Leucoencefalopatia da deficit di RNase T2</p> <p>CMV congenito</p> | <p>Mucopolisaccaridiosi</p> <p>Anomalie cromosomiche o mosaicismo genetico</p> <p>Sindrome di Lowe</p> <p>Disturbi associati a PTEN</p> <p>Istiocitosi</p> <p>Disturbi degli aminoacidi a catena ramificata</p> |

Leggenda

APBD: Malattia del corpo poliglucosico dell'adulto
 ADLD: leucodistrofia autosomica dominante con sintomi autonomici
 CRMCC: microangiopatia cerebrotretinica con calcificazioni e cisti
 CTX: Xantomatosi Cerebrotendinea
 DRPLA: atrofia dentatorubro-pallidolusiana
 Disturbi *legati a EIF2B*: Malattia della materia bianca scomparsa o CACH
 HDLS: Leucoencefalopatia diffusa ereditaria con sferoidi/ Leucodistrofia neuroassonale con sferoidi
 HBSL: ipomielinizzazione con interessamento del tronco cerebrale, del midollo spinale e delle gambe.
 LTBL: Leucoencefalopatia con coinvolgimento del talamo e del tronco encefalico e lattato elevato.
 LBSL: Leucoencefalopatia con coinvolgimento del tronco encefalico e del midollo spinale ed elevazione del lattato.
 MLC: leucodistrofia megalencefalica con cisti sottocorticali
 ODDD: displasia oculodentodigitale
 X-ALS: Adrenoleucodistrofia legata all'X

Tra le differenze rispetto al diagramma di flusso diagnostico originale di Schiffmann et al:

| Diagramma di flusso ERN-RND | Diagramma di flusso Schiffmann, van der Knaap |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| può essere "confluente" o "può essere" multifocale | Confluente o multifocale |
| Può essere confluente: grandi lesioni asimmetriche | NA |
| Può essere confluente: predominanza temporale | NA |
| "può essere multifocale", 3 sottocategorie: spazi perivascolari progressivi, statici e prominenti | Multifocale, senza sottocategorie |
| NA | Ipomielinizzazione: coinvolgimento tipico del PNS o assenza di coinvolgimento tipico del PNS. |

RIFERIMENTI

Schiffmann R, van der Knaap MS (2009) An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders, *Neurology* 72(8): 750-759.

ABBREVIAZIONI:

ADP6: malattia del corpo poliglucosico dell'adulto

ADLD: leucodistrofia autosomica dominante con sintomi autonomici

CRMCC: microangiopatia cerebrotinica con calcificazioni e cisti

CTX: xantomatosi cerebrotendinea

DRPLA: atrofia dentatorubropallidoluysiana

Disturbo correlato a EIF2B: malattia della materia bianca scomparsa o CACH

HDLS: leucoencefalopatia diffusa ereditaria con sferoidi

HBSL: ipomielinizzazione con coinvolgimento del tronco encefalico e del midollo spinale e spasticità degli arti.

LTBL: leucoencefalopatia con interessamento del talamo e del tronco encefalico e lattato alto

LBSL: leucoencefalopatia con coinvolgimento del tronco encefalico e del midollo spinale ed elevazione del lattato.

MLC: Leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali

ODDD: displasia oculodentigitale

X-ALD: adrenoleucodistrofia x-linked



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

Co-funded by the European Union

