

# АЛГОРИТЪМ ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ НА ДИАГНОСТИЧНИЯ УСПЕХ НА СЕКВЕНИРАНЕТО НА ЦЕЛИ ЕКЗОМИ ПРИ ЛИЦА С ДИСТОНИЯ LANCET NEUROL 2020; 19: 908-18

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS  
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

**Share. Care. Cure.**



## Отказ от отговорност:

"Подкрепата на Европейската комисия за издаването на тази публикация не представлява одобрение на съдържанието, което отразява единствено възгледите на авторите, и Комисията не носи отговорност за използването на съдържащата се в нея информация."

Повече информация за Европейския съюз е достъпна в интернет (<http://europa.eu>).

Люксембург: Служба за публикации на Европейския съюз, 2019 г.

© Европейски съюз, 2019

Възпроизвеждането е разрешено, при условие че се посочи източникът.

## ВЪВЕДЕНИЕ В ЕВРОПЕЙСКАТА РЕФЕРЕНТНА МРЕЖА ЗА РЕДКИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ERN-RND)

ERN-RND е европейска референтна мрежа, създадена и одобрена от Европейския съюз. ERN-RND е здравна инфраструктура, която се фокусира върху редките неврологични заболявания (РНЗ). Трите основни стълба на ERN-RND са: (i) мрежа от експерти и експертни центрове, (ii) генериране, обединяване и разпространение на знания за РНЗ и (iii) прилагане на електронно здравеопазване, за да може експертизата да пътува вместо пациентите и семействата.

ERN-RND обединява 64 от водещите експертни центрове в Европа, както и 4 асоциирани партньори в 24 държави-членки и включва изключително активни пациентски организации. Центровете се намират в Австрия, Белгия, България, Хърватия, Кипър, Чешката република, Дания, Естония, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Малта, Нидерландия, Полша, Словения, Испания и Швеция.

Следните групи заболявания са обхванати от ERN-RND:

- Атаксии и наследствени спастични параплегии
- Атипичен паркинсонизъм и генетична болест на Паркинсон
- Дистония, пароксизмални дистонии и Синдром на невродегенерация с натрупване на желязо в мозъка
- Фронтотемпорална деменция
- Болест на Хънтингтън и други видове хорей
- Левкодистрофии

Конкретна информация за мрежата, експертните центрове и обхванатите заболявания може да бъде намерена на уебсайта на мрежата [www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu).

### **Препоръка за клинична употреба:**

**Европейската референтна мрежа за редки неврологични заболявания одобри този алгоритъм за прогнозиране на диагностичния успех на секвенирането на цели екзоми при лица с дистония. Референтната мрежа препоръчва използването на насоките.**

## ИЗКЛЮЧВАНЕ НА ОТГОВОРНОСТ

При клиничните насоки, препоръките за лекарски практики, системните обзорни работи и другите насоки, които се публикуват, подкрепят или чиято стойност се потвърждава от ERN-RND, се касае за оценка на актуална научна и клинична информация, която се предоставя като предложение за обучение.

Информацията (1) не обхваща може би всички подходящи лечения и методи за обгрижване и не трябва да се смята за констатация на стандарта за обгрижване; (2) не се актуализира непрекъснато и е възможно да не отразява най-новите познания (от изготвянето на тази информация и нейното публикуване респ. прочитане може да се е появила нова информация); (3) се отнася само за специфично посочените въпроси; (4) не представлява предписание за определено медицинско обслужване; (5) не замества независимото професионално решение на лекуващия лекар, тъй като не взема под внимание индивидуалните различия между отделните пациенти. Във всеки случай лекуващият лекар трябва да процедира индивидуално със съответния пациент. Използването на информацията е доброволно. Информацията се предоставя от ERN-RND въз основа на действителното състояние и ERN-RND не дава изрична или мълчалива гаранция по отношение на

тази информация. ERN-RND изрично отхвърля даването на всякаква гаранция за годност за приложение и годност за определена употреба или определена цел. ERN-RND не поема отговорност за телесни повреди или материални щети, които произтичат от използването на тази информация или са във връзка с нея, както и за грешки или пропуски.

## МЕТОДИ

Процесът на одобрение е извършен от Групата по болести за дистония, пароксизмални разстройства и NBIA на ERN-RND.

Съгласието за одобрение е дадено от цялата група по заболяванията на: 20.09.2023 г.

## Група болести за дистония, пароксизмални разстройства и NBIA:

### Координатори на групите по болести:

Sylvia Voesch<sup>25</sup>; Belen Perez<sup>47</sup>; Tobias Bäumer<sup>40</sup>

### Членове на групата по болести:

#### Специалисти по здравни грижи:

Aive Liigant<sup>35</sup>; Alberto Albanese<sup>19</sup>; Alejandra Darling<sup>16</sup>; Alexander Münchau<sup>40</sup>; Ana Rodríguez<sup>22</sup>; Andras Salamon<sup>34</sup>; Andrea Mignarri<sup>5</sup>; Anke Snijders<sup>28</sup>; Anna De Rosa<sup>2</sup>; Anne Koy<sup>36</sup>; Antonio Elia<sup>18</sup>; Antonio Federico<sup>5</sup>; Aoife Mahony<sup>21</sup>; Astrid Daniela Adarmes<sup>48</sup>; Aurelie Meneret<sup>6</sup>; Bart Post<sup>28</sup>; Bernhard Landwehrmeier<sup>42</sup>; Christos Koros<sup>10</sup>; Damjan Osredkar<sup>45</sup>; Daniel Boesch<sup>25</sup>; Dirk Dressler<sup>15</sup>; Ebba Lohmann<sup>41</sup>; Elena Ojeda Lepe<sup>48</sup>; Elina Pucite<sup>26</sup>; Elisa Unti<sup>4</sup>; Enrico Bertini<sup>27</sup>; Erik Johnsen<sup>1</sup>; Erik Hvid Danielsen<sup>1</sup>; Evangelos Anagnostou<sup>10</sup>; Fran Borovecki<sup>38</sup>; Francesco Nicita<sup>27</sup>; Francisco Grandas<sup>14</sup>; Giacomo Garone<sup>27</sup>; Giorgos Pitsas<sup>9</sup>; Giovanna Zorzi<sup>18</sup>; Giovanni Palermo<sup>4</sup>; Giulia Giannini<sup>20</sup>; Heli Helander<sup>12</sup>; Ivana Jurjevic<sup>38</sup>; Javier Perez Sanchez<sup>14</sup>; Jeroen Vermeulen<sup>24</sup>; Jiri Klempir<sup>13</sup>; Juan Dario Ortigoza Escobar<sup>16</sup>; Julian Zimmermann<sup>37</sup>; Kathleen Gorman<sup>21</sup>; Kathrin Grundmann<sup>41</sup>; Katja Kollwe<sup>15</sup>; Katja Lohmann<sup>40</sup>; Kinga Hadzsiev<sup>46</sup>; Krista Ladzovska<sup>26</sup>; Leonidas Stefanis<sup>10</sup>; Maja Kojovic<sup>45</sup>; Malgorazate Dec-Cwiek<sup>39</sup>; Manuel Dafotakis<sup>29</sup>; Marek Baláž<sup>32</sup>; Maria Jose Marti<sup>16</sup>; Maria Judit Molnar<sup>31</sup>; Maria Victoria Gonzalez Martinez<sup>47</sup>; Marie Vidailhet<sup>6</sup>; Marina de Koning-Tijssen<sup>44</sup>; Marta Skowronska<sup>17</sup>; Marta Correa<sup>48</sup>; Marta Blázquez Estrada<sup>7</sup>; Martina Bočková<sup>32</sup>; Mette Møller<sup>1</sup>; Michal Sobstyl<sup>17</sup>; Michèl Willemsen<sup>28</sup>; Myriam Carecchio<sup>3</sup>; Norbert Brüggemann<sup>40</sup>; Norbert Kovacs<sup>46</sup>; Ognjana Burgazlieva<sup>33</sup>; Pablo Mir<sup>48</sup>; Pawel Tacik<sup>37</sup>; Pierre Kolber<sup>8</sup>; Ramona Valante<sup>26</sup>; Richard Walsh<sup>21</sup>; Roberto Cilia<sup>18</sup>; Roberto Ceravolo<sup>4</sup>; Roberto Eleopra<sup>18</sup>; Rocío García-Ramos<sup>30</sup>; Sebastian Löns<sup>40</sup>; Silvia Jesús Maestre<sup>48</sup>; Soledad Serrano<sup>22</sup>; Susanne Schneider<sup>23</sup>; Thomas Klopstock<sup>23</sup>; Thomas Gasser<sup>41</sup>; Thomas Musacchio<sup>43</sup>; Tom de Koning<sup>44</sup>; Wolfgang Nachbauer<sup>25</sup>; Yaroslau Compta<sup>16</sup>

#### Представители на пациентите:

Monika Benson<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Aarhus University Hospital, Denmark; <sup>2</sup>AOU - Federico II University Hospital, Naples, Italy; <sup>3</sup>AOU - University Hospital Padua, Italy; <sup>4</sup>AOU - University Hospital Pisa, Italy; <sup>5</sup>AOU - University Hospital Siena, Italy; <sup>6</sup>APHP - Reference Centre for Rare Diseases 'Neurogenetics', Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; <sup>7</sup>Asturias Central University Hospital, Oviedo, Spain; <sup>8</sup>CHL - Luxembourg Hospital Center, Luxembourg; <sup>9</sup>Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Egkomi, Cyprus; <sup>10</sup>Eginitio Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece; <sup>11</sup>ePAG representative; <sup>12</sup>Finland Consortium: University Hospitals in Oulu, Tampere and Helsinki, Finland; <sup>13</sup>General University Hospital Prague, Czech Republic; <sup>14</sup>Gregorio Marañón General University Hospital, Madrid, Spain; <sup>15</sup>Hannover Medical School, Germany; <sup>16</sup>Hospital Clinic Barcelona and Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain; <sup>17</sup>Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland; <sup>18</sup>IRCCS - Foundation of the Carlo Besta Neurological Institute, Milan, Italy; <sup>19</sup>IRCCS - Humanitas Clinical Institute of Rozzano, Milan, Italy; <sup>20</sup>IRCCS -

Institute of Neurological Sciences of Bologna, Italy; <sup>21</sup>Irish Consortium: Tallaght University Hospital and Children's Health Ireland; <sup>22</sup>La Paz University Hospital, Madrid, Spain; <sup>23</sup>Ludwig Maximilian University Hospital, Munich, Germany; <sup>24</sup>Maastricht University Medical Center, Netherlands; <sup>25</sup>Medical University Innsbruck, Austria; <sup>26</sup>Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia; <sup>27</sup>Pediatric Hospital Bambino Gesù, Rome, Italy; <sup>28</sup>Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Netherlands; <sup>29</sup>RWTH - University Hospital Aachen, Germany; <sup>30</sup>San Carlos Clinical Hospital, Madrid, Spain; <sup>31</sup>Semmelweis University, Budapest, Hungary; <sup>32</sup>St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic; <sup>33</sup>St. Naum University Neurological Hospital, Sofia, Bulgaria; <sup>34</sup>Szent-Györgyi Albert Medical Center, Szeged, Hungary; <sup>35</sup>Tartu University Hospital, Estonia; <sup>36</sup>University Hospital Köln; <sup>37</sup>University Hospital Bonn, Germany; <sup>38</sup>University Hospital Center Zagreb, Croatia; <sup>39</sup>University Hospital in Krakow, Poland; <sup>40</sup>University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany; <sup>41</sup>University Hospital Tübingen, Germany; <sup>42</sup>University Hospital Ulm, Germany; <sup>43</sup>University Hospital Würzburg, Germany; <sup>44</sup>University Medical Center Groningen, Netherlands; <sup>45</sup>University Medical Centre Ljubljana, Slovenia; <sup>46</sup>University of Pécs, Hungary; <sup>47</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>48</sup>Virgen del Rocio University Hospital, Sevilla, Spain

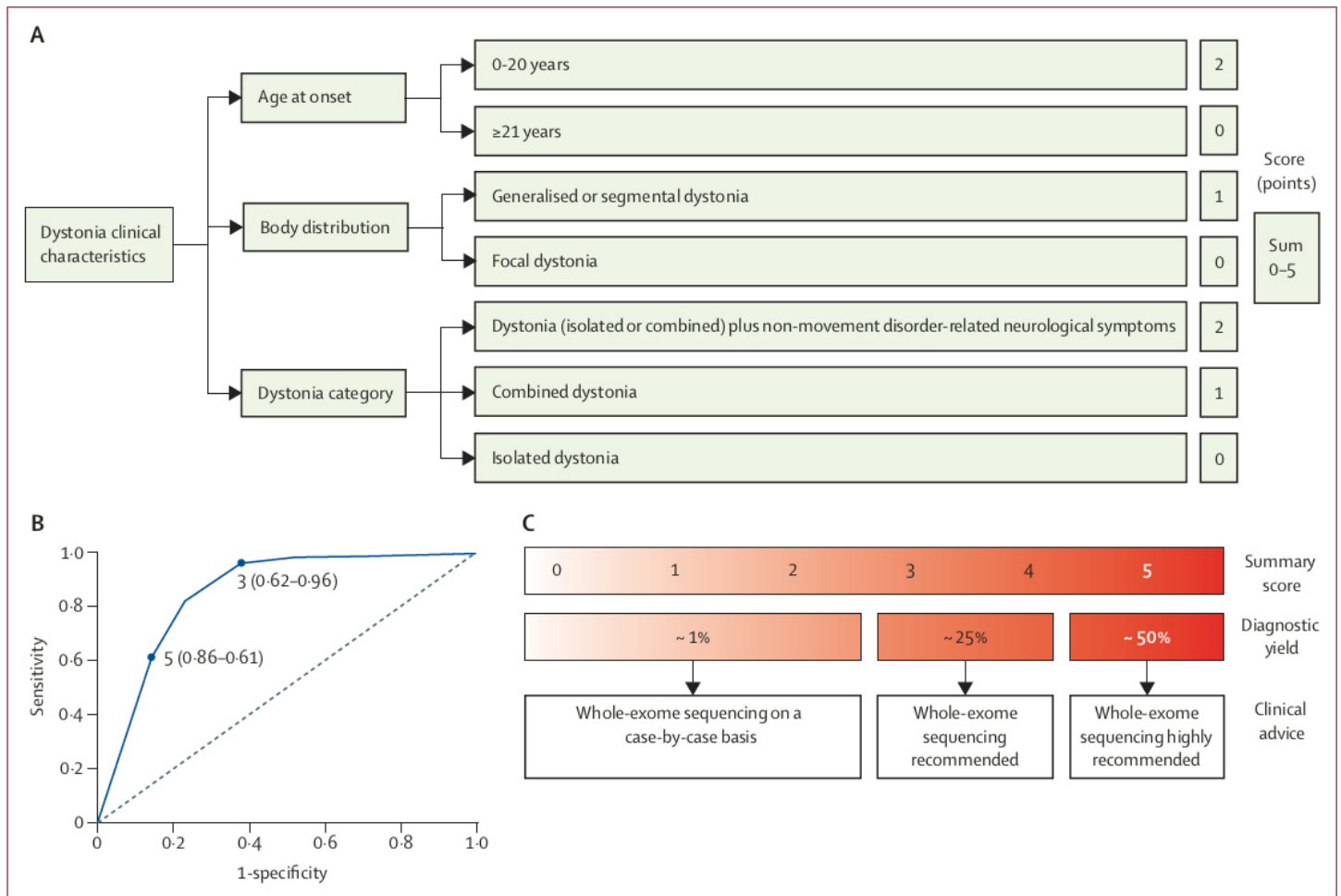
## РЕФЕРЕНЦИИС

Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Weber S, Wagner M, Zhao C, Jochim A, Necpál J, Dincer Y, Vill K, Distelmaier F, Stoklosa M, Krenn M, Grunwald S, Bock-Bierbaum T, Fečíková A, Havránková P, Roth J, Příhodová I, Adamovičová M, Ulmanová O, Bechyně K, Danhofer P, Veselý B, Haň V, Pavelekova P, Gdovinová Z, Mantel T, Meindl T, Sitzberger A, Schröder S, Blaschek A, Roser T, Bonfert MV, Haberlandt E, Plecko B, Leineweber B, Berweck S, Herberhold T, Langguth B, Švantnerová J, Minár M, Ramos-Rivera GA, Wojcik MH, Pajusalu S, Ōunap K, Schatz UA, Pölsler L, Milenkovic I, Laccione F, Pilshofer V, Colombo R, Patzer S, Iuso A, Vera J, Troncoso M, Fang F, Prokisch H, Wilbert F, Eckenweiler M, Graf E, Westphal DS, Riedhammer KM, Brunet T, Alhaddad B, Berutti R, Strom TM, Hecht M, Baumann M, Wolf M, Telegrafi A, Person RE, Zamora FM, Henderson LB, Weise D, Musacchio T, Volkmann J, Szuto A, Becker J, Cremer K, Sycha T, Zimprich F, Kraus V, Makowski C, Gonzalez-Alegre P, Bardakjian TM, Ozelius LJ, Vetro A, Guerrini R, Maier E, Borggraefe I, Kuster A, Wortmann SB, Hackenberg A, Steinfeld R, Assmann B, Staufner C, Opladen T, Růžička E, Cohn RD, Dymant D, Chung WK, Engels H, Ceballos-Baumann A, Ploski R, Daumke O, Haslinger B, Mall V, Oexle K, Winkelmann J.

Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study.

Lancet Neurol. 2020 Nov;19(11):908-918. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30312-4.

## АЛГОРИТЪМ ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ НА ДИАГНОСТИЧНИЯ УСПЕХ НА СЕКВЕНИРАНЕ НА ЦЕЛЯ ГЕНОМ ПРИ ЛИЦА С ДИСТОНИЯ



**Figure 3: Proposed algorithm to predict diagnostic success rate of whole-exome sequencing in individuals with dystonia**

(A) Schematic overview of the proposed scoring system. We selected as scoring parameters clinical predictors of a diagnostic whole-exome sequencing finding, as determined by multiple logistic regression analysis (appendix pp 52–53). The assigned scoring points add up to yield a summary score, ranging from 0 to 5. (B) Receiver operating characteristic curve plot for the proposed score with indication of the specificities and sensitivities at the thresholds postulated in part C. A summary score threshold of 3 points implies a small number (4%) of individuals are erroneously excluded from whole-exome sequencing and an acceptable number (38%) are erroneously included. (C) Summary scores (0–5), proportions of the subgroups with a diagnostic variant (diagnostic yield), and proposed recommendations for the clinical application of whole-exome sequencing in individuals with dystonia.



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

