

# ALGORYTM PRZEWIDYWANIA WSKAŹNIKA SUKCESU DIAGNOSTYCZNEGO SEKWENCJONOWANIA CAŁYCH EKSNÓW U OSÓB Z DYSTONIA LANCET NEUROL 2020; 19: 908-18

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS  
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

**Share. Care. Cure.**



## Zastrzeżenie:

"Wsparcie Komisji Europejskiej przy tworzeniu niniejszej publikacji nie stanowi poparcia dla treści, które odzwierciedlają jedynie poglądy autorów, a Komisja nie może być pociągana do odpowiedzialności za jakiegokolwiek wykorzystanie zawartych w niej informacji".

Więcej informacji na temat Unii Europejskiej można znaleźć w Internecie (<http://europa.eu>).

Luksemburg: Urząd Publikacji Unii Europejskiej, 2019

© Unia Europejska, 2019

Powielanie jest dozwolone pod warunkiem podania źródła.

## WPROWADZENIE DO EUROPEJSKIEJ SIECI REFERENCYJNEJ DLA RZADKICH CHOROÓB NEUROLOGICZNYCH (ERN-RND)

ERN-RND jest europejską siecią referencyjną ustanowioną i zatwierdzoną przez Unię Europejską. ERN-RND jest infrastrukturą opieki zdrowotnej, która skupia się na rzadkich chorobach neurologicznych (RND). Trzy główne filary ERN-RND to: (i) sieć ekspertów i ośrodków eksperckich, (ii) generowanie, gromadzenie i rozpowszechnianie wiedzy na temat RND oraz (iii) wdrażanie e-zdrowia, aby umożliwić podróżowanie wiedzy zamiast pacjentów i rodzin.

ERN-RND zrzesza 64 wiodące europejskie ośrodki eksperckie, a także 4 partnerów stowarzyszonych w 24 państwach członkowskich i obejmuje bardzo aktywne organizacje pacjentów. Ośrodki znajdują się w Austrii, Belgii, Bułgarii, Chorwacji, na Cyprze, w Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, na Węgrzech, w Irlandii, we Włoszech, na Łotwie, Litwie, w Luksemburgu, na Malcie, w Holandii, Polsce, Słowenii, Hiszpanii i Szwecji.

Następujące grupy chorób są objęte ERN-RND:

- Ataksje i dziedziczne paraplegie spastyczne
- Atypowy parkinsonizm i genetycznie uwarunkowana choroba Parkinsona
- Dystonia, zaburzenia napadowe i neurodegeneracja z akumulacją żelaza w mózgu
- Ołębienie czołowo-skroniowe
- Choroba Huntingtona i inne płasawice
- Leukodystrofie

Szczegółowe informacje na temat sieci, ośrodków eksperckich i chorób objętych programem można znaleźć na stronie internetowej sieci [www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu).

### **Zalecenie do stosowania klinicznego:**

**Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych opracowała algorytm w celu przewidywania wskaźnika sukcesu diagnostycznego sekwencjonowania całych eksomów u osób z dystonią. Sieć referencyjna zaleca stosowanie wytycznych.**

## WYŁĄCZENIE ODPOWIEDZIALNOŚCI

Wytyczne kliniczne, zalecenia dotyczące praktyki, przeglądy systematyczne i inne wskazówki opublikowane lub zatwierdzone przez ERN-RND albo których wartość została potwierdzona przez ERN-RND, stanowią ocenę aktualnych informacji naukowych i klinicznych, udostępnianych jako materiał edukacyjny.

Informacje te (1) mogą nie obejmować wszystkich właściwych metod leczenia i opieki i nie powinny być traktowane jako wyznacznik standardu opieki; (2) nie są stale aktualizowane i mogą nie odzwierciedlać najnowszej wiedzy (nowe informacje mogły pojawić się w okresie między przygotowaniem tych informacji a ich opublikowaniem lub odczytaniem); (3) odnoszą się jedynie do konkretnie określonych zagadnień; (4) nie nakazują określonej opieki medycznej; (5) nie zastępują niezależnej profesjonalnej opinii lekarza prowadzącego, ponieważ nie uwzględniają indywidualnych różnic między pacjentami. W każdym przypadku lekarz prowadzący powinien dostosować wybrany sposób postępowania indywidualnie do danego pacjenta. Korzystanie z informacji jest dobrowolne. Informacje są udostępniane przez ERN-RND

w oparciu o rzeczywisty stan rzeczy, a ERN-RND nie udziela ani wyraźnych ani dorożumianych gwarancji w odniesieniu do tych informacji. ERN-RND oświadcza wyraźnie, że nie gwarantuje ani możliwości wykorzystania tych informacji, ani też ich przydatności do określonego zastosowania lub celu. ERN-RND nie ponosi odpowiedzialności za szkody osobowe lub rzeczowe, wynikające z wykorzystania tych informacji lub z nimi związane, a także za ewentualne błędy lub zaniechania.

## METODOLOGIA

Proces zatwierdzania został przeprowadzony przez grupę ds. dystonii, zaburzeń napadowych i NBIA ERN-RND.

Zgoda na zatwierdzenie została udzielona przez całą Grupę ds. Chorób w dniu: 20.09.2023 r.

## Grupa chorobowa ds. dystonię, zaburzenia napadowe i NBIA:

### Koordinatorzy grupy chorobowej:

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

### Członkowie grupy chorobowej:

#### Pracownicy służby zdrowia:

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 Kollewe<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>

#### Przedstawiciele pacjentów:

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

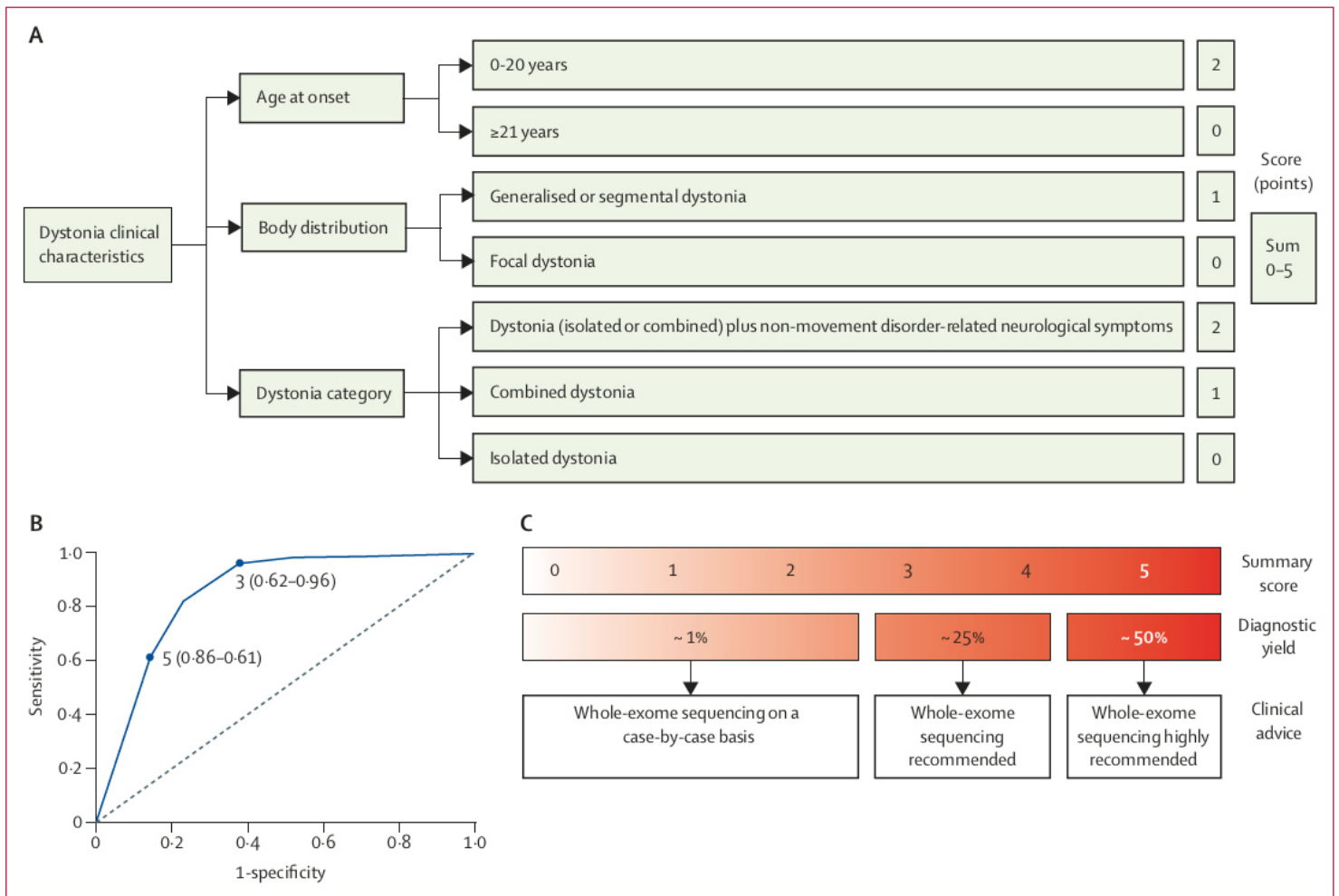
## REFERENCJE

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, Laccone 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.

Warianty monogenowe w dystonii: badanie sekwencjonowania całego egzomu.

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

# ALGORYTM PRZEWIDYWANIA WSKAŹNIKA SKUTECZNOŚCI DIAGNOSTYCZNEJ SEKWENCJONOWANIE CAŁEGO GENOMU U OSÓB Z DYSTONIA



**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

