

INTERNATIONALE RICHTLIJNEN VOOR DE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN HUNTINGTON

Gepubliceerd: 03 juli 2019

**Grenzen in Neurologie,
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00710>**

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



Disclaimer:

"De steun van de Europese Commissie voor de productie van deze publicatie houdt geen goedkeuring in van de inhoud, die uitsluitend de standpunten van de auteurs weergeeft, en de Commissie kan niet verantwoordelijk worden gehouden voor het gebruik dat eventueel wordt gemaakt van de informatie die erin is vervat."

Meer informatie over de Europese Unie is beschikbaar op internet (<http://europa.eu>).

Luxemburg: Bureau voor publicaties van de Europese Unie, 2019

© Europese Unie, 2019

Reproductie is toegestaan op voorwaarde dat de bron wordt vermeld.

INLEIDING TOT HET EUROPEES REFERENTIENETWERK VOOR ZELDZAME NEUROLOGISCHE ZIEKTEN (ERN-RND):

ERN-RND is een Europees referentienetwerk dat is opgericht en goedgekeurd door de Europese Unie. ERN-RND is een gezondheidszorginfrastructuur die zich richt op zeldzame neurologische ziekten (RND). De drie belangrijkste pijlers van ERN-RND zijn (i) een netwerk van experts en expertisecentra, (ii) het genereren, bundelen en verspreiden van RND-kennis en (iii) de implementatie van e-health om de expertise te laten reizen in plaats van patiënten en families.

ERN-RND verenigt 32 van Europa's toonaangevende expertisecentra in 13 lidstaten en omvat zeer actieve patiëntenorganisaties. De centra bevinden zich in België, Bulgarije, Duitsland, Frankrijk, Hongarije, Italië, Litouwen, Nederland, Polen, Slovenië, Spanje, Tsjechië en het Verenigd Koninkrijk.

De volgende ziektegroepen worden gedekt door ERN-RND:

- Ataxias en erfelijke spastische paraplegieën
- Atypisch parkinsonisme en de genetische ziekte van Parkinson
- Dystonie, paroxysmale stoornis en Neurodegeneratie met ijzeraccumulatie in de hersenen
- Frontotemporale dementie
- Ziekte van Huntington en andere taken
- Leukodystrofieën

Specifieke informatie over het netwerk, de expertisecentra en de behandelde ziekten is te vinden op de website van het netwerk www.ern-rnd.eu.

Bevestiging van waarde:

Het European Reference Network for Rare Neurological Diseases heeft de waarde van deze richtlijn bevestigd als 'best clinical practice' voor de behandeling van de ZvH.

DISCLAIMER:

Bij de klinische richtsnoeren, aanbevelingen voor de praktijk, systematische reviews en andere richtsnoeren die het ERN RND publiceert, aanbeveelt of in hun waarde bevestigt, gaat het om beoordelingen van actuele wetenschappelijke en klinische informatie die als educatief materiaal wordt verstrekt.

De informatie (1) bestrijkt mogelijk niet alle passende behandelingen en zorgmethoden en mag niet worden beschouwd als een bepaling van de zorgstandaard; (2) wordt niet voortdurend geactualiseerd en weerspiegelt mogelijk niet het meest recente inzicht (tussen het opstellen van deze informatie en het moment waarop deze wordt gepubliceerd of gelezen, kan nieuwe informatie ontstaan); (3) heeft alleen betrekking op de specifiek vermelde vragen; (4) schrijft geen specifieke medische zorg voor; en (5) is niet bedoeld ter vervanging van het onafhankelijke professionele oordeel van de behandelend arts, aangezien de informatie geen rekening houdt met individuele verschillen tussen patiënten. In ieder geval moet de gekozen behandelwijze door de behandelend arts worden afgestemd op de individuele patiënt. Het gebruik van de informatie is vrijwillig. Het ERN RND verstrekt deze informatie op een as-isbasis en geeft geen enkele garantie, expliciet of impliciet, met betrekking tot de informatie. Het ERN RND wijst uitdrukkelijk elke garantie van bruikbaarheid of geschiktheid voor een bepaald doel van de hand. Het ERN RND aanvaardt geen aansprakelijkheid voor persoonlijk letsel of materiële schade die ontstaan als gevolg van of in verband met het gebruik van deze informatie, noch voor eventuele fouten of weglatingen.

GOEDKEURINGSPROCES:

- In kaart brengen van bestaande richtlijnen per ziektegroep
- Besluit van ziektegroep om de waarde van de betreffende richtlijn te onderschrijven/bevestigen
 - Controle van methodologie gebruikt door coördinatiebureau ERN-RND: Goedkeuring van het besluit vs. bevestiging van de waarde
 - Goedkeuring: Klinische richtlijnen ontwikkeld door externe organisaties volgens de methodologie voorgesteld door de European Academy of Neurology (EAN) komen in aanmerking voor goedkeuring.
 - Bevestiging van waarde: Documenten ontwikkeld door externe organisaties die gebruik maken van een methodologie die verschilt van de methodologie die door de EAN wordt gebruikt, komen in aanmerking voor bevestiging van waarde. De ERN-RND is het misschien niet eens met elke aanbeveling in zo'n document, maar beschouwt het document over het algemeen als educatief waardevol voor haar leden.
- Instemming met het definitieve document door een lid van de richtlijnwerkgroep die lid is van de betreffende ziektegroep.

Ziektebeeldgroep voor HD en Chorea (*ziektbeeldgroeplid dat de uiteindelijke consensus heeft gegeven):

Coördinatoren van de ziektegroepen:

Anne-Catherine Bachoud-Lévi^{1*}; Juan Dario Ortigoza Escobar²; Bernhard Landwehrmeier³

Ziektegroepleden:

Professionals in de gezondheidszorg:

Alberto Albanese⁴; Enrico Bertini⁵; Adrian Danek⁶; Tom de Koning⁷; Maria Teresa Dotti⁸; Antonio Federico⁸; Josep Gámez⁹; Cinzia Gellera¹⁰; Jiri Klempir¹¹; Thomas Klopstock⁶; Norbert Kovacs¹²; Berry Kremer⁷; Caterina Mariotti¹⁰; Renaud Massart¹; Bela Melegh¹²; Maria Judit Molnar¹³; Alexander Münchau¹⁴; Esteban Muñoz²; Lorenzo Nanetti¹⁰; Belén Pérez Dueñas⁹; Borut Peterlin¹⁵; Daniela Rae¹⁶; Evžen Růžička¹⁷; Susanne Schneider⁶; Ludger Schöls¹⁸; Sarah Tabrizi¹⁶; Sinem Tunc¹⁴; Algirdas Uktus¹⁹; Katia Youssov¹; Giovanna Zorzi¹⁰

Vertegenwoordigers van patiënten:

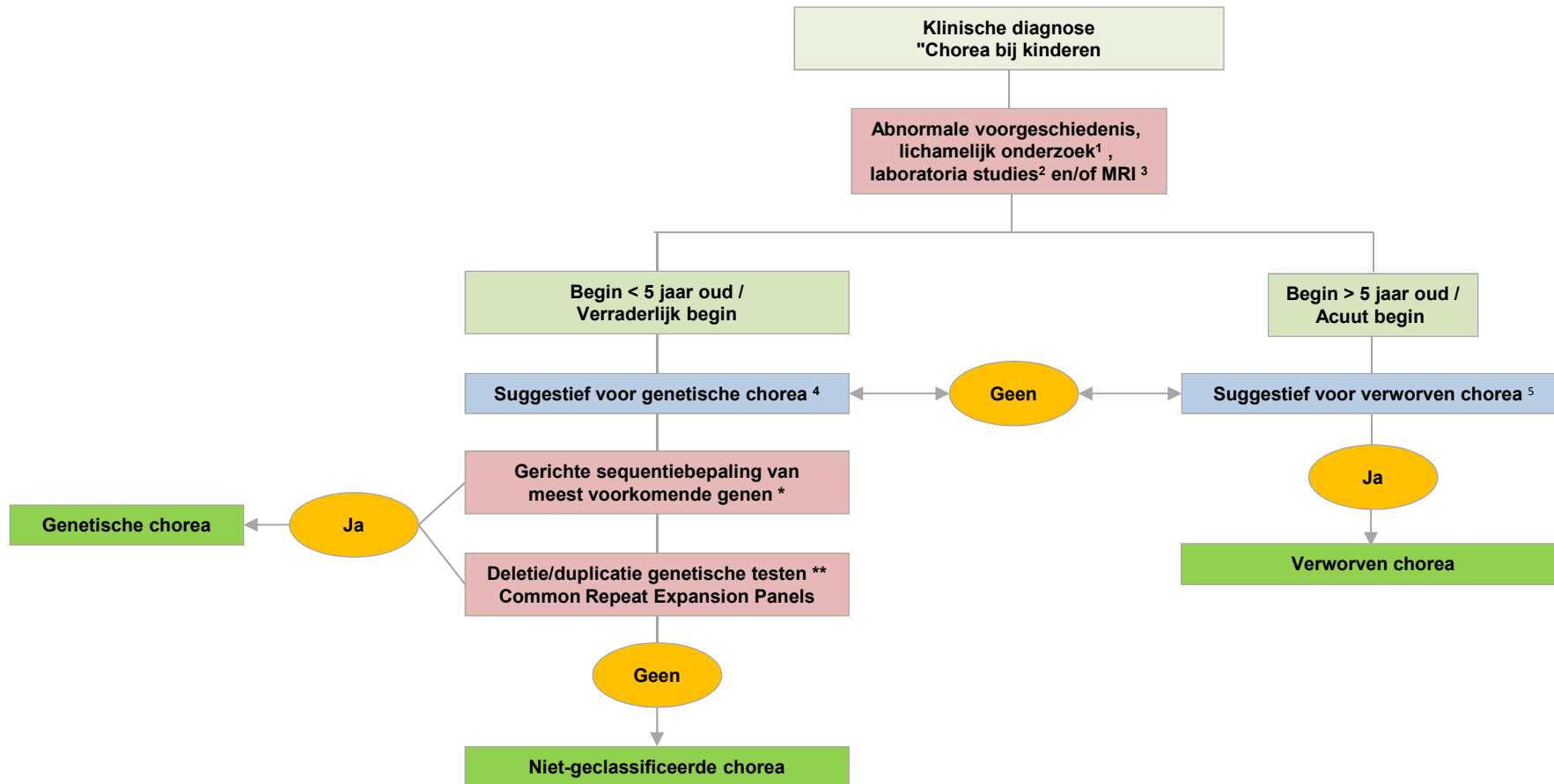
Astri Arnesen²⁰

¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri-Mondor, Frankrijk; Referentiecentrum voor de ziekte van Huntington; ²Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu, Spanje; ³Universitätsklinikum Ulm, Duitsland; ⁴IRCCS Clinical Institute Humanitas - Rozzano, Italië; ⁵Kinderziekenhuis Bambino Gesù, Rome, Italië; ⁶Klinikum der Universität München, Duitsland; ⁷Universitair Medisch Centrum Groningen, Nederland; ⁸AOU Siena, Italië; ⁹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Spanje; ¹⁰Stichting IRCCS neurologisch instituut Carlo Besta - Milaan, Italië; ¹¹Algemeen universitair ziekenhuis in Praag, Tsjechië; ¹²Universiteit van Pécs, Hongarije; ¹³Semmelweis Universiteit, Hongarije; ¹⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Duitsland; ¹⁵Universitair Medisch Centrum Ljubljana, Slovenië; ¹⁶University College London Hospitals NHS Foundation Trust, Verenigd Koninkrijk; ¹⁷Motol University Hospital, Tsjechië; ¹⁸Universitätsklinikum Tübingen, Duitsland; ¹⁹Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos, Litouwen; ²⁰Patiëntenvertegenwoordiger.

Oorspronkelijke richtlijnen: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00710/full>

RICHTLIJN:

DIAGNOSTISCH STROOMSCHEMA

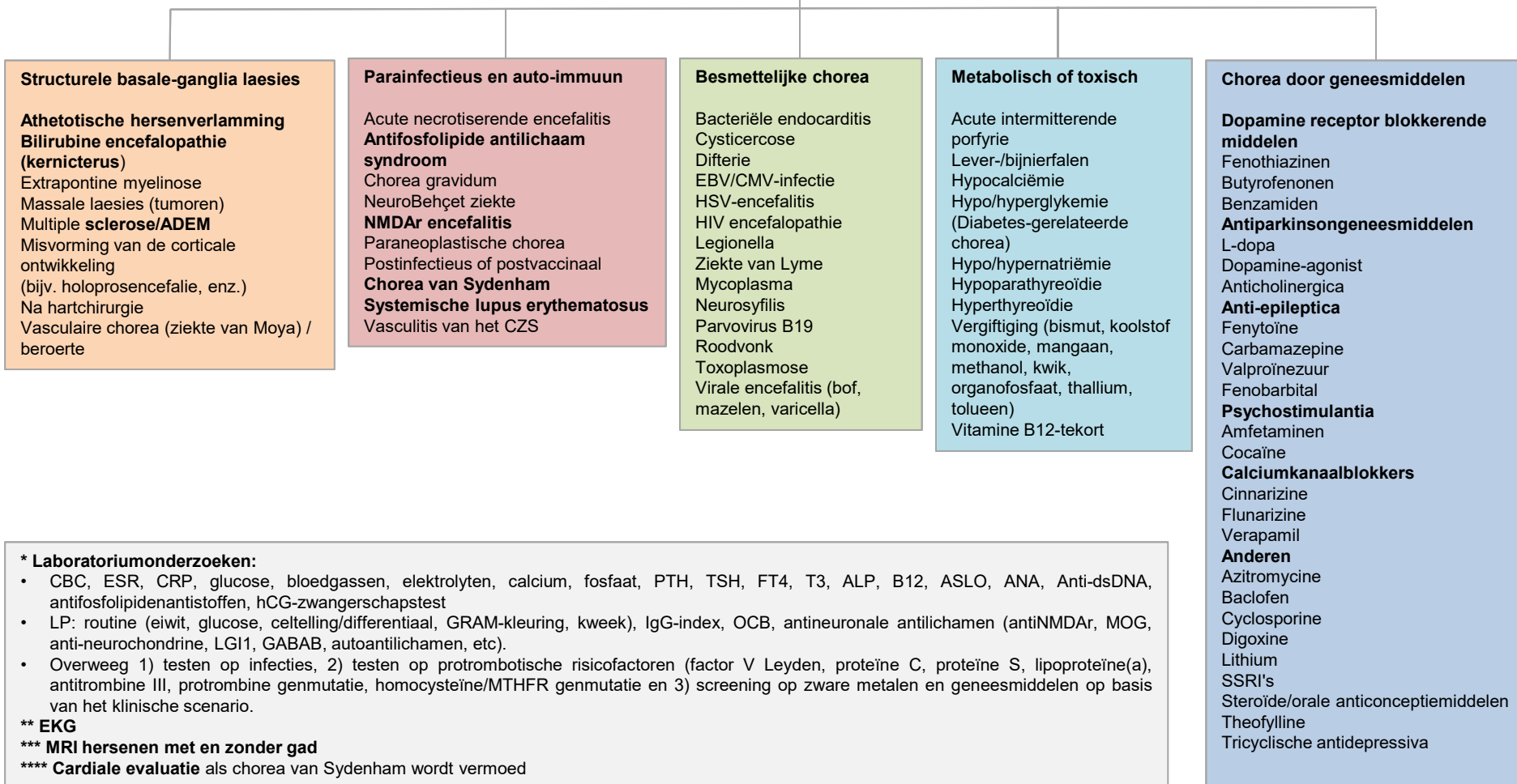


* Gericht op één gen, gericht op meerdere genen (TruSightOne (analyse van 63/77 chorea-gerelateerde genen) of Uitgebreide TruSightOne (analyse van 72/77 chorea-gerelateerde genen) sequentie bepaling), WES, WGS

** Kwantitatieve PCR, langeafstand PCR, multiplex ligatie-afhankelijke probe-amplificatie (MLPA), ArrayCGH of gen-gerichte microarray.

OPMERKING: Dit algoritme is bedoeld als richtlijn voor de diagnose van chorea bij kinderen. Er zijn oorzaken van genetische chorea die beginnen met symptomen na 5 jaar (Choreoacanthocytose, etc.) en oorzaken van verworven chorea die beginnen met symptomen voor 5 jaar (dyskinetische cerebrale parese, kernicterus, etc.). In deze gevallen kunnen andere klinische gegevens of neurobeeldvorming helpen bij het bepalen van de waarschijnlijke oorsprong van de chorea.

Verworven chorea ⁵



Genetische chorea ⁴

Autosomaal dominant

Afwisselende hemiplegie bij kinderen - *ATP1A3*, *ATP1A2*
Basale ganglia verkalking, idiopathisch - *XPR1*, *PDGFB*, *PDGFRB* en *SLC20A2*
Chorea, goedaardig erfelijk - *NKX2-1*
Dentatorubro-pallidoluysiaatrofie - *ATN1*
Dyskinesie, familiair, met myokymie in het gezicht - *ADCY5*
Dystonie, DOPA-responsief, met of zonder hyperfenylalaninemie - *GCH1*
Episodische kinesigene dyskinesie 1 - *PRRT2*, *SCN8A*
Epileptische encefalopathie, vroeg infantiel - *SCN2A*, *KCNQ2*,
Ziekte van Huntington - *HTT*
Neurodegeneratie met ijzerstapeling in de hersenen - *FTL*,
Optische atrofie 3 met staar - *OPA3*
Paroxismale niet-kinesigene dyskinesie 1 - *PNKD*
Rett-syndroom, aangeboren variant - *FOXG1*
Seizoenen, goedaardig neonataal - *KCNQ2*, *KCNQ3*
Spinocerebellaire ataxie 1 - *ATXN1*
Spinocerebellaire ataxie 7 - *ATXN7*
Spinocerebellaire ataxie 17 - *TBP*

Autosomaal recessief

2,4-dienoyl-CoA reductase deficiëntie - *NADK2*
3-methylglutaconzuururie, type III - *OPA3*
Aceruloplasminemina - CP
Aromatisch L-aminozuur decarboxylase deficiëntie - *DDC*
Ataxia-telangiectasie - *ATM*
Ataxia-telangiectasia-achtige aandoening - *MRE11*
Ataxie, beginnend, met oculomotorische apraxie en hypoalbuminemie - *APTX*
Choreoacanthocytose - *VPS13A*
Gecombineerd tekort aan oxidatieve fosforylering 13 - *PNPT1*
Aangeboren staar, gezichtsdyformie en neuropathie - *CTDP1*
Dyskinesie, ledematen en orofaciaal, infantiel - *PDE10A* en *PDE2A*
Dystonie, DOPA-responsief, met of zonder hyperfenylalaninemie - *GCH1*, *SPR*
Epileptische encefalopathie, begin 29 - *AARS*
Epileptische encefalopathie, vroeg 17 - *GNAO1*
Glutaarzuuraurie, type I - *GCDH*
Hyperfenylalaninemie, BH4-deficiënt - *QDPR* en *PTS*
Leukodystrofie, hypomyeliniserend en Spastische dwarslaesie - *GJB2*, *HSPD1*
Metachromatische leukodystrofie - *ARSA*
Methylmalonzuururie, mut(0) type - *MUT*
Uitputting van mitochondriaal DNA - *FBXL4* en *POLG*
Meervoudige aangeboren afwijkingen-hypotonie-aandoeningen syndroom 1 - *PIGN*
Spierdystrofie, ledengordel, type 2S - *TRAPPC11*
Myopathie met extrapiramidale symptomen - *MICU1*
Ziekte van Nasu-Hakola - *TREM2*, *TYROBP*
Neurodegeneratie met ijzerstapeling in de hersenen - *PANK2*
Parkinsonisme-dystonie, infantiel - *SLC6A3*
Pontocerebellaire hypoplasie - *TSEN2*, *TSEN34* en *CHMP1A*
Pyruvaatdehydrogenase E2-deficiëntie - *DLAT*
Zout en peper ontwikkelingsregressiesyndroom - *ST3GAL5*
Sneddonsyndroom - *CERC1*
Spinocerebellaire ataxie, autosomaal recessief 1 - *SETX*
Striatonigrale degeneratie, infantiel - *NUP62*
Sulfietoxidase deficiëntie - *SOUX*
Het syndroom van Woodhouse-Sakati - *DCAF17*
Xeroderma pigmentosum - *XPA*, *ERRC2* en *ERCC6*
Ziekte van Wilson - *ATP7B*
PLA2G6

X-gebonden

Cerebraal creatinetekort - *SLC6A8*
Epileptische encefalopathie, vroeg infantiel, 1 - *ARX*
Dystonie-Parkinsonisme, X-gebonden - *TAF1*
HSD10 mitochondriale ziekte - *HSD17B10*
Lesch-Nyhan syndroom - *HPRT1*
Het syndroom van McLeod - *XK*
Ziekte van Menkes - *ATP7A*
Methylmalonzuuremie en homocysteïnemie, cblX-type - *HCFC1*
Ziekte van Pelizaeus-Merzbacher en spastische dwarslaesie 2 - *PLP1*
Pyruvaatdehydrogenase E1-alpha-deficiëntie - *PDHA1*
Rett-syndroom - *MECP2*

* *HTT* - De consensus is dat asymptomatische personen jonger dan 18 jaar die risico lopen op aandoeningen die zich voordoen bij volwassenen, zich niet moeten laten testen. Personen jonger dan 18 jaar die symptomatisch zijn, hebben meestal baat bij het stellen van een specifieke diagnose/ ** De genen in schaduwlettertype worden veroorzaakt door Repeat Expansion

¹ Geschiedenis en lichamelijk onderzoek

Neurologische symptomen

- Ataxie: *APTX, ARSA, ATM, ATN1, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, FBXL4, GCH1, HTT, MECP2, MICU1, MRE11, PLA2G6, POLG, OPA3, PLP1, SETX, TBP, VPS13A*
- Gedragsafwijking/Autismespectrumstoornis: *ADA2, ADCY5, ARSA, ATN1, ATP1A3, ATP7A, ATP7B, CERC1, CP, DECAF17, DDC, DELAT, ERC2, ERC6, FOXC1, 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*
- Ontwikkelingsregressie: *ADA2, ARX, ATP7A, ERCC2, FOXC1, FTL, GCDH, HTT, MECP2, NUP62, POLG, PLA2G6, SCN2A, SCN8A, ST3GAL5, TREM2, VPS13A, XPA*
- Verminderde of afwezige diepe peesreflexen: *AARS, ARSA, ATP7A, ERCC2, ERCC6, PIGN, SETX, VPS13A, XPA, XK*
- Dystonie - parkinsonisme: *AARS, ADCY5, APTX, ARSA, ATM, ATP1A2, ATP1A3, ATP7B, CP, DCAF17, DDC, DLAT, FBXL4, FOXC1, 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 (Filippijnen), TBP, TSEN2, TSEN34, VPS13A*
- Hypotonie: *ADCY5, ARSA, ARX, ATP7A, DDC, FBXL4, FOXC1, HCFC1, HPRT1, HSD17B10, HSPD1, MECP2, NADK2, PDE10A, PLP1, PIGN, SLC6A3, SLC6A8, SCN2A, SCN8A, SPR, SUOX*
- Infantiele spasmen: *ARX, KCNQ2, SCN2A, SCN8A*
- Intellectuele handicap: *ARSA, ARX, ATN1, ATXN7, ATP1A2, ATP1A3, ATP7A, ATP7B, DCAF17, DLAT, ERCC2, ERCC6, FOXC1, 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*
- Microcefalie: *AARS, ARX, ATP7A, ERCC2, ERCC6, FBXL4, FOXC1, HCFC1, MECP2, MICU1, MRE11, NADK2, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PLP1, POLG, SCN8A, SOUX, ST3GAL5, XPA, XPR1*
- Myoclonus: *ARX, ATN1, ATM, KCNQ2, KCNQ3, POLG, PRRT2, TAF1 (Filippijnen), TYROBP,*
- Myopathie: *POLG, VPS13A, XK*
- Paroxismale chorea: *ADCY5, ATP1A3, ATP1A2, PKND, PRRT2, SCN8A*
- Perifere neuropathie: *ADA2, AARS, APTX, ARSA, ATM, ATP7A, ATP7B, ATXN1, ERCC2, ERCC6, GJB2, KCNQ2, KCNQ3, MICU1, OPA3, PLP1, POLG, PRRT2, SCL2A1, SCN2A, SCN8A, SETX, XPA, XK, VPS13A*
- Pyramidale tekens: *ARSA, ATN1, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, DDC, FTL, GCDH, GCH1, GJB2, HPRT1, HSPD1, HSD17B10, TBP, MECP2, NDK2, OPA3, PANK2, PDGFB, PDGFRB, PLA2G6, PLP1, SLC6A8, SPR, SETX, ST3GAL5, TAF1*
- Besmettingen: *ADA2, ARSA, ARX, ATM, ATN1, ATP1A3, ATP7A, CERC1, ERCC2, ERCC6, FBXL4, FOXC1, GJB2, GNAO1, HCFC1, HSD17B10, HSPD1, HTT, KCNQ2, KCNQ3, MECP2, MUT, NDK2, PDGFB, PDGFRB, PIGN, PLA2G6, POLG, PRRT2, SCN2A, SCN8A, SLC2A1, SLC6A8, ST3GAL5, SOUX, TBP, TYROBP, VPS13A, XPA, XPR1, XK*
- Zelfverminking: *HPRT1, SLC6A8, VPS13A*
- Tremor: *ADA2, ADCY5, APTX, ATM, ATP7B, ATXN7, CP, ERCC6, FTL, GCH1, GJB2, MECP2, MICU1, OPA3, PDE10A, PDGFB, PDGFRB, PIGN, PLA2G6, PLP1, POLG, SCN2A, SETX, SLC2A2, SPR, SLC6A3, TAF1 (Filippijnen), TRAPCC11, VPS13C*

Huidmanifestaties

- Alopecia: *DCAF17*
- Huidafwijkingen: *ADA2, ATP7A, ARX, ATM, CERC1, ERCC2, ERCC6, GJB2, KCNQ2, MECP2, MRE11, PANK2, PDGFB, PDGFRB, SCN2A, SETX, SLC2A1, ST3GAL5, SUOX, TRAPPC11, XPA, XPR1*
- Zongvoeligheid: *ERCC2, ERCC6, SCN2A, XPA*

Genetische chorea ⁴

¹ Geschiedenis en lichamelijk onderzoek

Oogafwijkingen

- Cataract: *CTDP1, ERCC2, ERCC6, FBXL4, FTL, POLG, OPA3, TRAPPC11, VPS13A, XPA*
- Ectopia lentis: *SOUX*
- Oogbewegingsafwijkingen, inclusief nystagmus: *AARS, APTX, ARX, ATM, ATN1, ATP1A2, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, DLAT, ERCC2, ERCC6, FBXL4, HSPD1, MICU1, MRE11, NDK2, NUP62, OPA3, PDHA1, PDGFRB, PIGN, PLA2G6, PLP1, POLG, PRRT2, SCN8A, SETX, SLC2A1, SLC6A3, ST3GAL5, VPS13A*
- Optische atrofie: *ADA2, ARSA, ARX, ATXN1, ATXN7, ATP1A3, ERCC2, ERCC6, FTL, GJB2, HSD17B10, MICU1, MUT, NUP62, OPA3, PANK2, PLA2G6, PLP1, POLG, ST3GAL5, XPA*
- Retinopathie: *ATXN7, ERCC2, HSD17B10, OPA3*
- Kayser-Fleischer ringen: *ATP7B*

Anderen

- Bloedarmoede: *ADA2, ATP7B, CP, HPRT1, MUT, OPA3*
- Botcysten *PDGFRB, TREM2, TYROBP*
- Cardiomyopathie/congestief hartfalen: *ADCY5, FBXL4, HSD17B10, MUT, POLG, VPS13A, XK*
- Dysmorfe kenmerken: *ARX, ATP7A, DCAF17, ERRC2, ERCC6, HCFC1, NKX2-1, PDHA1, PIGN, SLC6A8, ST3GAL5, SOUX, XPA*
- Slechthorendheid: *AARS, ATP1A2, ATP1A3, DCAF17, ERRC2, ERCC6, GJB2, HSD17B10, PLA2G6, POLG, PRRT2, TRAPCC11, XPA*
- Hypogonadisme: *ATM, DCAF17, ERCC2, ERRC6, POLG, XPA*
- Hypospadias: *ARX, FBXL4, HCFC1, MECP2, PIGN*

BLOED

- Acanthocytose: *PANK2, VPS13A, XK*
- Immunoglobuline deficiëntie: *ADA2, ATM, ERRC2,*
- Lymfopenie *ATM*
- Verhoogde creatinquinase: *FBXL4, MICU1, PLA2G6, POLG, SETX, TRAPPC11, VPS13A, XK*
- Verhoogde transaminases: *ADA2, ATM, ATP7B, FBXL4, POLG, TRAPPC11, VPS13A, XK*
- Verhoogd alfa-fetoproteïne: *ATM, SETX*
- Melkzuuremie: *DLAT, FBXL4, HSD17B10, HSPD1, MUT, NADK2, PNPT1, PDHA1, POLG*
- Hyperammonemie: *FBXL4, MUT*
- Lage insuline-achtige groeifactor 1 (IGF-1): *DCAF17*
- Hypothyreoïdie: *CP, DCAF17, NKX2-1*
- Hypoalbuminemie: *APTX*
- Hyperurikemie: *HPRT1*
- Verminderd totaal homocysteïne: *SUOX*
- Verhoogd totaal homocysteïne: *HCFC1*
- *CP*: Niet detecteerbaar serum ceruloplasmine, serum koperconcentratie <10 µg/dL, serum ijzerconcentratie < 45 µg/dL, serum ferritineconcentratie is 850-4000 ng/mL en plasma ceruloplasmin ferroxidase activiteit is niet detecteerbaar.
- *ATP7A*: laag kopergehalte 0-55 µg/dL en laag ceruloplasminegehalte 10-160 mg/L
- *ATP7B*: serum ceruloplasmine < 20 mg/dl,
- *NDK2*: verhoogd plasma C10:2-carnitine, hyperlysinemie
- Hyperfenylalaninemie: *PTS, QDPR*
- Verlaagde erythrocytenbezinkingssnelheid: *VPS13A* en *XK*

KSF

- *Verhoogd lactaat*: *DLAT, FBXL4, HSPD1, NDK2, PDHA1, PNPT1, POLG*
- *DDC*: normaal pterinenprofiel in de liquor, verlaagd HVA, 5-HIAA en MHPG, verhoogd OMD en levodopa
- *GCH1*: normale of verlaagde CSF pterinen, normale Phe, normale of verlaagde HVA en 5-HIAA
- *HCFC1*: verhoogd glycine en methylmalonzuur
- *NDK2*: verhoogd lysine
- *PTS*: verhoogd Phe, verhoogd neopterine, verlaagd biopterine, HVA en 5-HIAA
- *QDPR*: verhoogd Phe, normaal neopterine, verhoogd biopterine, verlaagd HVA, 5-HIAA en folaat
- *SLC6A3*: verhoogd HVA, normaal 5-HIAA, HVA:5-HIAA ratio >4,0, normale CSF pterinen
- *SPR*: lage HVA en 5-HIAA en hoge niveaus van biopterine en dihydrobiopterine met de aanwezigheid van sepiapterine
- *VPS13A* en *XK*: verhoogd NFL-niveau

URINE

- *ATP7B*: 24-uurs urine Cu > 40 mcg
- *GCSH*: verhoogd 3-hydroxyglutaarzuur en glutaarzuur
- *HCFC1, HSPD1, MUT*: verhoogd methylmalonzuur in de urine
- *HPRT1*: Urine/creatinine ratio > 2,0
- *HSD17B10*: verhoging van 2-methyl-3-hydroxybutyraat en tiglylglycine
- *NDK2*: verhoogd lysine
- *OPA3*: Verhoogde urine-uitscheiding van 3-methylglutaconaat en 3-methylglutaarzuur.
- *SLC6A8* mannen: Guanidinoacetaat normaal, Creatine normaal tot verhoogd en Creatine/creatinine ratio verhoogd
Vrouwjes Guanidinoacetaat normaal Creatine normaal tot verhoogd Ratio creatine/creatinine normaal tot licht verhoogd
- *SUOX*: Urine-sulfiet geïdentificeerd met een dipstick screeningtest. Verhoogd thiosulfaat en S-sulfocysteïne in de urine en laag organisch sulfaat in de urine.

Genetische chorea ⁴

³ MRI

Afwijkingen aan de basale ganglia

Afzetting van ijzer: *CP, DCAF17, FTL, PANK2, PL2G6*

Caudatusatrofie: *HPRT1, HTT, TREM2, TYROBP, VPS13A, XK*

Hypoplastische globus pallidus
NKX2-1

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

Verkalking

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

Witte stof afwijkingen

Hypomyelinisatie/defecte myelinisatie - *AARS, ARX, ATP7A, CTD1P1, DDC, FBXL4, FOXG1, GNAO1, HCFC1, SCN2A, PLP1, PNPT1, PTS*

Leukoencefalopathie / Aspecifieke periventriculaire gliose - ARSA, ATM, CTD1P1, DCAF17, DDC, FBXL4, GJB2, HSPD1, NADK2, POLG, PTS, QDPR, SCN2A, SLC6A8, ST3GAL5, TREM2, TYROBP

MR-spectroscopie

Lactaatpiek - *DLAT, FBXL4, HSD17B10, PNPT1, PDHA1, POLG*

Cerebraal creatinetekort - *SLC6A8*

Abnormale witte stof N-acetyl aspartaat (NAA) niveaus - *PLP1, MECP2, HSPD1*

Verhoogd citraat, glycine en creatine *AARS*

Normaal

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

Anderen

Arachnoïdale cysten: *FBXL4*

Hersenatrofie: *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*

Cerebellaire atrofie: *APT1X, ATM, ATXN1, ATXN7, CTD1P1, ERRC6, HTT, MECP2, MRE11, OPA3, PIGN, PLA2G6, POLG, SCN2A, SCN8A, SETX, TBP, VPS13A*

Hypoxisch-ischemische encefalopathie-achtige, inclusief cystische leukomalacie: *SOUX*

Ischemische laesies: *CERC1, FBXL4*

Misvorming van de corticale ontwikkeling: *ARX*

Pontocerebellaire atrofie - *ATXN1, ATN1, CHMP1A, HSPD1, SETX, TSEN2, TSEN34*

Sella turca cysten *NKX2-1*

Ruggenmergatrofie - *CTD1P1*

Dun corpus callosum - *ARX, AARS, CTD1P1, FBXL4, FOXG1, GJB2, GNAO1, KCNQ2, MECP2, SCN8A, TYROBP*

Vaattortuositeit - *ATP7A*

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

Opmerkingen of correcties op dit algoritme worden op prijs gesteld.

Neem contact op met: jortigoza@sjdhospitalbarcelona.org

Dr. Juan Dario Ortigoza-Escobar - Afdeling Bewegingsstoornissen,
Ziekenhuis Sant Joan de Déu, Barcelona, Spanje



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



European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases

Network
Neurological Diseases
(ERN-RND)

Coordinator
Universitätsklinikum
Tübingen — Deutschland

Co-funded by the European Union

