

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *psykiatri børn og unge*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi
af Nationalt Genom Center

Version 2, august 2023

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for psykiatri børn og unge september 2021 - marts 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 27. april 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 28. april 2022 Godkendt
af styregruppen for implementering af personlig medicin maj/juni 2022

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer 4

Resumé af anbefalinger 5

Anbefalinger fra specialistnetværket for *psykiatri børn og unge* 7

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Nordjylland	Børne- og ungdomspsykiatri	Marlene Briciet Lauritsen (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Børne- og ungdomspsykiatri	Elin Bjarnadóttir
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Susanne Eriksen Boonen
Region Midtjylland	Børne- og ungdomspsykiatri	Per Hove Thomsen
Region Hovedstaden	Børne- og ungdomspsykiatri	Anne Katrine Pagsberg
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Nanette Marinette Monique Debes
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Bitte Schönewolf-Greulich
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Signe Væth
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram	Styregruppen for ADHD-databasen	Lotte Maxild Mortensen
Danske Patienter		Ingen udpeget

Specialistnetværkets møderække: 7. september, 7. oktober, 3. november, 1. december 2021 og 19. januar, 22. februar, 29. marts 2022 (referater kan findes [her](#)).

Indstilling, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:

- Patienter (<15 år) i Børne- og Ungdomspsykiatrisk regi med: mental retardering, gennemgribende udviklingsforstyrrelser, hyperkinetiske forstyrrelser, psykosier i skizofrenispektret, svære affektive forstyrrelser, spiseforstyrrelser, personlighedsforstyrrelser, neuropsykiatriske forstyrrelser i de første tre leveår (udviklingsforstyrrelser, regulationsforstyrrelser) ifølge specifik småbarnsklassifikation: diagnostic classification 0-5.

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *psykiatri børn og unge*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 7. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikation	<p>Patientgruppen psykiatri børn og unge indeholder følgende indikation:</p> <p>Autismespektrumforstyrrelse (ASF) hos et barn eller ung med ét eller flere af nedenstående kliniske symptomer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mental retardering / forsinket psykomotorisk udvikling2. Dymorfe træk3. Epilepsi <p>Det bemærkes, at der kan være overlap til indikationer i patientgruppen 'børn og voksne med sjældne sygdomme'.</p>
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 450 per år. Det er derudover estimeret, at 50 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes ca. 1400 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, familieanalyser (trio) samt de første to år et antal tidligere henviste patienter.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik.</p> <p>I dag tilbydes genetisk udredning kun til en lille del af patienterne (estimeret 10 %), hvor det ville være relevant.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 7-25 % af undersøgte patienter får en genetisk diagnose på baggrund af nuværende genetiske diagnostik. <p>Der er tale om et skøn baseret på litteraturen, primært studier baseret på analyser med kromosomal mikroarray.</p>

Ved overgang til helgenomsekventering

- 31-37 % af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering.

Der er tale om et skøn, da der ikke foreligger publicerede studier, der anvender helgenomsekventering i en børne- og ungdomspsykiatrisk population af børn med ASF. En metaanalyse af exom-analyser har vist, at blandt personer med mental retardering fandt man en patogen eller mulig patogen genetisk variant i 39% af tilfældene. Samme metaanalyse fandt, til sammenligning, en genetisk årsag i 37% af tilfældene, når der var tale om patienter med mental retardering og/eller ASF. Hvis der var tale om primær ASF, var det kun i 16% af tilfældene, at en genetisk forklaring kunne findes.

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

I fremtiden forventes helgenomsekventering at kunne give patienterne:

- mere korrekt diagnosticering af patientens sygdomsbillede, herunder viden om mulige symptomer fra andre organsystemer
- øget forståelse og viden i familien om symptomer og vanskeligheder hos barnet/den unge
- mere optimal støtte og behandling
- afklaring ift. relevante sociale tiltag, såsom tilbud om institution eller skoleplacering
- mulighed for genetisk rådgivning til familien samt evt. familieudredning og prænatal diagnostik

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- SNV analyse
- CNV analyse

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Ikke nødvendige for igangsættelse:

- Repeat expansions (men ønskes valideret som en del af pipeline)
- Analyse på DNA fra kindskrab

Anbefalinger fra specialistnetværket for psykiatri børn og unge

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen. Herudover har de bl.a. beskrevet, hvilke kliniske kriterier der skal være opfyldt for at kunne henvise til helgenomsekventering, hvad det forventede antal helgenomsekventeringer er per år, hvad det forventede diagnostiske udbytte er samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Indikation for autismespektrumforstyrrelse hos et barn eller ung

Indikation

Autismespektrumforstyrrelse (ASF) hos et barn eller ung med ét eller flere af nedenstående kliniske symptomer:

- Mental retardering / forsinket psykomotorisk udvikling
- Dymorfe træk
- Epilepsi

Der kan være overlap til indikationer i patientgruppen *børn og voksne med sjældne sygdomme*.

Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)

ASF indbefatter F84.0 Infantil autisme, F84.1 Atypisk autisme, F84.5 Asperger's syndrom, F84.8 Anden gennemgribende udviklingsforstyrrelse.

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

ASF består af en gruppe af psykiske lidelser, hvor der er forstyrrelse af udviklingen inden for det sociale og det kommunikative område sammen med adfærdssymptomer såsom gentagen adfærd, tvangssymptomer, rokken og andre gentagne motoriske bevægelser og særinteresser. Forstyrrelsen opstår tidligt i barnets udvikling, men man kan både blive diagnosticeret tidligt i barndommen eller senere i livet. Patienterne kan fungere på meget forskelligt niveau, hvilket bl.a. afhænger af samtidig tilstedeværelse af andre somatiske og psykiske/mentale lidelser såsom mentalt retardering, men mange andre faktorer spiller også ind på personens funktionsniveau, og dermed evne til at passe skole, klare sig selv som voksen m.m.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja.
Skal der være familiær disposition?	Ikke nødvendigvis.
Er der særlige alderskriterier?	Alder <18 år.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	<p>Et eller flere af nedenstående særlige kliniske symptomer skal være tilstede sammen med ASF (dvs. kompleks autisme / autisme + (1, 5)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mental retardering / forsinket psykomotorisk udvikling • Dymorfe træk • Epilepsi
Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages før helgenomsekventering tilbydes? (laboratoriediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?)	Genetisk undersøgelse for Fragilt X-syndrom bør foretages først, iht. den klinisk, genetiske retningslinje (1), medmindre helgenomsekventeringsdata kommer til at kunne bruges til analyse for repeat-expansion af fragile X mental retardation 1 (FMR1)-genet.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Ved tvivl, om patienten opfylder kriterierne for rekvirering, bør patienten inden bestilling drøftes i regi af tværfaglig konference med deltagelse af speciallæge i klinisk genetik og speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri og evt. speciallæge i pædiatri. Set-up kan være regi- onal Multidisciplinær Teamkonference (MDT) eller anden lign. faglig konference afhængig af regional organisering.

Er der særlige krav til kompetence-niveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)

Ordination skal foretages af en læge efter beslutning på konference jf. punkt vedr. særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering.

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Patienten og pårørende skal informeres om den omfattende genomiske sekventering af en læge eller genetisk vejleder, som er uddannet til dette og løbende vedligeholder sine kompetencer fx sv.t. European Board of Medical Genetics (EBMG)'s retningslinjer.

Der er risiko for sekundære fund, hvilket medfører stillingtagen til, hvad familien ønsker at få informationer om i tilfælde af sekundære fund.

Børnene skal informeres på individuelt niveau afhængig af mental alder og tilstand.

Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data samt klinisk varetagelse af analyse-svar, herunder anbefaling om MDT?

Andet?

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Ca. 450 patienter.

Det forventede antal er op til 450 patienter om året. Det er baseret på et skøn, da præcise data ikke kunne fremskaffes.

Findes der en gruppe af tidligere henviste/diagnosticerede patienter i klinisk forløb, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekven-

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: Ca. 50 tidligere henviste, baseret på et skøn.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år 2 år 3 år

tering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

De tidligere henviste fordeles over år 1 og 2.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken genetisk diagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Helgenomsekventering erstatter eksisterende genetiske diagnostik, som er følgende:

Anbefales det, at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetiske diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik?

Ved mistanke om specifikt syndrom eller når der eksempelvis ses dysmorfe træk, mental retardering eller forekommer epilepsi, foretages aktuelt analyse for fragilt X syndrom eller anden relevant undersøgelse på baggrund af det kliniske billede, såsom array comparative genomic hybridization (array CGH), eller der foretages whole exome sequencing (WES) ved klinisk genetisk afdeling til udredning af disse patienter.

Det er indtrykket, at det kun er en lille del (måske 10%) af de patienter, hvor det ville være relevant med genetisk diagnostik, der rent faktisk bliver henvist til dette fra børne- og ungdomspsykiatrien, og dette varierer formodentlig også fra landsdel til landsdel.

En andel af patienterne har overlap med andre patientgrupper i Nationalt Genom Center.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Nej, også på forældre.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behov og antal)

Ja, skal foretages som trioanalyse.

Såfremt det ikke er muligt at få genetisk materiale fra begge forældre, vil helgenomsekventering blive foretaget ud fra disse præmisser.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient?

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Det er en patientgruppe, hvor det kan være svært at tage blodprøve. Således forventes det, at der vil være behov for, at analysen kan udføres på DNA gemt fra tidligere, alternativt kan foretages kindskrab (i <5% af tilfældene skønsmæssigt).

Ved ja, beskriv behov.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Hos alle eller en delmængde (beskriv).	Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Behov for anden dækning af genomet <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Er der behov for hurtige analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Andre behov <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) FMR1 repeat-expansion (se punkt vedr. parakliniske undersøgelser).
Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 3 (trio)	

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for	Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 1350.
<ul style="list-style-type: none"> nyhenviste patienter tidligere henviste/diagnosticerede patienter 	Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter: 75.
for indikationen.	

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik? (Indsæt referencer)	7-25%. Der er tale om et skøn baseret på litteraturen (1, 3), hvor det er fundet, at der med arrayCGH kan påvises en specifik genetisk variant som årsag til ASF i mindst 10% af tilfældene, mens det for ASF + mental retardering drejer sig om 15% eller mere (3).
---	---

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	31-37% (3). Der er tale om et skøn, da der ikke endnu er publiceret studier, der anvender helgenomsekventering i en børne- og ungdomspsykiatrisk population med ASF. En metaanalyse af exom-analyser (6) har imidlertid vist, at blandt personer med mental retardering (N=10)
---	---

(Indsæt referencer)

fandt man en patogen eller mulig patogen genetisk variant i 39% af tilfældene. Samme metaanalyse fandt til sammenligning en genetisk årsag i 37% af tilfældene, når der var tale om patienter med mental retardering og/eller ASF (N=6). Hvis der var tale om ASF, var det kun i 16% af tilfældene, at en genetisk forklaring kunne findes (N=5).

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. 26), forventes at opnå en klinisk effekt ved fx at modtage en mere specifik behandling?

Den kliniske effekt, der kan opnås, afhænger af hvilken genetisk variant, der påvises, men det vurderes, at der i en betydelig andel (estimeret til 25-50%) af de patienter med ASF, hvor der påvises en genetisk forklaring, vil kunne opnå en klinisk effekt (merværdi) (3, 4).

(Indsæt referencer)

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten vil opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)?

Klinisk effekt, der forventes med helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik:

Ad diagnose:

fx ved at:

Der forventes i flere tilfælde at kunne ske en mere korrekt diagnosticering af patientens sygdomsbillede, der både involverer psykiatriske symptomer, men i nogle tilfælde også inkluderer symptomer fra forskellige andre organsystemer såsom hjerte eller bevægeapparat som led i potentiel genetisk sygdom.

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

Ad forståelse og viden i familien:

Viden hos patienten og måske især forældrene om evt. genetiske forklaringer kan øge forståelsen for symptomer og vanskeligheder hos barnet/den unge, se eksempelvis klinisk eksempel i ref. 4.

Ad behandling:

(Indsæt referencer)

Mange patienter vil med korrekt diagnose kunne støttes og behandles mere optimalt så f.eks. angst, uro og udadreagerende adfærd mindskes. Se ref. 3, tabel 1 for beskrivelse af, hvilke implikationer påvisning af genetisk årsag til ASF kan have.

Behandlingsforløbet ved diagnose ændres for de fleste, og det relevante sociale tiltag såsom institution eller skoleplacering tilbydes.

Ad genetisk rådgivning:

Genetisk rådgivning kan være meget vigtig dels ift. egen reproduktion og hos familiemedlemmer, hvis der påvises genetisk forklaring, eksempelvis ved påvisning af et af generne for tuberøs sklerose, hvor arvegangen er autosomal dominant (3). Et andet eksempel er den øgede kræft risiko, der kan ses ved Cowden syndrom. Ved påvisning af syndromet kan patienten tilbydes kræftscreening løbende med henblik på at hindre udvikling af kræftsygdom i bestemte organer (3).

Ad prognose:

Der forventes mere præcis vurdering af prognose og mulighed for genetisk rådgivning af familien i forhold til ønske om flere børn samt evt. familieudredning og prænatal diagnostik (4).

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- **Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?**
- **Hvorfra skal data hentes? Fin-des der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**
- **Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?**

Følgende parametre vil være relevante at måle:

1. Diagnostisk genetisk udbytte (målt som antal personer med ASF og påvist klasse 4 og 5 varianter pr. år/antal personer med ASF, der har fået foretaget WGS). Dette kan også sammenlignes med tidligere diagnostisk genetisk udbytte opnået med vanlige genetiske analyser, selv om der selvfølgelig vil være en betydelig usikkerhed.
2. Hvor stor en andel af familierne får afklaret en gentagelsesrisiko og mulighed for prænatal diagnostik?
3. Hvor mange patienter vil med korrekt genetisk diagnose kunne opnå optimeret udredning, behandling og støtte?

Det kan også overvejes at se på:

4. Andel henvisninger fra den regionale børne- og ungdomspsykiatri til de regionale genetiske afdelinger til genetisk udredning pba. indikationen ud af alle henvisninger til den pågældende afdeling.
5. Undersøge om der identificeres flere med fragilt X-syndrom (fragilt X-syndrom er valgt som repræsentant for gruppen af genetiske lidelser, som kan ses ved ASF) for at vurdere, om der vil blive diagnosticeret flere genetiske lidelser hos børn og unge med ASF med en mere systematisk undersøgelsesmetode, der inkluderer de valgte indikationer.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.

Der bliver aktuelt ikke tilbudt WGS til patientgruppen i Danmark.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen, eller som led i forskningsprojekt?

På trods af at der er udarbejdet en guideline i Danmark vedr. genetisk udredning for ASF (1), bliver der heller ikke systematisk tilbudt genetisk udredning med andre genetiske analyser i børne- og ungdomspsykiatrien. Nogle patienter bliver, hvis de kommer til udredning på børneafdelingen, på indikation, tilbudt anden genetisk udredning end WGS.

Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.

Efter specialistnetværkets bedste vurdering tilbydes ikke rutinemæssigt udredning med helgenomsekventering, på nær i enkelte lande såsom Frankrig og Island.

Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

Referencer:

1. Guideline til genetisk udredning ved autismespektrumforstyrrelse 2021. https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2021/11/Guideline_Udredning-af-Autisme-Spektrum-Forstyrrelse_September_2021.pdf
2. Huang J, Liu J, Tian R, Liu K, Zhuang P, Sherman HT, Budjan C, Fong M, Jeong M-S, Kong X-J. A Next Generation Sequencing-Based Protocol for Screening of Variant of Concern in Autism Spectrum Disorder. *Cells* 2022; 11: 10.
3. Savatt JM, Myers SM. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. *Front Pediatr* 2021; 9: 526779.
4. Solgi M, Fernandes J, Zuckerman KE, Shapiro D, Augustyn M. Challenging Case: The Role of Genetic Testing in Complex Autism. *J Dev Behav Pediatr* 2022; 43(1): 60-62.
5. Miles, JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, Hillman RE, Farmer JE. Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A*. 2005; 135(2): 171-180.
6. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, Firth HV, Frazier T, Hansen, RL, Prock L, Brunner H, Hoang N, Scherer SW, Sahin M, Miller DT and the NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2019; 21(11): 2413-2421.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

T +45 24 97 17 65 M
kontakt@ngc.dk W
www.ngc.dk