

DIAGNOSTISCHES FLUSSDIAGRAMM FÜR CHOREA IN DER KINDHEIT

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



Disclaimer:

“The European Commission support for the production of this publication does not constitute endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.”

More information on the European Union is available on the Internet (<http://europa.eu>).

Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2019

© European Union, 2019

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

DAS EUROPÄISCHE REFERENZNETZWERK FÜR SELTENE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN (ERN-RND)

Das ERN-RND ist ein Europäisches Referenznetzwerk, das von der Europäischen Union eingerichtet wurde. ERN-RND ist ein Verbund der Krankenhäuser in der EU, die für die Versorgung von Menschen mit seltenen neurologischen Erkrankungen eine besondere Expertise besitzen. Ziel ist es eine verbesserte Versorgung von Patienten mit seltenen neurologischen Erkrankungen (rare neurological diseases - RND) zu erreichen. Die drei Säulen des ERN-RND sind: (I) Netzwerk bestehend aus Experten und Spezialzentren, (II) Entwicklung, Zusammenführung und Verbreitung von versorgungsrelevantem Wissen über seltene neurologische Erkrankungen, und (III) die Einrichtung und Nutzung von e-health Strukturen, die es ermöglichen, fallbezogenen Expertenwissen auszutauschen, ohne dass Patienten und Angehörige reisen müssen.

ERN-RND umfasst gegenwärtig 32 europäische Spezialzentren in 13 Mitgliedsstaaten, sowie mehrere, sehr aktive Patientenorganisationen. Die Spezialzentren befinden sich in Belgien, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Litauen, Niederlande, Polen, Slowenien, Spanien und Großbritannien.

ERN-RND deckt die folgenden Erkrankungsgruppen ab:

- Ataxien und hereditäre spastische Spinalparalysen (HSP)
- Atypische Parkinsonsyndrome und genetische Parkinsonerkrankungen
- Dystonien, Paroxysmale Erkrankungen und Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn (NBIA)
- Frontotemporale Demenz
- Huntington Erkrankung und andere Chorea
- Leukodystrophien

Mehr Informationen zum Netzwerk, den Spezialzentren und den oben genannten Erkrankungsgruppen finden Sie unter www.ern-rnd.eu

Empfehlung für die klinische Verwendung:

ERN-RND hat das diagnostische Flussdiagramm als Hilfsmittel für die Diagnose der Chorea im Kindesalter entwickelt. ERN-RND empfiehlt die Verwendung dieses diagnostischen Flussdiagramms.

HAFTUNGSAUSCHLUSS

Bei den klinischen Leitlinien, Praxisempfehlungen, systematischen Übersichtsarbeiten und anderen Leitlinien, die von ERN-RND veröffentlicht, befürwortet oder in ihrem Wert bestätigt werden, handelt es sich um die Bewertung aktueller wissenschaftlicher und klinischer Informationen, die als Bildungsangebot zur Verfügung gestellt werden.

Die Informationen (1) umfassen möglicherweise nicht alle geeigneten Behandlungen und Pflegemethoden und sollen nicht als Feststellung des Pflegestandards betrachtet werden; (2) werden nicht laufend aktualisiert und spiegeln möglicherweise nicht die neuesten Erkenntnisse wider (zwischen der Erstellung dieser Informationen und ihrer Veröffentlichung bzw. Lektüre können sich neue Informationen ergeben haben); (3) beziehen sich nur auf die spezifisch angegebenen Fragestellungen; (4) schreiben keine bestimmte medizinische Versorgung vor; (5) ersetzen nicht das unabhängige professionelle Urteil des behandelnden Arztes, da die Informationen keine individuellen Unterschiede zwischen den Patienten berücksichtigen. In jedem Fall sollte die gewählte Vorgehensweise vom behandelnden Arzt individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt werden. Die Nutzung der Informationen ist freiwillig. Die Informationen werden vom ERN-RND auf der Basis des Ist-Zustands zur Verfügung gestellt und ERN-RND übernimmt keine ausdrückliche oder stillschweigende Gewähr in Bezug auf die Informationen. ERN-RND lehnt ausdrücklich jegliche Gewähr der Gebrauchstauglichkeit und der Eignung für eine bestimmte Verwendung oder einen bestimmten Zweck ab. ERN-RND übernimmt keine Verantwortung für Personen- oder Sachschäden, die sich aus der Verwendung dieser Informationen ergeben oder damit im Zusammenhang stehen, noch für irgendwelche Fehler oder Unterlassungen.

METHODIK

Das oben genannte diagnostische Flussdiagramm wurde von der Expertengruppe für HD und Chorea entwickelt.

Die Entwicklung umfasste drei Schritte. Im Schritt 1 wurde ein Vorschlag für ein diagnostisches Flussdiagramm entwickelt, das im zweiten Schritt in der Expertengruppe diskutiert und überarbeitet wurde. In Schritt 3 wurde über das finale Flussdiagramm abgestimmt.

Datum der Abstimmung: 19.04.2021

Expertengruppe für HD und Chorea:

Koordinatoren der Expertengruppe:

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

Mitglieder der Expertengruppe:

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 Ladzovska¹⁷, 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

Vertreter der Patientenorganisation:

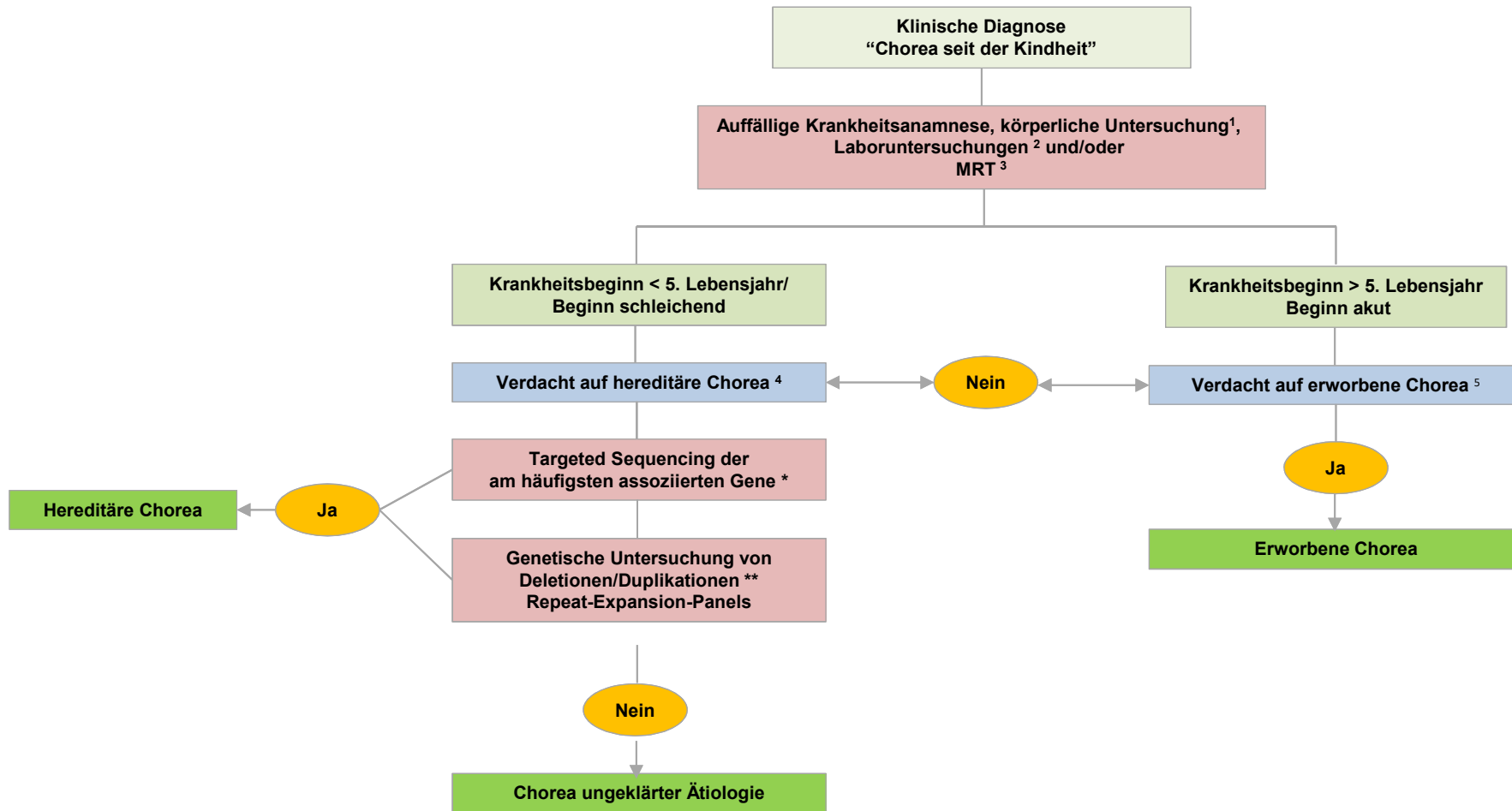
Astri Arnesen²⁶, Natalia Grigorova²⁷

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

ENTWICKLUNGSPROZESS DES FLUSSDIAGRAMMS:

- Entwicklung eines Flussdiagramms durch den ERN-RND-Partner Hospital Clínic i Provincial de Barcelona und Hospital de Sant Joan de Déu, Spanien
- Zustimmung zum diagnostischen Flussdiagramm durch die Expertengruppe am 19.04.2021
- Überarbeitete Version erstellt durch Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu, Spanien, in April 2021

DIAGNOSTISCHES FLUSSDIAGRAMM



* Single Gene Targeted, Multigene Targeted (TruSightOne (Analysen 63/77 Chorea-bezogener Gene) oder Expanded TruSightOne (Analysen 72/77 Chorea-bezogener Gene) Sequencing), WES, WGS

** Quantitative PCR, Long-Range PCR, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA), ArrayCGH oder Gene-Targeted Microarray

Erworbene Chorea ⁵

Strukturelle Läsionen der Basalganglien

Athetotische Zerebralparese
Bilirubin-Enzephalopathie (Kernikterus)
 Extrapontine Myelinolyse
 Raumforderungen (Tumore)
 Multiple Sklerose/**ADEM**
 Fehlentwicklung des Cortex (z.B. Holoprosenzephalie, etc.)
 Nach Herzoperationen
 Vaskuläre Chorea (Moyamoya Erkrankung)/Schlaganfall

Parainfektös und autoimmun

Akute nekrotisierende Enzephalitis
Antiphospholipid-Antikörper Syndrom
 Schwangerschafts-assoziiert (Chorea gravidarum)
 Neuro-Behçet Krankheit
Anti-NMDAR-Enzephalitis
 Paraneoplastische Chorea
 Postinfektöse oder postvaccinale
Sydenham-Chorea
Systemischer lupus erythematodes
 ZNS Vaskulitis

Infektiöse Chorea

Bakterielle Endokarditis
 Zystizerkose
 Diphtherie
 EBV/ZMV Infektion
 HSV-Enzephalitis
 HIV-assoziierte Enzephalopathie
 Legionellen
 Lyme-Erkrankung
 Mykoplasmen
 Neurosyphilis
 Parvovirus B19
 Scharlach
 Toxoplasmose
 Virale Enzephalitis (Mumps, Masern, Varizella-Zoster)

Metabolisch oder toxisch

Akute intermittierende Porphyrrie
 Leber-/Nierenversagen
 Hypokalzämie
 Hypo-/Hyperglykämie (Diabetesbezogene Chorea)
 Hypo-/Hypernatriämie
 Hypoparathyreoidismus
 Hyperthyreose
 Vergiftung (Bismut, Kohlenmonoxide, Mangan, Methanol, Quecksilber, Organophosphate, Thallium, Toluol)
 Vitamin-B12-Mangel

Medikamenteninduzierte Chorea

Dopaminrezeptor-Blocker
 Phenothiazine
 Butyrophenone
 Benzamide

Antiparkinson-Medikamente
 L-Dopa
 Dopaminagonisten
 Parasympatholytika

Antiepileptika
 Phenytoin
 Carbamazepin
 Valproinsäure
 Phenobarbital

Psychostimulanzien
 Amphetamine
 Kokain

Kalziumkanal-Blocker
 Cinnarizin
 Flunarizin
 Verapamil

Sonstige
 Azithromycin
 Baclofen
 Ciclosporin
 Digoxin
 Lithium
 SSRIs
 Steroid/orale Kontrazeptiva
 Theophyllin
 Trizyklische Antidepressiva

* Laboruntersuchungen:

- Großes Blutbild, Erythrozytensedimentationsgeschwindigkeit/ Blutsenkung, CRP, Glukose, Blutgase, Elektrolyte, Kalzium, Phosphate, PTH, TSH, fT4, T3, alkalische Phosphatase, B12, Antistreptolysin O-Titer, ANA, Anti-dsDNA, Antiphospholipid-Antikörper, hCG Schwangerschaftstest
- Liquor: Routineparameter (Protein, Glukose, Anzahl/Differential-Bestimmung der Zellen, Gram-Färbung, Kultur), IgG Index, oligoklonale Banden (OKBs), Antineuronale Antikörper (Anti-NMDAR, MOG, Antineurochondrin, LGI1, GABA-B, Autoantikörper, etc.).
- Zusätzlich in Betracht zu ziehen sind 1) Infektionstests, 2) Testen von prothrombotischen Risikofaktoren (Faktor V Leyden, Protein C, Protein S, Lipoprotein(a), Antithrombin III, Prothrombin-Genmutation, Homozystein/MTHFR-Genmutation und 3) Schwermetall- und Substanzscreening je nach klinischer Situation

** EKG

*** MRT des Gehirns mit und ohne Gadolinium

**** Begutachtung des Herzens bei vermuteter Sydenham-Chorea

Hereditäre Chorea ⁴

Autosomal dominant

Itternierenden Hemiplegie des Kindesalters – *ATP1A3, ATP1A2*
 Kalkablagerungen in den Basalganglien, idiopathisch – *XPR1, PDGFB, PDGFRB* und *SLC20A2*
 Benigne hereditäre Chorea - *NKX2-1*
 Dentatorubro-Pallidoluisische Atrophie - *ATN1*
 Dyskinesie, familiär, mit Myokymie des Gesichtes – *ADCY5*
 Dopa-responsive Dystonie mit oder ohne Hyperphenylalaninämie – *GCH1*
 Paroxysmale Dyskinesie, kinesio gener Form – *PRRT2, SCN8A*
 Epileptische Enzephalopathie, frühkindlich – *SCN2A, KCNQ2*
 Huntington-Krankheit - *HTT*
 Neurodegeneration mit Eisenspeicherung im Gehirn – *FTL, PLA2G6*
 Optikusatrophy 3 mit k **SS1** t – *OPA3*
 Paroxysmale Dyskinesie, nonkinesiogene Form - *PNKD*
 Rett-Syndrom, kongenitale Variante – *FOXG1*
 Krampfanfälle, neonatal gutartig– *KCNQ2, KCNQ3*
 Spinozerebelläre Ataxie 1 - *ATXN1*
 Spinozerebelläre Ataxie 7 - *ATXN7*
 Spinozerebelläre Ataxie 17 - *TBP*

Autosomal rezessiv

2,4-Dienoyl-CoA-Reduktase-Mangel – *NADK2*
 3-Methylglutaconazidurie Typ III – *OPA3*
 Azeruloplasminämie – *CP*
 Aromatische-L-Aminosäuredecarboxylase-Mangel - *DDC*
 Ataxia teleangiectasia – *ATM*
 Ataxia-teleangiectasia-ähnliche Störung - *MRE11*
 Ataxie mit okulomotorischer Apraxie und Hypoalbuminämie mit frühem Erkrankungsbeginn - *APTX*
 Chorea-Akanthozytose - *VPS13A*
 Kombiniertes Defekt der oxidativen Phosphorylierung 13 - *PNPT1*
 Kongenitale Katarakte, Gesichtsdysmorphismen, und Neuropathie-Syndrom - *CTDP1*
 Dyskinesie, Extremitäten, orofazial, frühkindliches Einsetzen – *PDE10A* und *PDE2A*
 Dopa-responsive Dystonie mit oder ohne Hyperphenylalaninämie – *GCH1, SPR*
 Epileptische Enzephalopathie, frühbeginnend, Typ 29 – *AARS*
 Epileptische Enzephalopathie, frühbeginnend, Typ 17 – *GNAO1*
 Glutarazidurie, Typ 1 - *GCDH*
 Hyperphenylalaninämie, BH4-Mangel – *QDPR* und *PTS*
 Leukodystrophie, Hypomyelinisierung und spastische Paraplegie – *GJB2, HSPD1*
 Metachromatische Leukodystrophie - *ARSA*
 Methylmalonazidurie, mut(0)-Typ – *MUT*
 Mitochondriales DNA-Depletionssyndrom - *FBXL4* und *POLG*
 Multiple kongenitale Anomalien-Hypotonie-Krampfanfälle-Syndrom Typ 1 - *PIGN*
 Muskeldystrophie, Gliedergürtel, Typ 2S - *TRAPPC11*
 Myopathie mit extrapyramidaler Beteiligung – *MICU1*
 Nasu-Hakola Erkrankung - *TREM2, TYROBP*
 Neurodegeneration mit Eisenspeicherung im Gehirn – *PANK2*
 Dystonie-Parkinson-Syndrom, frühkindlich – *SLC6A3*
 Pontozerebelläre Hypoplasie – *TSEN2, TSEN34* und *CHMP1A*
 Pyruvatdehydrogenase-E2-Mangel – *DLAT*
 "Salz und Pfeffer"-Syndrom – *ST3GAL5*
 Sneddon-Syndrom – *CERC1*
 Spinozerebelläre Ataxie, autosomal rezessiv 1 – *SETX*
 Striatonigrale Degeneration, frühkindlich – *NUP62*
 Sulfoxidase-Mangel – *SOUX*
 Woodhouse-Sakati-Syndrom - *DCAF17*
 Xeroderma pigmentosum – *XPA, ERCC2* und *ERCC6*

X-chromosomal

Zerebraler Kreatin-Mangel – *SLC6A8*
 Epileptische Enzephalopathie des frühen Kleinkindalters, Typ 1 - *ARX*
 Dystonie-Parkinson, X-chromosomal – *TAF1*
 HSD10-Krankheit, mitochondrial - *HSD17B10*
 Lesch-Nyhan-Syndrom - *HPRT1*
 McLeod-Syndrom - *XK*
 Menkes-Krankheit – *ATP7A*
 Methylmalonazidämie und Homocysteinämie, cblX-Typ - *HCFC1*
 Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit und spastische Paraplegie 2 – *PLP1*
 Pyruvatdehydrogenase-E1-alpha-Mangel – *PDHA1*
 Rett-Syndrom – *MECP2*

* *HTT* – Dem Konsens zufolge wird eine genetische Testung bei asymptomatischen Individuen unter 18 Jahren mit Risiko für eine spätbeginnende Krankheit nicht empfohlen. Symptomatische Individuen unter 18 Jahren profitieren in der Regel von der Sicherung der spezifischen Diagnose ihrer Krankheit / ** Bei den Krankheiten mit fett gedruckten Genen sind Repeat-Expansionen ursächlich

Hereditäre Chorea ⁴

¹ Krankheitsanamnese und körperliche Untersuchung

Neurologische Symptomatik

- Ataxie: *APTX, ARSA, ATM, ATN1, ATP1A3, ATXN1, ATXN7, FBXL4, GCH1, HTT, MECP2, MICU1, MRE11, PLA2G6, POLG, OPA3, PLP1, SETX, TBP*
- Verhaltensauffälligkeit/Autismus-Spektrum-Störung: *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*
- Rückschritte in der Entwicklung: *ADA2, ARX, ATP7A, ERCC2, FOXG1, FTL, GCDH, HTT, MECP2, NUP62, POLG, PLA2G6, SCN2A, SCN8A, ST3GAL5, TREM2, VPS13A, XPA*
- Abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe: *AARS, ARSA, ATP7A, ERRC2, ERCC6, PIGN, SETX, XPA*
- Dystonie–Parkinsonismus: *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 (Philippinen), TBP, TSEN2, TSEN34, VPS13A*
- Hypotonie: *ADCY5, ARSA, ARX, ATP7A, DDC, FBXL4, FOXG1, HCFC1, HPRT1, HSD17B10, HSPD1, MECP2, NADK2, PDE10A, PLP1, PIGN, SLC6A3, SLC6A8, SCN2A, SCN8A, SPR, SUOX*
- Frühkindliche Spasmen: *ARX, KCNQ2, SCN2A, SCN8A*
- Geistige Behinderung: *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*
- Mikrozephalie: *AARS, ARX, ATP7A, ERRC2, ERCC6, FBXL4, FOXG1, HCFC1, MECP2, MICU1, MRE11, NADK2, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PLP1, POLG, SCN8A, SOUX, ST3GAL5, XPA, XPR1*
- Myoklonien: *ARX, ATN1, ATM, KCNQ2, KCNQ3, POLG, PRRT2, TAF1 (Philippinen), TYROBP,*
- Myopathie: *POLG, VPS13A, XK*
- Paroxysmale Chorea: *ADCY5, ATP1A3, ATP1A2, PKND, PRRT2, SCN8A*
- Periphere Neuropathie: *ADA2, AARS, APTX, ARSA, ATM, ATP7A, ATP7B, ATXN1, ERRC2, ERCC6, GJB2, KCNQ2, KCNQ3, MICU1, OPA3, PLP1, POLG, PRRT2, SCL2A1, SCN2A, SCN8A, SETX, XPA, VPS13A*
- Pyramidale Zeichen: *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*
- Krampfanfälle: *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, SLC2A1, SLC6A8, ST3GAL5, SOUX, TBP, TYROBP, VPS13A, XPA, XPR1, XK*
- Selbstverstümmelung: *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 (Philippinen), TRAPCC11, VPS13C*

Dermatologische Beteiligung (Hautsymptome):

- Alopezie: *DCAF17*
- Hautanomalien: *ADA2, ATP7A, ARX, ATM, CERC1, ERRC2, ERRC6, GJB2, KCNQ2, MECP2, MRE11, PANK2, PDGFB, PDGFRB, SCN2A, SETX, SLC2A1, ST3GAL5, SUOX, TRAPPC11, XPA, XPR1*
- Sonnenlichtempfindlichkeit: *ERRC2, ERCC6, SCN2A, XPA*

Hereditäre Chorea ⁴

¹ Krankheitsgeschichte and physiologische Untersuchung

Augenanomalien

- Katarakt: *CTDP1, ERCC2, ERCC6, FBXL4, FTL, POLG, OPA3, TRAPPC11, VPS13A, XPA*
- Ectopia lentis: *SOUX*
- Auffällige Augenbewegungen, einschließlich 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*
- Optikusatrophie: *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-Kornealringe: *ATP7B*

Sonstige

- Anämie: *ADA2, ATP7B, CP, HPRT1, MUT, OPA3*
- Knochenzysten: *PDGFRB, TREM2, TYROBP*
- Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz: *ADCY5, FBXL4, HSD17B10, MUT, POLG, VPS13A, XK*
- Dysmorphe Merkmale: *ARX, ATP7A, DCAF17, ERCC2, ERCC6, HCFC1, NKX2-1, PDHA1, PIGN, SLC6A8, ST3GAL5, SOUX, XPA*
- Hörschwäche: *AARS, ATP1A2, ATP1A3, DCAF17, ERCC2, ERCC6, GJB2, HSD17B10, PLA2G6, POLG, PRRT2, TRAPCC11, XPA*
- Hypogonadismus: *ATM, DCAF17, ERCC2, ERCC6, POLG, XPA*
- Hypospadie: *ARX, FBXL4, HCFC1, MECP2, PIGN*

Hereditäre Chorea ⁴

² Laboruntersuchungen

BLUT

- Akanthozytose: *PANK2, VPS13A, XK*
- Immunglobulin-Mangel: *ADA2, ATM, ERRC2*,
- Lymphopenie: *ATM*
- Erhöhte Kreatinkinase: *FBXL4, MICU1, PLA2G6, POLG, SETX, TRAPPC11, VPS13A, XK*
- Erhöhte Transaminasen: *ADA2, ATM, ATP7B, FBXL4, POLG, TRAPPC11, VPS13A*
- Erhöhtes Alpha-Fetoprotein: *ATM, SETX*
- Laktatazidämie: *DLAT, FBXL4, HSD17B10, HSPD1, MUT, NADK2, PNPT1, PDHA1, POLG*
- Hyperammonämie: *FBXL4, MUT*
- Niedriger Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (IGF-1): *DCAF17*
- Hypothyreose: *CP, DCAF17, NKX2-1*
- Hypoalbuminämie: *APTX*
- Hyperurikämie: *HPRT1*
- Reduziertes Homocystein: *SUOX*
- Erhöhtes Homocystein: *HCFC1*
- *CP*: Nicht nachweisbares Serum-Ceruloplasmin, Serum-Kupfer-Konzentration <10 µg/dl, Serum-Eisen-Konzentration < 45 µg/dl, Serum-Ferritin-Konzentration bei 850-4000 ng/ml und Plasma-Ceruloplasmin-Ferroxidase-Aktivität nicht nachweisbar.
- *ATP7A*: Niedriger Kupferspiegel 0-55 µg/dl und niedriges Ceruloplasmin 10-160 mg/l
- *ATP7B*: Serum-Ceruloplasmin < 20 mg/dl,
- *NDK2*: Erhöhtes Plasma C10:2-Carnitin, Hyperlysinämie
- Hyperphenylalaninämie: *PTS, QDPR*

LIQUOR

- *Erhöhtes Laktat*: *DLAT, FBXL4, HSPD1, NDK2, PDHA1, PNPT1, POLG*
- *DDC*: Normale Liquor-Pterinwerte, niedrige HVS, 5-HIAA und MHPG, erhöhte OMD und Levodopa
- *GCH1*: Normale oder niedrige Liquor-Pterinwerte, normales Phe, normale oder niedrige HVS und 5-HIAA
- *HCFC1*: Erhöhtes Glycin und erhöhte Methylmalonsäure
- *NDK2*: Erhöhtes Lysin
- *PTS*: Erhöhtes Phe, erhöhtes Neopterin, niedrige Biopterin, HVS und 5-HIAA
- *QDPR*: Erhöhtes Phe, normales Neopterin, erhöhtes Biopterin, niedrige HVS, 5-HIAA und Folat
- *SLC6A3*: Erhöhte HVS, normale 5-HIAA, HVS:5-HIAA-Verhältnis >4.0, normale Liquor-Pterinwerte
- *SPR*: Niedrige HVS und 5-HIAA und hoher Biopterin- und Dihydrobiopterinspiegel mit Sepiapterinaufkommen

URIN

- *ATP7B*: 24-h Urin Cu > 40 µg
- *GCSH*: Erhöhte 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure
- *HCFC1, HSPD1, MUT*: Erhöhte Methylmalonsäure im Urin
- *HPRT1*: Urat/Kreatinin-Verhältnis > 2.0
- *HSD17B10*: Anstieg von 2-Methyl-3-Hydroxybutyrat und Tiglylglycin
- *NDK2*: Erhöhtes Lysin
- *OPA3*: Gesteigerte Urinexkretion von 3-Methylglutaconat und 3-Methylglutarsäure.
- *SLC6A8* Männer: Guanidinoacetat normal, Kreatin normal bis erhöht und Kreatin/Kreatinin-Verhältnis erhöht
Frauen: Guanidinoacetat normal, Kreatin normal bis erhöht und Kreatin/Kreatinin-Verhältnis normal bis leicht erhöht
- *SUOX*: Sulfid im Urin bestimmt mittels eines Dipstick-Tests. Erhöhte Thiosulfat- und S-Sulfocysteinspiegel im Urin und niedriger Spiegel von organischem Sulfat im Urin.

Hereditäre Chorea ⁴

³ MRT

Auffälligkeiten der Basalganglien

Eisenablagerung: *CP, DCAF17, FTL, PANK2, PL2G6*

Atrophie des Nucleus Caudatus: *HPRT1, HTT, TREM2, TYROBP, VPS13A*

Hypoplastischer Globus Pallidus *NKX2-1*

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

Kalzifikation

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

Auffälligkeiten der weißen Substanz

Hypomyelinisierung/geschädigte Myelinisierung - *AARS, ARX, ATP7A, CTDP1, DDC, FBXL4, FOXC1, GNAO1, HCFC1, SCN2A, PLP1, PNPT1, PTS*

Leukoenzephalopathie / Nichtspezifizierte periventrikuläre Gliose - ARSA, ATM, CTDP1, DCAF17, DDC, FBXL4, GJB2, HSPD1, NADK2, POLG, PTS, QDPR, SCN2A, SLC6A8, ST3GAL5, TREM2, TYROBP

MR-Spektroskopie

Laktathöchstwert – *DLAT, FBXL4, HSD17B10, PNPT1, PDHA1, POLG*
Zerebraler Kreatinmangel - *SLC6A8*

Ungewöhnliche weiße Substanz N-acetyl aspartate (NAA) levels – *PLP1, MECP2, HSPD1*

Erhöhtes Citrat, Glycin and Kreatin *AARS*

Normal / unauffällig

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

Sonstiges

Arachnoide Zysten: *FBXL4*

Hirnatrophie: *AARS, ARX, ATRX, ATXN7, ATN1, CTDP1, DDC, ERRC2, ERRC6, FBXL4, FOXC1, GJB2, GNAO1, HPRT1, HSD17B10, HTT, KCNQ2, MECP2, NADK2, PDHA1, PIGN, POLG, SCN8A, ST3GAL5, TBP, TYROBP, VPS13A, XPA*

Kleinhirnatrophie: *APTIX, ATM, ATXN1, ATXN7, CTDP1, ERRC6, HTT, MECP2, MRE11, OPA3, PIGN, PLA2G6, POLG, SCN2A, SCN8A, SETX, TBP*

Pontozerebelläre Atrophie - *ATXN1, ATN1, CHMP1A, HSPD1, SETX, TSEN2, TSEN34*

Enzephalopathieähnlich, Hypoxien / schämien, einschließlich zystischer Leukomalazie: *SOUX*

Ischämische Läsionen: *CERC1, FBXL4*

Fehlentwicklungen des Cortex: *ARX*

Zysten im Sella Turcica *NKX2-1*

Rückenmarksatrophie – *CTDP1*

Vershmälertes Corpus Callosum - *ARX, AARS, CTDP1, FBXL4, FOXC1, GJB2, GNAO1, KCNQ2, MECP2, SCN8A, TYROBP*

Schlängelung von Blutgefäßen - *ATP7A*

Ventrikelvergrößerung – *AARS, ARX, ATP7A, ERRC2, ERRC6, FOXC1, HTT, MECP2, NADK2, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PIGN, TSEN2, TYROBP, SLC6A8, SLC20A2, VPS13A, XPA, XPR1, XK*



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