

# FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO PARA LEUCODISTROFIAS

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

### **Recomendação para uso clínico:**

***A Rede Europeia de Referência para as Doenças Neurológicas Raras desenvolveu os Fluxogramas de Diagnóstico para as Leucodistrofias para ajudar a orientar o diagnóstico dos doentes com Leucodistrofia. A Rede de Referência recomenda a utilização destes Fluxogramas 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 dos Fluxogramas de Diagnóstico para a Distonia foi efetuado pelo Grupo de Doenças para Leucodistrofias da ERN-RND.

Grupo de doenças para Leucodistrofias:

**Coordenadores de grupos de doenças:**

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

**Membros do grupo de doenças:**

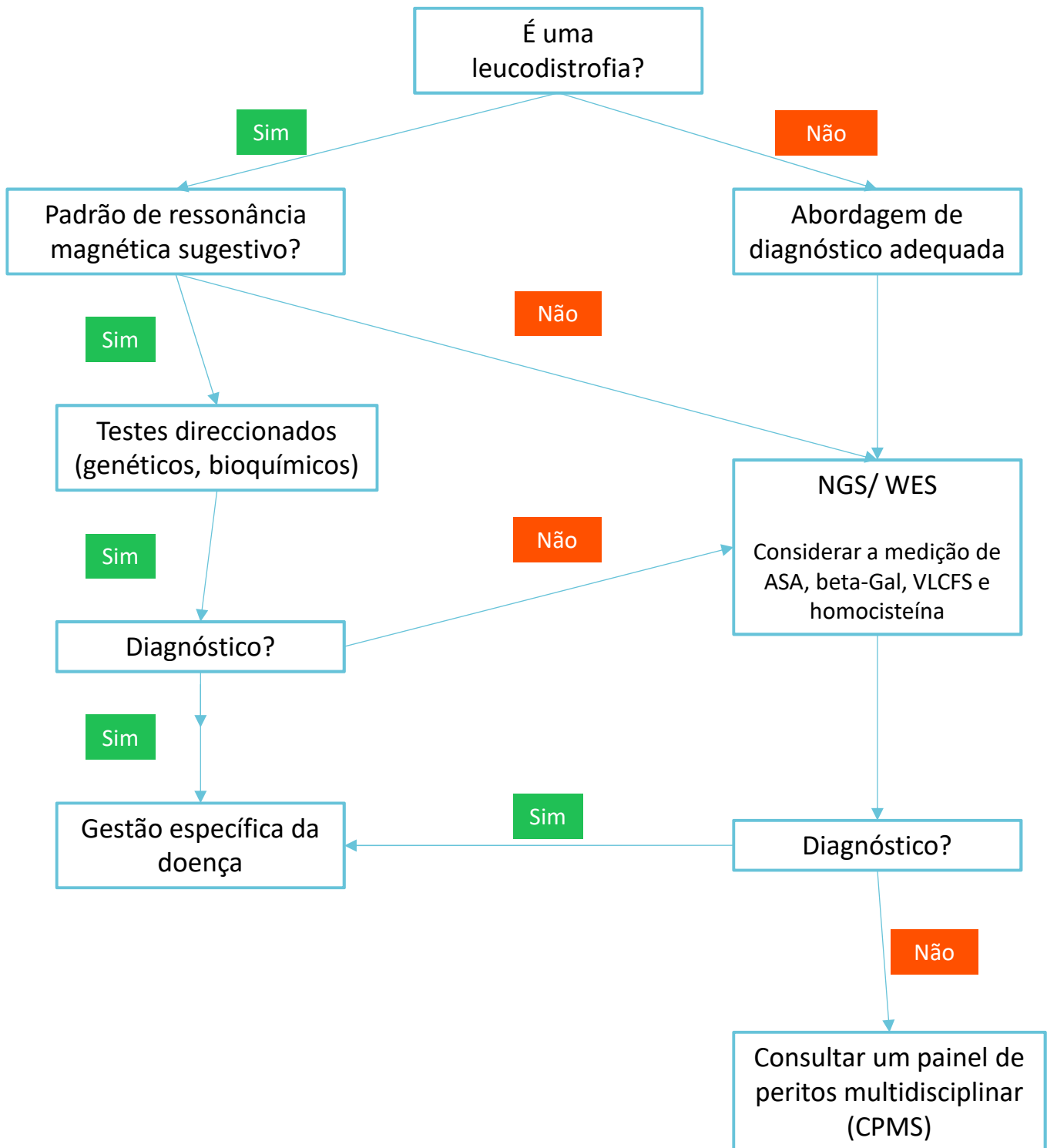
Patrick Aubourg<sup>2</sup>; Segolene Ayme<sup>2</sup>; Enrico Bertini<sup>3</sup>; Tom de Koning<sup>4</sup>; Maria Teresa Dotti<sup>5</sup>; Antonio Federico<sup>5</sup>; Samuel Gröschel<sup>1</sup>; Zoltan Grosz<sup>6</sup>; Thomas Klopstock<sup>7</sup>; Ettore Salsano<sup>8</sup>; Ludger Schöls<sup>1</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, Alemanha; <sup>2</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert-Debré, França; Centro de referência para as leucodistrofias; <sup>3</sup>Pediatric hospital Bambino Gesù, Roma, Itália; <sup>4</sup>University Medical Center Groningen, Países Baixos; <sup>5</sup>AOU Siena, Itália; <sup>6</sup>Semmelweis University, Hungria; <sup>7</sup>Klinikum der Universität München, Alemanha; <sup>8</sup>Foundation IRCCS neurological institute Carlo Besta - Milan, Itália; <sup>9</sup>VU University Medical Center Amsterdam, Países Baixos.

Processo de desenvolvimento de fluxogramas:

- Elaboração de fluxogramas - junho de 2017 - junho de 2018
- Discussão/Revisão no grupo de doenças ERN-RND durante a reunião anual ERN-RND 2018 - 08/06/2018
- Consentimento sobre o documento por todo o grupo de doenças - 02/10/2018

## Fluxograma de diagnóstico para Leucodistrofias



# Um guia para reconhecimento de padrões nas leucodistrofias (adaptado de Schiffmann e van der Knaap 2009)

T<sub>2</sub> -hiperintensidade proeminente e T<sub>1</sub> -hipointensidade proeminente em relação às estruturas da substância cinzenta  
**Patologias que não a hipomielinização (desmielinização e outras)**

Pode ser CONFLUENTE

Cerebral difuso	Predominância periventricular	Predominância subcortical	Lesões assimétricas de grandes dimensões	Cerebelo + Predominância ou Proeminência dos Pedúnculos Cerebelares Médios	Predominância ou Proeminência do Tronco Encefálico	Predominância frontal	Predominância parieto-occipital	Predominância temporal
<p>MLC perturbação relacionada com o eIF-2B</p> <p>Deficiência de laminina alfa-2</p> <p>Alguns defeitos mitocondriais</p> <p>Erros inatos do metabolismo, incluindo:</p> <p>Deficiência de cofator de molibdênio, acidúria glutárica II, deficiência de dihidropterina redutase, perturbações dos aminoácidos de cadeia ramificada, homocistinúria</p> <p>Doenças peroxissomais de início precoce</p> <p>Fase final de todas as doenças progressivas da substância branca</p>	<p>Leucodistrofia metacromática*</p> <p>Doença de Krabbe*</p> <p>LBSL*</p> <p>*fibras arqueadas suplentes</p> <p>APBD</p> <p>ODDD</p> <p>Erros inatos do metabolismo, incluindo:</p> <p>Fenilcetonúria, Doenças relacionadas com a FA2H, Deficiência de adenilossuccinat o liase, Acidúria glutárica tipo II, Manosidose</p> <p>Doenças neurodegenerativas de início tardio, incluindo:</p> <p>LipofuscinozeCerde neuronal, Niemann Pick tipo C (NB: frequentemente atrofia cerebral precoce)</p> <p>Doenças adquiridas incluindo:</p> <p>Leucomalácia periventricular, encefalopatia relacionada com o VIH</p>	<p>acidúria L2-hidroxi glutárica</p> <p>Doença de Canavan</p> <p>Síndrome de Kearns-Sayre</p> <p>Acidemia propiónica</p> <p>Defeitos do ciclo da ureia</p> <p>Deficiência de ribose-5-fosfato isomerase</p> <p>LTBL</p>	<p>HDLS</p> <p>acidúria L2-hidroxi glutárica</p> <p>CRMCC</p> <p>Doenças mitocondriais</p> <p>A maioria das doenças infecciosas e inflamatórias</p> <p>Erros inatos do metabolismo (por exemplo, perturbações do ciclo da ureia)</p>	<p>CTX</p> <p>Perturbações peroxissomais</p> <p>Doença de Alexander</p> <p>LBSL</p> <p>ADLD</p> <p>Histiocitose</p> <p>Maple syrup urine disease de início precoce</p> <p>Síndrome do X frágil com pré-mutação</p> <p>Toxicidade da heroína e da cocaína</p> <p>Doenças relacionadas com a FA2H (atrofia)</p> <p>Leucoencefalopias mitocondriais</p>	<p>LBSL</p> <p>LTBL</p> <p>HBSL</p> <p>ADLD</p> <p>Perturbações peroxissomais</p> <p>APBD</p> <p>Doença de Wilson</p> <p>Doença de Alexander</p> <p>Síndrome de Leigh</p> <p>DRPLA</p> <p>Leucoencefalopias mitocondriais</p>	<p>Doença de Alexander</p> <p>Leucodistrofia metacromática</p> <p>Variante frontal da X-ALD</p> <p>HDLS</p> <p>Síndrome de Aicardi-Goutières</p> <p>Deficiência de laminina alfa-2</p>	<p>Doença de Krabbe</p> <p>X-ALD</p> <p>Doenças peroxissomais de início precoce</p> <p>Hipoglicemia neonatal</p> <p>APBD</p>	<p>Doença de Menkes</p> <p>Encefalite por herpes simplex</p> <p>Síndrome de Aicardi-Goutières</p> <p>CMV congénito</p> <p>Deficiência de RNase T2</p>

Ou pode ser MULTIFOCAL

Progressiva (pode evoluir para confluência)	Estático	Espaços perivasculares proeminentes
<p>HDLS</p> <p>APBD</p> <p>acidúria L2-hidroxi glutárica</p> <p>LBSL HBSL</p> <p>Perturbações do ciclo da ureia</p> <p>Deficiência de HMG-CoA liase</p> <p>Histiocitose</p> <p>Incontinência pigmenti (ou Síndrome de Bloch-Sulzberger)</p> <p>Vasculopatias (CADASIL; CARASIL; Fabry, síndrome de Susac, arteriosclerose, vasculite)</p> <p>Esclerose múltipla</p> <p>Neurimielite ótica</p> <p>Encefalomielite aguda disseminada</p> <p>Leucoencefalopatia multifocal progressiva</p> <p>Doenças mitocondriais</p> <p>Panencefalite esclerosante subaguda</p>	<p>Síndrome 18q menos</p> <p>Síndrome de Sjogren Larsson</p> <p>Leucoencefalopatia por deficiência de RNase T2</p> <p>CMV congénito</p>	<p>Mucopolissacaridoses</p> <p>Anomalias cromossômicas ou mosaicismo genético</p> <p>Síndrome de Lowe</p> <p>Doenças associadas ao PTEN</p> <p>Histiocitose</p> <p>Perturbações dos aminoácidos de cadeia ramificada</p>

### Legenda

APDB: Doença dos corpos poliglicosanos do adulto  
 ADLD: Leucodistrofia autossômica dominante com sintomas autonómicos  
 CRMCC: Microangiopatia cerebro-retiniana com calcificações e quistos  
 CTX: Xantomatose cerebrotendinosa  
 DRPLA: Atrofia dentatorubro-palidoluisiana  
 Doenças relacionadas com o EIF2B: Doença da substância branca desaparecida ou CACH  
 HDLS: Leucoencefalopatia difusa hereditária com esferóides/ Leucodistrofia neuroaxonal com esferóides  
 HBSL: Hipomielinização com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinal e das pernas  
 LTBL: Leucoencefalopatia com envolvimento talâmico e do tronco cerebral e lactato elevado  
 LBSL: Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinal e elevação do lactato  
 MLC: Leucodistrofia megalencefálica com quistos subcorticais  
 ODDD: Displasia oculodentodigital  
 X-ALS: Adrenoleucodistrofia ligada ao X

**Algumas das diferenças em relação ao fluxograma de diagnóstico original de Schiffmann et al. são as seguintes:**

<b>Fluxograma ERN-RND</b>	<b>Fluxograma de Schiffmann, van der Knaap</b>
"pode ser" confluyente ou "pode ser" multifocal	Confluyente ou multifocal
Pode ser confluyente: grandes lesões assimétricas	NA
Pode ser confluyente: predominância temporal	NA
"pode ser multifocal", 3 subcategorias: espaços perivasculares progressivos, estáticos e proeminentes	Multifocal, sem subcategorias
NA	Hipomielinização: envolvimento PNS típico ou nenhum envolvimento PNS típico

#### **REFERÊNCIAS:**

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



## ABREVIATURAS:

ADP6:	doença dos corpos poliglucosanos do adulto
ADLD:	leucodistrofia autossômica dominante com sintomas autonómicos
CRMCC:	microangiopatia cerebro-retiniana com calcificações e quistos
CTX:	xantomatose cerebrotendinosa
DRPLA:	atrofia dentatorubro-pallidoluisiana
Perturbação relacionada com o EIF2B:	doença da substância branca desaparecida ou CACH
HDLS:	leucoencefalopatia difusa hereditária com esferóides
HBSL:	hipomielinização com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinal e espasticidade das pernas
LTBL:	leucoencefalopatia com envolvimento do tálamo e do tronco cerebral e lactato elevado
LBSL:	leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da espinal medula e elevação do lactato
MLC:	Leucoencefalopatia megalencefálica com quistos subcorticais
ODDD:	displasia oculodentodigital
X-ALD:	adrenoleucodistrofia ligada ao X



[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

