

# DIAGNOSTIC FLOWCHARTS FOR LEUKODYSTROPHIES

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS  
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

**Share. Care. Cure.**



## Descargo de responsabilidad:

"El apoyo de la Comisión Europea a la elaboración de esta publicación no constituye la aprobación de su contenido, que refleja únicamente las opiniones de sus autores, y la Comisión no se hace responsable del uso que pueda hacerse de la información aquí difundida."

Encontrará más información sobre la Unión Europea en Internet (<http://europa.eu>).

Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2019

© Unión Europea, 2019

Reproducción autorizada, con indicación de la fuente.

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

ERN-RND es una red de referencia europea establecida y aprobada por la Unión Europea. ERN-RND es una infraestructura de atención médica que se enfoca en enfermedades neurológicas raras. Los tres pilares principales de 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-health para permitir que el conocimiento viaje en lugar de pacientes y familias.

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 ERN-RND:

- Ataxias y paraplejías espásticas hereditarias
- Parkinsonismo atípico y enfermedad de Parkinson genética
- Distonía, trastorno paroxístico y neurodegeneración con acumulación 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).

### **Recomendación de uso clínico:**

**La Red Europea de Referencia para Enfermedades Neurológicas Raras ha desarrollado los Diagnostic Flowcharts for Leukodystrophies para ayudar a orientar el diagnóstico de los pacientes con leucodistrofias. La Red de Referencia recomienda el uso de estos Diagnostic Flowcharts.**

## EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

Las guías de práctica clínica, buenas prácticas, revisiones sistemáticas y demás indicaciones orientativas publicadas, avaladas o confirmadas valorativamente por ERN-RND consisten en evaluaciones de informaciones científicas y clínicas actuales que se ofrecen como material instructivo.

Las informaciones 1) acaso no abarquen todos los tratamientos y terapias apropiados y tampoco deben considerarse como constatación firme de la norma actual relativa a los cuidados; 2) no se actualizan constantemente y es posible que tampoco reflejen el estado actual de conocimientos (desde la redacción de estas informaciones, su publicación y lectura, es posible que hayan surgido nuevas informaciones); 3) se refieren solo a las cuestiones expresamente indicadas; 4) no prescriben ninguna medida sanitaria específica; 5) no sustituyen el discernimiento independiente y profesional del médico, ya que dichas informaciones no tienen en cuenta las diferencias individuales entre los pacientes. En cualquier caso, el médico debe adaptar al paciente individualmente el modo de proceder elegido. El uso de las informaciones es voluntario. ERN-RND proporciona las informaciones partiendo de la situación actual y no ofrece ninguna garantía expresa ni tácita respecto de ellas. ERN-RND rechaza expresamente cualquier responsabilidad en relación con la aptitud para el uso y la idoneidad para un empleo o fin específicos. ERN-RND no se responsabiliza de ningún daño personal ni material resultante del empleo de estas informaciones o en relación con ellas ni de ningún error u omisión.

## MÉTODOS

El desarrollo de los Diagnostic Flowcharts para Distonía fue realizado por el grupo de Enfermedades para Leucodistrofias de ERN-RND.

Grupo de Expertos en Leucodistrofias:

**Coordinadores del grupo de expertos:**

Ingeborg Krägeloh-Mann<sup>1</sup>; Odile Boespflug-Tanguy<sup>2</sup>

**Miembros del grupo de expertos:**

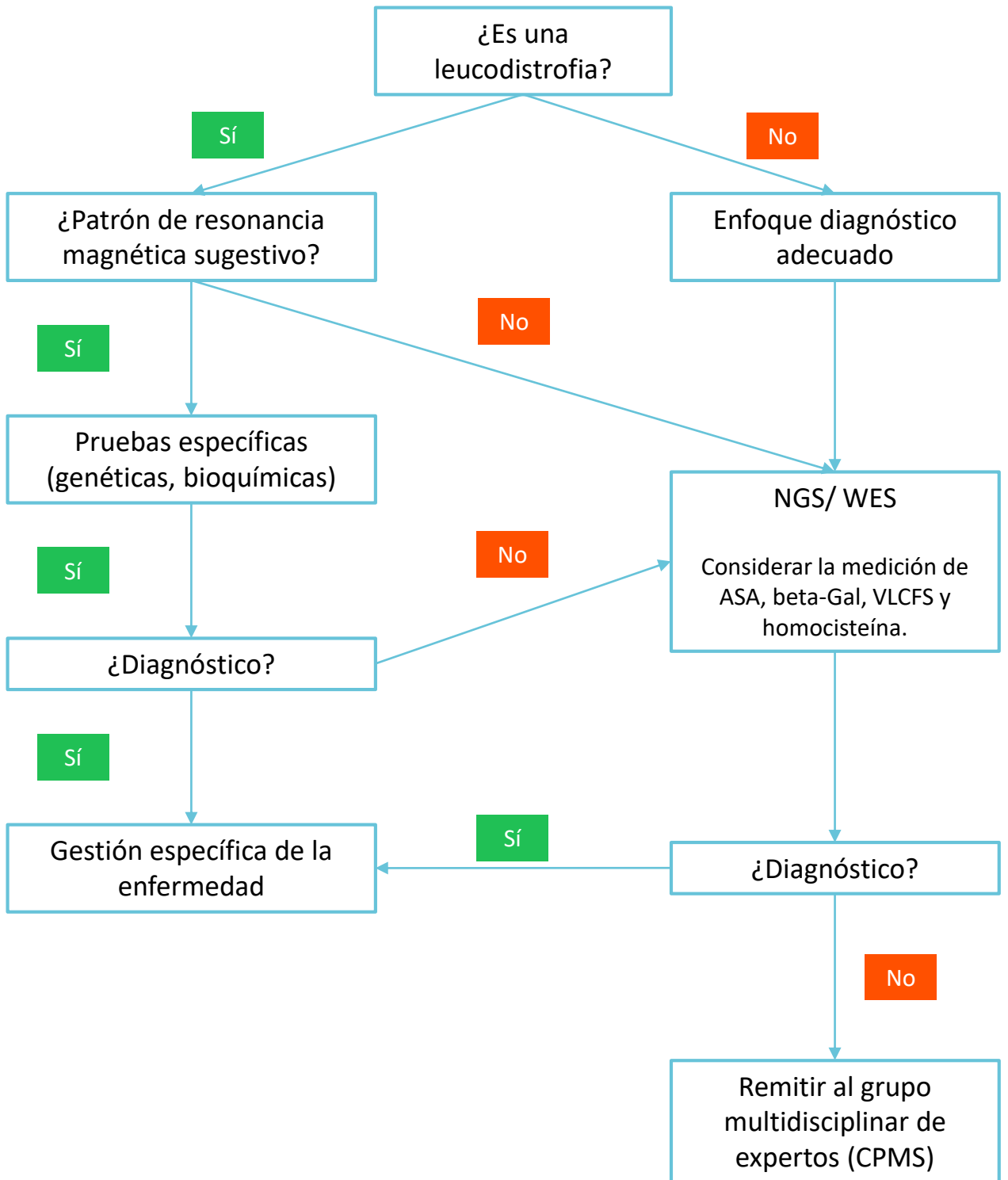
Patrick Aubourg<sup>2</sup>; Segolene Ayme<sup>2</sup>; Enrico Bertini<sup>3</sup>; Tom de Koning<sup>4</sup>; Maria Teresa Dotti<sup>5</sup>; Antonio Federico<sup>5</sup>; Samuel Gröschel<sup>1</sup>; Zoltan Grosz<sup>6</sup>; Thomas Klopstock<sup>7</sup>; Ettore Salsano<sup>8</sup>; Ludger Schöls<sup>1</sup>, Caroline Sevin<sup>2</sup>; Davide Tonduti<sup>8</sup>; Marjo van der Knaap<sup>9</sup>; Nicole Wolf<sup>9</sup>

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

Proceso de desarrollo de organigramas:

- Elaboración de organigramas - junio 2017- junio 2018
- Discusión/Revisión en el grupo de enfermedades ERN-RND durante la reunión anual de ERN-RND 2018 - 08/06/2018
- Consentimiento sobre el documento por parte de todo el grupo de enfermedades - 02/10/2018

## Diagrama de diagnóstico de las leucodistrofias



# Guía para el reconocimiento de patrones en las leucodistrofias

(adaptado de Schiffmann y van der Knaap 2009)

Prominente T<sub>2</sub> -hiperintensidad y prominente T<sub>1</sub> -hipointensidad relativa a estructuras de materia gris  
**Patologías distintas de la hipomielinización (desmielinización y otras)**

Puede ser CONFLUENTE

Cerebral difusa	Predominio periventricular	Predominio subcortical	Grandes lesiones asimétricas	Cerebelo + Pedúnculos cerebelosos medios Predominio o prominencia	Predominio o prominencia del tronco encefálico	Predominio frontal	Predominio parieto-occipital	Predominio temporal
<p>MLC</p> <p>Trastorno relacionado con eIF-2B</p> <p>Deficiencia de laminina alfa-2</p> <p>Algunos defectos mitocondriales</p> <p>Errores congénitos del metabolismo, incluidos:</p> <p>Deficiencia de cofactor de molibdeno, Aciduria glutárica II, Deficiencia de dihidropterina reductasa, Trastornos de aminoácidos de cadena ramificada, Homocistinuria</p> <p>Trastornos peroxisomales de aparición precoz</p> <p>Etapas finales de todas las enfermedades progresivas de la sustancia blanca</p>	<p>Leucodistrofia metacromática*.</p> <p>Enfermedad de Krabbe*.</p> <p>LBSL*</p> <p>*esparce fibras arqueadas</p> <p>APBD</p> <p>ODDD</p> <p>Errores congénitos del metabolismo, incluidos:</p> <p>Fenilcetonuria, Trastornos relacionados con FA2H, Deficiencia de adenilosuccinato liasa, Aciduria glutárica tipo II, Mannotosidosis</p> <p>Trastornos neurodegenerativos de aparición tardía, entre ellos:</p> <p>Lipofuscinosis ceroides neuronal, Niemann Pick C (NB: a menudo atrofia cerebral precoz)</p> <p>Trastornos adquiridos, entre ellos:</p> <p>Leucomalacia periventricular, encefalopatía relacionada con el VIH</p>	<p>aciduria L2-hidroxiglútrica</p> <p>Enfermedad de Canavan</p> <p>Síndrome de Kearns-Sayre</p> <p>Acidemia propiónica</p> <p>Defectos del ciclo de la urea</p> <p>Deficiencia de ribosa-5-fosfato isomerasa</p> <p>LTBL</p>	<p>HDLs</p> <p>aciduria L2-hidroxiglútrica</p> <p>CRMCC</p> <p>Enfermedades mitocondriales</p> <p>La mayoría de los trastornos infecciosos e inflamatorios</p> <p>Errores congénitos del metabolismo (por ejemplo, trastornos del ciclo de la urea)</p>	<p>CTX</p> <p>Trastornos peroxisomales</p> <p>Enfermedad de Alexander</p> <p>LBSL</p> <p>ADLD</p> <p>Histiocitosis</p> <p>Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce de aparición precoz</p> <p>Premutación síndrome X frágil</p> <p>Toxicidad de la heroína y la cocaína</p> <p>Trastornos relacionados con la FA2H (atrofia)</p> <p>Leucoencefalopatías mitocondriales</p>	<p>LBSL</p> <p>LTBL</p> <p>HBSL</p> <p>ADLD</p> <p>Trastornos peroxisomales</p> <p>APBD</p> <p>Enfermedad de Wilson</p> <p>Enfermedad de Alexander</p> <p>Síndrome de Leigh</p> <p>DRPLA</p> <p>Leucoencefalopatías mitocondriales</p>	<p>Enfermedad de Alexander</p> <p>Leucodistrofia metacromática</p> <p>Variante frontal de la ALD-X</p> <p>HDLs</p> <p>Síndrome de Aicardi-Goutières</p> <p>Deficiencia de laminina alfa-2</p>	<p>Enfermedad de Krabbe</p> <p>X-ALD</p> <p>Trastornos peroxisomales de aparición precoz</p> <p>Hipoglucemia neonatal</p> <p>APBD</p>	<p>Enfermedad de Menkes</p> <p>Encefalitis por herpes simple</p> <p>Síndrome de Aicardi-Goutières</p> <p>CMV congénito</p> <p>Deficiencia de ARNasa T2</p>

O puede ser MULTIFOCAL

Progresivo (puede evolucionar a confluencia)	Estática	Espacios perivasculars prominentes
<p>HDLs</p> <p>APBD</p> <p>aciduria L2-hidroxiglútrica</p> <p>LBSL HBSL</p> <p>Trastornos del ciclo de la urea</p> <p>Deficiencia de HMG- CoA liasa</p> <p>Histiocitosis</p> <p>Incontinencia pigmentaria</p> <p>Vasculopatías (CADASIL; CARASIL; Fabry, síndrome de Susac, arterioloesclerosis, vasculitis)</p> <p>Esclerosis múltiple</p> <p>Neuromielitis óptica</p> <p>Encefalomielitis aguda diseminada</p> <p>Leucoencefalopatía multifocal progresiva</p> <p>Enfermedades mitocondriales</p> <p>Panencefalitis esclerosante subaguda</p>	<p>Síndrome 18q menos</p> <p>Síndrome de Sjogren Larsson</p> <p>Leucoencefalopatía por deficiencia de ARNasa T2</p> <p>CMV congénito</p>	<p>Mucopolisacaridosis</p> <p>Anomalías cromosómicas o mosaicismo genético</p> <p>Síndrome de Lowe</p> <p>Trastornos asociados a PTEN</p> <p>Histiocitosis</p> <p>Trastornos de los aminoácidos de cadena ramificada</p>

**Legenda**

APDB: Enfermedad del cuerpo poliglicosano del adulto  
 ADLD: Leucodistrofia autosómica dominante con síntomas autonómicos  
 CRMCC: microangiopatía cerebro-retiniana con calcificaciones y quistes  
 CTX: Xantomatosis Cerebrotendinosa  
 DRPLA: Atrofia dentatorubro-pallidolusiana  
 Trastornos relacionados con EIF2B: Enfermedad de la sustancia blanca evanescente o CACH  
 HDLs: Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides/ Leucodistrofia neuroaxonal con esferoides  
 HBSL: Hipomielinización con afectación del tronco encefálico, la médula espinal y las piernas  
 LTBL: Leucoencefalopatía con afectación talámica y del tronco cerebral y lactato elevado.  
 LBSL: Leucoencefalopatía con afectación del tronco cerebral y la médula espinal y elevación del lactato.  
 MLC: Leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales  
 ODDD: Displasia oculodentodigital  
 X-ALS: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

**Algunas de las diferencias con el diagrama de flujo de diagnóstico original de Schiffmann et al. son las siguientes:**

<b>Diagrama de flujo ERN-RND</b>	<b>Diagrama de flujo Schiffmann, van der Knaap</b>
"puede ser" confluyente o "puede ser" multifocal	Confluyente o multifocal
Puede ser confluyente: grandes lesiones asimétricas	NA
Puede ser confluyente: predominio temporal	NA
"puede ser multifocal", 3 subcategorías: espacios perivasculares progresivos, estáticos y prominentes	Multifocal, sin subcategorías
NA	Hipomielinización: afectación típica del SNP o ausencia de afectación típica del SNP.

## **REFERENCIAS**

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

## ABREVIATURAS:

ADP6: enfermedad de los cuerpos poliglucosados del adulto

ADLD: leucodistrofia autosómica dominante con síntomas autonómicos

CRMCC: microangiopatía cerebrorretiniana con calcificaciones y quistes

CTX: xantomatosis cerebrotendinosa

DRPLA: atrofia dentatorubropallidoluysiana

Trastorno relacionado con EIF2B: enfermedad de la sustancia blanca evanescente o CACH

HDLS: leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides

HBSL: hipomielinización con afectación del tronco encefálico y la médula espinal y espasticidad en las piernas.

LTBL: leucoencefalopatía con afectación del tálamo y del tronco encefálico y lactato elevado.

LBSL: leucoencefalopatía con afectación del tronco encefálico y de la médula espinal y elevación del lactato.

MLC: Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales

ODDD: displasia oculodentodigital

X-ALD: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X





# 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

