



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Prædiktiv gentest ved sent debuterende neurodegenerative sygdomme

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)
Dansk Neurologisk Selskab

Godkendt 11.10.2021

Version nr. 2.0

Arbejdsgruppens medlemmer

Medlemmer udpeget af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG):

- Susanne Eriksen Boonen (Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital)
- Jens Michael Hertz (Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital)
- Mette Warming Jørgensen (Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle)
- Suzanne Granhøj Lindquist (Klinisk Genetisk Afdeling og Hukommelsesklinikken, Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Rigshospitalet)

Medlemmer udpeget af Dansk Neurologisk Selskab:

- Lena Elisabeth Hjermand (Hukommelsesklinikken, Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Rigshospitalet)
- Anette Torvin Møller (Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital)

Tovholder: Suzanne Granhøj Lindquist

Tidligere internationale arbejdsgrupper vedr. samme emne

- International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44(8):1533-1536.
- International Huntingtin Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994; 31:555-559.
- MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roos RA and Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing and Counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic testing in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013; 83:221-231.

Revision godkendt: 11.10.2021

Revisionen er udarbejdet af den oprindelige arbejdsgruppe nedsat i 2014 og forud for godkendelse sendt i høring i NeuroGENet.

Indledning

Neurodegenerative sygdomme er en fællesbetegnelse for en gruppe sygdomme, som primært medfører neuronød, herunder Huntingtons sygdom (HS), andre arvelige demenssygdomme, motorneuronsygdomme, Parkinsons sygdom og spinocerebellare ataxier. Sygdommene er generelt karakteriseret ved at være fremadskridende og med de aktuelle behandlingsmetoder uhelbredelige.

Prædiktiv gentest ved sent debuterende neurodegenerative sygdomme har altid rummet særlige problemstillinger. I 1994 publiceredes guidelines for prædiktiv gentest for HS (1,2). Disse guidelines er siden anvendt ikke alene ved prædiktiv gentest for HS, men også for øvrige sent debuterende neurodegenerative sygdomme og har været væsentlige for praksis ved prædiktiv gentest generelt (3).

Guidelines blev i 2013 revideret af en arbejdsgruppe nedsat af EHDN (the European Huntington Disease Network), benævnt 'Genetic Testing and Counselling' Working Group med medlemmer repræsenterende 12 europæiske lande (4).

Nærværende guidelines skal primært ses som et supplement hertil og ikke træde i stedet for disse.

Baggrund for at søge prædiktiv gentest

Baggrunden for at risikoindivider søger genetisk rådgivning mhp. prædiktiv gentest for HS eller andre sent debuterende neurodegenerative sygdomme er ofte et behov for at få afklaret sin status for bedre at kunne planlægge sit liv, i forbindelse med reproduktive beslutninger eller ved bekymring for begyndende symptomer.

Der har ikke hidtil været behandlingsmæssige implikationer af prædiktiv gentest ved denne gruppe af sygdomme. Behandlingsstudier vedr. flere arvelige neurodegenerative sygdomme pågår aktuelt, og det forventes, at prædiktiv gentest i fremtiden i tiltagende omfang kan få behandlingsmæssige konsekvenser. Dette får i givet fald konsekvenser for guidelines vedr. prædiktiv gentest.

Flere af sygdommene er karakteriseret ved udtalt genetisk heterogenitet. Det må i guidelines forudsættes, at der inden eventuelle overvejelser om prædiktiv gentest er stillet en sikker molekylærgenetisk diagnose i familien.

Guidelines

Nedenstående forslag til retningslinjer for genetisk rådgivningsforløb skal betragtes som et vejledende arbejdsredskab:

1. Inden prædiktiv gentest for sent debuterende neurodegenerative sygdomme, er det som ved prædiktiv gentest generelt afgørende, at der tilbydes grundig prætest genetisk rådgivning. Rådgivning bør varetages af speciallæge i klinisk genetik eller læge med specialviden i neurogenetik i formaliseret samarbejde med klinisk genetik jvf. pkt. 6. Ved denne rådgivning skal udredningsforløbet skitseres. Der informeres om de typiske kliniske manifestationer ved sygdommen, arvegang og ikke mindst fordele og ulemper ved prædiktiv gentest. Den eventuelt begrænsede prædiktive værdi i testen forklares. Endvidere informeres om relevante muligheder i forbindelse med eventuelle reproduktive beslutninger (herunder præimplantations genetisk diagnostik og specifik prænatal diagnostik), og forsikringsmæssige aspekter kan drøftes.
2. Anamnesticke oplysninger vedr. familieanamnese og diagnoser skal i videst mulige omfang verificeres.
3. Det skal i videst muligt omfang sikres, at beslutningen er personlig og ikke er drevet af tredjepart.
4. Prædiktiv gentest bør som hovedregel ikke tilbydes mindreårige, hvor det ikke får forebyggelses- eller behandlingsmæssige konsekvenser.
5. Hvis børn af 50 % risikoindivider, som ikke har ønsket deres status afklaret, efterspørger prædiktiv gentest, bør rådgiveren tilbyde dette, under hensyn til den samlede families situation.
6. Det bør tilstræbes, at rådgivningen varetages med tilbud fra et tværfagligt team, bestående af speciallæge i klinisk genetik, neurolog, psykiater og psykolog.
7. Relevant skriftlig patientinformation bør, i det omfang en sådan findes, udleveres til patienten sammen med information om relevante patientforeninger.

8. Prænatal diagnostik bør kun tilbydes, når parret tilkendegiver, at de ønsker at afbryde graviditet med foster, som har fået påvist sygdomsanlægget. Problemstillingen bør derfor diskuteres grundigt igennem med parret, så konsekvens af eventuel undersøgelse er afklaret, inden de tilbydes undersøgelsen.
9. Med mindre der er tale om særlige omstændigheder, f.eks. en aktuel graviditet, bør der være minimum en måneds betænkningstid efter indledende genetisk rådgivning, inden beslutning om prædiktiv gentest tages. Dette mhp. at sikre at der er tale om et reelt og velovervejet informeret valg.
10. Svar formidles ved ny personlig samtale/rådgivning. Før svaret gives, bør det atter sikres, at patienten ønsker dette. Der tilbydes endvidere post test rådgivning, og hvis relevant videre henvisning til opfølgning i neurologisk regi.
11. Videregivelse af oplysninger vedr. rådgivningsforløbet bør altid ske med samtykke fra patienten (5)
12. Laboratorier, som tilbyder prædiktiv gentest, skal deltage i relevante kvalitetssikringsprogrammer og stille mod certificering/akkreditering.

Referencer

1. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994;44(8):1533-1536.
2. International Huntingtin Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994;31:555-559.
3. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Tibben A. Quality in genetic counselling for presymptomatic testing – clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *Eur J Hum Genet* 2013;21:256-260.
4. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roos RA and Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing and Counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic testing in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013;83:221-231.
5. Sundhedsloven (<https://danskelove.dk/sundhedsloven/43>).
6. Dufrasne S, Roy M, Galvez M & Rosenblatt DS. Experience over fifteen years with a protocol for predictive testing for Huntington's disease. *Molecular Genetics and metabolism* 2011; 102(4): 494-504.