Genetisk udredning

ved

Autisme Spektrum forstyrrelse

Dansk selskab for medicinsk genetik

Dansk neuropædiatrisk selskab

Børne og ungdomspsykiatrisk selskab

Godkendt september 2021, Version 1.0, revision planlagt i 2023

Arbejdsgruppens medlemmer:

Neuropædiatri:

Allan Bayat, Afsnit for Epilepsigenetik og Personlig Medicin, Epilepsihospitalet, Filadelfia

Anne Marie Bisgaard Pedersen, BørneUngeAfdelingen, RH

Mette Gyhrs, BørneUngeAfdelingen, RH og Pædiatrisk afdeling, Nordsjællands Hospital Hillerød

Bente Hansen. Pædiatrisk Afdeling, Nordsjællands Hospital Hillerød

Lisbeth Hoffman, Nykøbing F Sygehus

Klinisk Genetik Afdelinger/Genetiske afdelinger

Malene Bøgehus Rasmussen, Klinisk Genetisk Klinik, RH

Trine Bjørg Hammer, Klinisk Genetisk Klinik, RH og Afsnit for Epilepsigenetik og Personlig Medicin, Epilepsihospitalet, Filadelfia (tovholder)

Janni Majgaard Jensen, Klinisk Genetisk Afdeling, AAU

Rikke Steensbjerre Møller, Afsnit for Epilepsigenetik og Personlig Medicin, Epilepsihospitalet, Filadelfia

Børne- og Ungdomspsykiatri:

Niels Bilenberg, Børne-ungdomspsykiatrisk afdeling, OUH

Marlene Briciet Lauritsen, Børne- Ungdomspsykiatrisk Afdeling, AAU

Anne Lise Olsen, Børne-ungdomspsykiatrisk afdeling, RHP

Ulla Schierup Nielsen, Børne- ungdomspsykiatrisk afdeling, AAU

Indholdsfortegnelse

Ordliste og definitioner *4*

Indledning *6*

Arbejdsgruppens Kommissorium *7*

Guidelines tilblivelsesproces *7*

Baggrund *8*

Klinik *8*

Epidemiologi *8*

Gentagelsesrisiko *10*

Anbefaling for henvisning til neuropædiatrisk vurdering *11*

Anamnestiske oplysninger og objektive fund, der indikerer behov for neuropædiatrisk vurdering og eventuelt genetisk udredning: *11*

Henvisningsalgoritme *12*

Anbefalinger for genetisk udredning *13*

Udredningssalgoritme *14*

Appendiks *15*

Bilag 1 Baggrundslitteratur for konklusion og anbefaling *15*

1.1 Kromosom mikroarray (KMA) 15

1.2 Omfattende genetisk analyse (Genpanel/WES/WGS) 18

1.3 Udvalgte syndromer og metaboliske sygdomme 19

Bilag 2 Folder, der beskriver neurologisk undersøgelse af børn *24*

Bilag 3 Gener og Copy Number Varianter associeret med ASF *25*

Bilag 4: Dysmorfologi *26*

Checkliste 26

Artikler om dysmorfologi 27

Ordliste og definitioner

ASF: Autisme Spektrum Forstyrrelse

ASF +: ASF med neurologisk komorbiditet/symptomer, mental retardering, syndrom stigmata, misdannelser mm. (se afsnittet ”Anbefaling for henvisning til neuropædiatrisk vurdering” på side 12).

ASF Multiplex familier: Familier hvor mere end et familiemedlem (inkluderer primært 1. og 2. grads slægtninge) har ASF.

Copy Number Variant (CNV), kopiantalsvarianter: Kvantitative genomiske ændringer som deletioner (tab af genmateriale) eller duplikationer (ekstra kopier af genmateriale).

Ekspressivitet: Graden af et gens manifestation i fænotypen. Ekspressivitet kan variere fra individ til individ og resultere i klinisk varierende sværhedsgrad. Dette benævnes variabel ekspressivitet.

Essentiel ASF: ASF uden neurologisk komorbiditet/symptomer, syndrom stigmata, misdannelser mm. (se afsnittet ”Anbefaling for henvisning til neuropædiatrisk vurdering” på side 11).

Exomsekventering (Hel-exom sekventering; WES): Analysemetode, der læser (sekventerer) alle protein-kodende DNAsekvenser (dvs. exons i generne; exons udgør 1-2 % af det samlede humane genom). Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere. Oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener, som er bredt associeret med patientens fænotype.

Fænotype: Det kliniske billede en genforandring forårsager. Den samme genforandring (genotype) kan føre til forskellige kliniske billeder (fænotyper) hos forskellige personer. Dette skyldes formodentlig at fænotypen bestemmes af genvarianten i samspil med personens øvrige gener og miljø faktorer.

Fragilt-X analyse: analyse, der kan påvise CGG-repeat forlængelse i *FMR1*-genet. Sådanne forandringer i *FMR1*-genet kan aktuelt ikke påvises ved andre analyser (f.eks. NGS-baserede analyser og KMA).

Genomsekventering (Hel-genom sekventering; WGS): Analysemetode som læser (sekventerer) alle genomets DNA-sekvenser, både den protein-kodende og den ikke protein-kodende del af genomet. Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere, oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener som er bredt associeret med patientens fænotype.

Genpanel: Molekylærgenetisk metode til samtidig sekventering af et afgrænset antal gener.

Heritabilitet (graden af arvelighed): angivelse af hvor stor en del af en given egenskab (fænotype), der kan tilskrives genetiske faktorer. Heritabilitet kan bl.a. bestemmes ved at sammenligne mono- og dizygote tvillinger.

Infantil autisme (IA): Autisme diagnose med betydelig symptombyrde på de 3 kerneområder (social interaktion, kommunikation og samt stereotype adfærds- og interessemønstre), og symptomdebut før 3-årsalderen.

Kromosom microarray (KMA; array CGH): Metode til screening af hele genomet (alle kromosomerne) for ubalancerede kromosomafvigelser (deletioner/duplikationer) af en vis størrelse. Metoden kan bl.a. påvise de kendte mikrodeletions- og mikroduplikationssyndromer.

Monogen: Sygdom betinget af genotypen i ét gen. Monogene sygdomme følger mendelsk arvegang, hvor ændringer i et enkelt gen er impliceret i en sygdom, som udviser karakteristiske arvegange (fx. autosomal dominant eller recessiv).

Multifaktoriel: Når årsagen til sygdom skyldes sammenspil mellem flere gener og miljøfaktorer.

Next Generation Sekventering (NGS): Analysemetode, der gør det muligt at analysere store mængder DNA/gener samtidig. NGS er metoden, der bruges til og som gør det muligt at tilbyde større genpaneler, WES og WGS.

Omfattende genetisk analyse: En samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på en gang. WES, WGS, større genpaneler og KMA falder under denne betegnelse.

Penetrans: Gennemslagskraften af genotypen i en given fænotype. Man taler om fuld penetrans, hvis der påvises manifestationer af fænotypen hos alle individer med en specifik genotype. Hvis der kun er manifestation hos nogle, men ikke alle, personer med genotypen, taler man om nedsat penetrans.

Polygen/polygenetisk: Når årsagen til en sygdom skyldes et sammenspil mellem flere gener.

Relativ gentagelses/recurrence risiko (RRR): Forholdet mellem risikoen for ASF hos et familiemedlem og risikoen for ASF i den generelle befolkning.

Sekundære fund: Når man i forbindelse med genetisk diagnostik finder, at personen er i risiko for andre arvelige sygdomme end den, vedkommende blev udredt for. Fundene kan udløse etiske spørgsmål, f.eks. patientens ønske om at vide eller ikke at vide dette, hvorfor god information forud for gentest er vigtig.

Variant af klinisk usikker betydning (VUS; Variant of uncertain (or unknown) significance): Klassifikation af en gen-variant, hvor den kliniske betydning af varianten er usikker eller ukendt. Bruges når varianten ikke kan klassificeres, som enten benign eller patogen.

Indledning

Autismespektrumforstyrrelser (ASF) tilhører gruppen af neuroudviklingsforstyrrelser, og er karakteriseret ved kvalitative forstyrrelser indenfor kommunikation, socialt samspil og ved begrænset, repetitiv adfærd og interessemønster.

Udredningen af en person med ASF kan involvere forskellige lægelige specialer, bl.a. børne- og ungdomspsykiatri, pædiatri (særligt neuropædiatri og Center for Sjældne sygdomme) og klinisk genetik. Tilgængeligheden af genetisk udredning og diagnostik er steget meget de seneste år. Herværende guidelines vil omhandle den genetiske udredning, der i nogle tilfælde anbefales foretaget hos personer med ASF.

I den genetiske udredningsproces skal der tages stilling til mulige genetiske diagnoser, tilgængelige genetiske analyser med samtidig tanke for udgifter, og etiske overvejelser og hvor sandsynligt det er, at en årsag kan findes. Disse skal opvejes af de fordele, der er forbundet med at kende til en specifik diagnose, behandlingsmuligheder, tilbud om relevante medicinske kontroller med henblik på identifikation af komplikationer og associerede medicinske lidelser (fremover kaldet kontrolmuligheder), fastlæggelse af gentagelsesrisiko samt muligheder for prædiktiv eller anlægsbærer-gentest i familien.
Derudover vil en påvist genetisk diagnose kunne forhindre yderligere diagnostiske tests og i nogle tilfælde langvarige udredningsprogrammer.

Disse guidelines er en gennemgang af ætiologien bag ASF, samt en anbefaling af hvilke patienter, der bør tilbydes genetisk udredning inklusiv en udredningsstrategi for dette. (For anbefalinger om klinisk udredning ved ASF, se specifikke guidelines for dette på Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab hjemmeside, samt i følgende reference [1]

Arbejdsgruppens Kommissorium

Overordnet er ønsket med disse nationale genetiske guidelines at medvirke til at sikre ensartet genetisk udredningstilbud på tværs af hospitaler og regioner. Et udredningstilbud, der sikrer relevant og fagligt funderet genetisk udredning til de patienter, hvor det er indiceret
På baggrund af den tilgængelige videnskabelige litteratur og erfaringer fra landets genetiske laboratorier skal guidelinegruppen undersøge, hvilke analyser der er relevante og til hvem og hvornår. Der skal også forsøges taget stilling til mere etiske aspekter ved genetisk udredning bl.a. sekundære fund ved exom og genom-sekventering og påvisning af varianter af ukendt klinisk betydning.
Arbejdet skal munde ud i nationale anbefalinger til hvilke genetiske/metaboliske analyser, der skal tilbydes til hvilke patienter. Ydermere skal arbejdet munde ud i anbefalinger til hvilke "red flags", der bør medføre, at patienter med ASF henvises til neuropædiatrisk vurdering[1] og/eller til klinisk genetisk rådgivning og udredning.
Det er sandsynligt, at anbefalingerne bliver mere omfattende end de udredningstilbud, der gives aktuelt. I givet fald skal arbejdsgruppen komme med forslag til et realistisk arbejdsflow og opgavefordeling imellem de involverede specialer.

Arbejdsgruppens sammensætning: deltagere fra de specialer, der er involveret i ovenstående problemstilling: Neuropædiatri, Børne- og ungdomspsykiatri og Klinisk genetik.

Guidelines tilblivelsesproces

Guideline arbejdet blev initieret af tovholder TBH, der i samarbejde med AB, AMB og RSM, kontaktede de relevante lægelige selskaber mhp. deres opbakning og valg af medlemmer til arbejdsgruppen. Arbejdsprocessen og kommissoriet blev godkendt af selskaberne.

Guidelinerapporten er udarbejdet af arbejdsgruppens medlemmer i perioden 2018-2021 med gentagne mailudvekslinger, video- og arbejdsmøder.

Sendes i høring i Børne og Ungdomspsykiatrisk Selskab (BUP-DK), Dansk Neuropædiatrisk Selskab (DNPS) og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG) i 2021.

Kommentarer og ændringer foretaget på baggrund af de indkomne høringssvar. Herefter sendt til endelig godkendelse i ovenstående selskaber i august 2021.

Fremlægges herefter på hjemmesiderne for: DSMG, DPS, BUP-DK

Guidelines skal revideres i 2023. DSMG har ansvar for at initiere dette.

[1] Vær opmærksom på at ved mistanke om visse tilstande, bør vurdering ske i samarbejde med Center for Sjældne Sygdomme (se Specialeplanen for Pædiatri).

Baggrund

Ved ASF ses forstyrrelse af neuroudvikling indenfor områderne social interaktion og kommunikation samt adfærd (indskrænkede interesser og repetitiv adfærd), som oftest er til stede fra tidlig barndom. Der findes ingen kurativ behandling af ASF. Der er derfor tale om vedvarende afvigelser indenfor social interaktion, kommunikation og adfærd, som kan medføre behov for støtte i varierende grad; for nogle patienter og pårørende kan der være tale om betydelig belastning socialt, psykisk og socioøkonomisk.

Klinik

Der ses stor fænotypisk variation i forhold til sværhedsgrad af forstyrrelsen, og symptomernes udtryk påvirkes endvidere af bl.a. alder, køn og kognitivt niveau. Kernesymptomerne viser sig som kvalitative vanskeligheder indenfor de tre afficerede områder: social interaktion (f.eks. nedsat øjenkontakt og begrænset evne til samspil med andre), kommunikation (f.eks. begrænset evne og initiativ til at kommunikere ved hjælp af tale, gestik og mimik), samt stereotype adfærds- og interessemønstre (stereotype bevægelser, rutinebundethed, detaljefokus og særinteresser). Ved diagnosen infantil autisme (F84.0) skal der være betydelig symptombyrde på alle 3 områder, og symptomerne skal være til stede før 3-årsalderen. Ved ”atypisk autisme”-diagnoserne (F84.1) kan personen på et af de tre områder være relativt velfungerende, eller der kan være debut senere end 3-årsalderen. Ved Aspergers syndrom (F84.5) er symptomerne svarende til infantil autisme, dog med normal sproglig udvikling. Ved diagnosen ”anden gennemgribende udviklingsforstyrrelse” (F84.8) er der tale om den mildeste symptombyrde, og her vil det ofte være følgetilstande såsom angst, belastning eller depression, der bringer den pågældende i kontakt med psykiatrien; disse følgetilstande kan opstå som følge af grundlæggende men milde autistiske vanskeligheder, som måske ikke har været tydeligt funktionshæmmende i barndommen og derfor først skaber alvorlige problemer i ungdom og voksenliv, når kravene til komplekst socialt samspil og fleksibilitet øges. Det er vigtigt i forståelsen af ASF at have øje for den vide variation i både symptombyrde, støttebehov og livskvalitet, hvilket også har betydning, når man overvejer genetisk rådgivning. Ovenstående beskrivelse gælder den aktuelle diagnostiske praksis i Danmark, som baseres på ICD-10-kriterierne (Link: https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F84). Den kommende ICD-11 vil i endnu højere grad lægge vægt på spektrum-forståelsen af ASF (Link: https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/437815624).

Epidemiologi

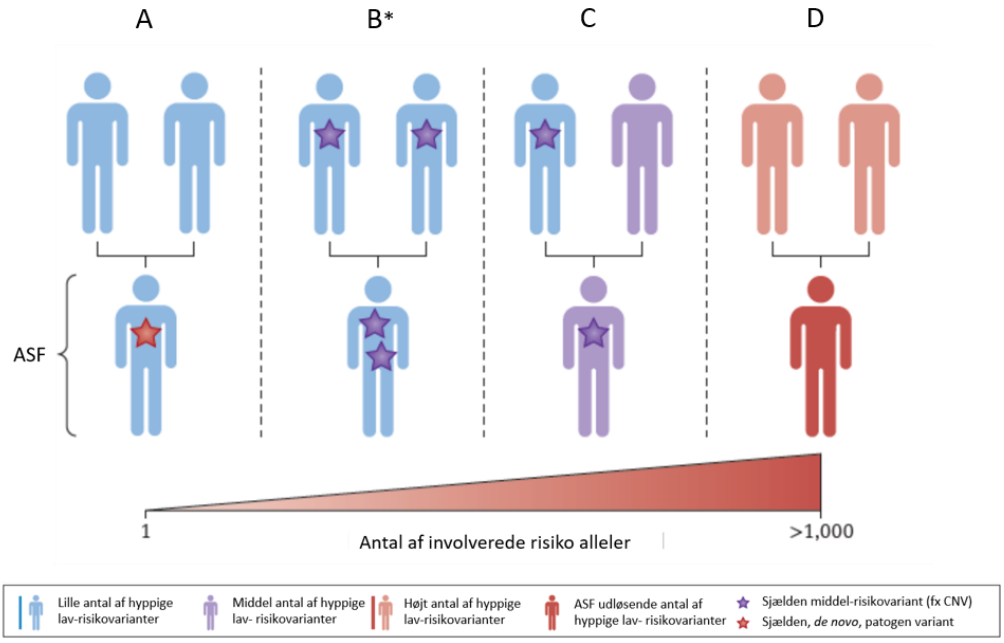
Prævalensen af ASF er i litteraturen angivet til at være omkring 1 - 2 % [2], men der har gennem de sidste par årtier været en konstant stigning i nye tilfælde [3], og den kumulative incidens er i et dansk registerstudie angivet til at være 4,3 % for drenge og 1,8 % for piger under 18 år i Danmark [4]. ASF er omkring fire gange hyppigere hos drenge end piger [5-7], men denne kønsforskel er også blevet mindre i de sidste årtier, efterhånden som relativt flere piger med ASF diagnosticeres. De senere år er der kommet større opmærksomhed på at diagnosticere unge og voksne med mildere grader af ASF, og disse hidtil udiagnosticerede generationer henvises nu. Der diagnosticeres

dermed langt flere personer på autismespektret end med kernediagnosen, infantil autisme, idet infantil autisme-diagnosen kun udgør ca. 1/3 af de autismediagnoser, der gives til børn og unge [4]. Cirka hver femte person med infantil autisme har en grad af mental retardering, og forekomsten af psykiatrisk (bl.a. ADHD, angst, tics, depression) og ikke-psykiatrisk komorbiditet (f.eks. epilepsi og bevægeforstyrrelser) er betydelig [8, 9].

Ætiologi

Genetiske faktorer er den væsentligste årsag til udviklingen af ASF, og i tvillingestudier er der fundet heritabilitetsestimater på 89 – 95 % [10-12]. Miljøfaktorer har dog også betydning [13].
Det genetiske bidrag udgøres oftest af mange enkelte risiko-genvarianter, som hver kun bidrager beskedent til den samlede sum (polygen; Figur 1D)). I andre sjældnere tilfælde er der én væsentlig genetisk forandring, som er den primære årsag til ASF, men som ikke alene fører til ASF. Det vil i en familie vise sig ved, at alle afficerede bærer den genetiske forandring, men at også raske familiemedlemmer kan bære forandringen, svarende til autosomal dominant arvegang med nedsat penetrans. Flere kendte ASF-Copy Number Varianter (CNV'er; f.eks. 16p11.2 deletionssyndrom) er eksempler på dette (Figur 1B og C). Genetiske forandringer, der udviser dominant arvegang med fuld penetrans, forekommer også og kan være nedarvet fra afficeret forælder eller være nyopstået hos patienten (Figur 1A); Eksempel på dette er patogene *SCN2A*-genvarianter. Hos drenge kan der være tale om X-bunden sygdom nedarvet fra rask mor (ikke illustreret), og i indgifte familier skal man være særlig opmærksom på autosomal recessiv sygdom (ikke illustreret).
Aktuelt er det kun monogene ætiologi, man undersøger for ved genetisk diagnostik (Fig. 1A, B, C).

Figur 1 Illustrerer arvegange, som ses ved autisme spektrum forstyrrelser
Modificeret fra T. Bourgenon 2015 [14]



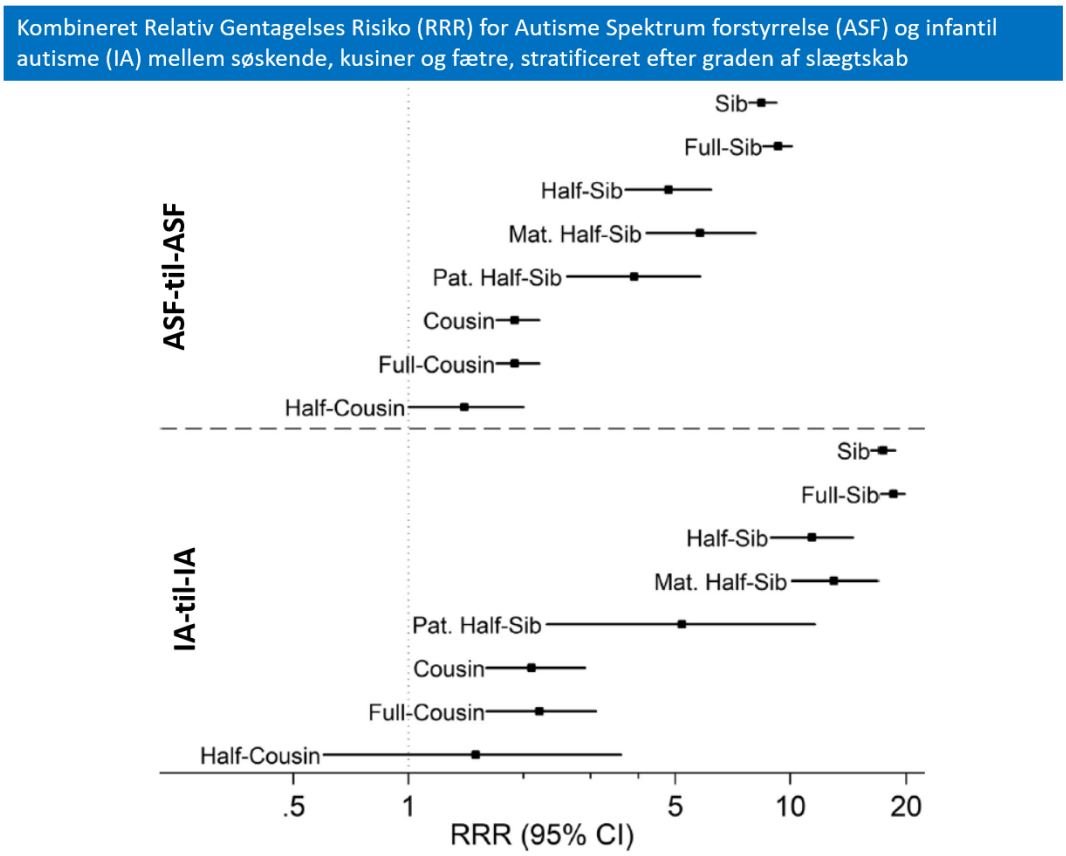
* *Dette er **ikke** en illustration af autosomal recessiv arvegang*

Hvilke miljømæssige faktorer, der er medvirkende til udvikling af ASF, er sværere at belyse, og der er inkongruens mellem forskellige studiers resultater. Der er dog enighed om, at den aktuelle viden er for sparsom til at drage endelige konklusioner. Nyere metaanalyser har bl.a. fundet en sammenhæng mellem risikoen for ASF og øget alder hos forældre, fødselskomplikationer og neonatal gulsot [13, 15].

Gentagelsesrisiko

Familier, hvor ASF-diagnosen er stillet hos deres barn, efterspørger, hvad risikoen er for ASF hos kommende børn. Er der påvist en genetisk årsag hos barnet, kan der gives en specifik gentagelses-risiko f.eks. 50 % ved autosomal dominant sygdom, 25 % ved autosomal recessiv sydom og ca. 1 % ved nyopståede (*de novo*) genvarianter. I familier hvor ætiologien er multifaktoriel, er spørgsmålet ikke ligetil at besvare bl.a. pga. selektionsbias i de studier, der har undersøgt risikoestimater i familien, og ændringer i anvendt diagnostik og registrering over tid. De bedste estimater findes i større epidemiologiske studier. Figur 2 angiver relativ gentagelsesrisiko (RRR) for ASF hos nære familiemedlemmer til patienter med ASF; det skal bemærkes, at gentagelsesrisikoen varierer fra studie til studie, og tallene i figuren skal opfattes som cirka-estimater. Risikoen for andre udviklingsforstyrrelser end ASF er også øget hos familiemedlemmer [16].

Figur 2 Illustrerer den empiriske risiko for ASF med udgangspunkt i graden af slægtskab. Modificeret fra Hansen et al, 2019 [7]



Full = hel; Half = Halv; Cousin = fætter-kusine; Mat. = maternel; Pat = paternel; Sib = søskende

Anbefaling for henvisning til neuropædiatrisk vurdering

ASF kan i nogle tilfælde ses som led i en underliggende neurologisk lidelse eller cerebral skade. Det kunne f.eks. være et præ- eller perinatalt insult, et syndrom, en neurometabolisk eller neurodegenerativ sygdom [17-19]. Sådanne patienter bør vurderes i neuropædiatrisk regi[2] af hensyn til optimering af udredning og behandling. Læger, der udreder og følger børn med ASF, skal derfor være opmærksomme på sådanne problematikker og henvise til neuropædiatrisk vurdering når relevant.

<u>Anamnestiske oplysninger og objektive fund, der indikerer behov for neuropædiatrisk vurdering[2] og eventuelt genetisk udredning:</u>

- Dokumenteret mental retardering eller global psykomotorisk udvikling, som er tydeligt forsinket fra den kronologiske alder.
- Syndromalt udseende.
- Mistanke om epileptiske anfald.
- Stagnation i den psykomotoriske udvikling eller regression. Autistisk regression er ikke i sig selv indikation for henvisning til neuropædiatrisk vurdering[3].
- Mistanke om attakvis forværring af symptomer.
- Ledsagende neurologiske symptomer som væsentlig hypotoni, spasticitet, ataksi og andre bevægeforstyrrelser (tics undtaget).
- Hudforandringer, der giver mistanke om neurokutane syndromer som Tuberøs sklerose og Neurofibromatose type 1.
- Vækstforstyrrelser (højden afvigelser på mere end 2 SD fra gennemsnittet).
- Mikro- eller makrocefali (afvigelser på mere end 2 SD fra gennemsnittet).
- Syns- eller hørehandicap (dette inkluderer ikke isoleret forekomst af myopi, hypermetropi og skelen).
- Medfødte misdannelser (dette inkluderer ikke isoleret forekomst af almindelige misdannelser såsom kryptorkisme og platfod).
- Hvis det samlede billede giver mistanke om et tilgrundliggende syndrom (eksempel: kombination af mindre hovedomfang (f.eks. <1.5 SD), skelen og kryptorkisme).

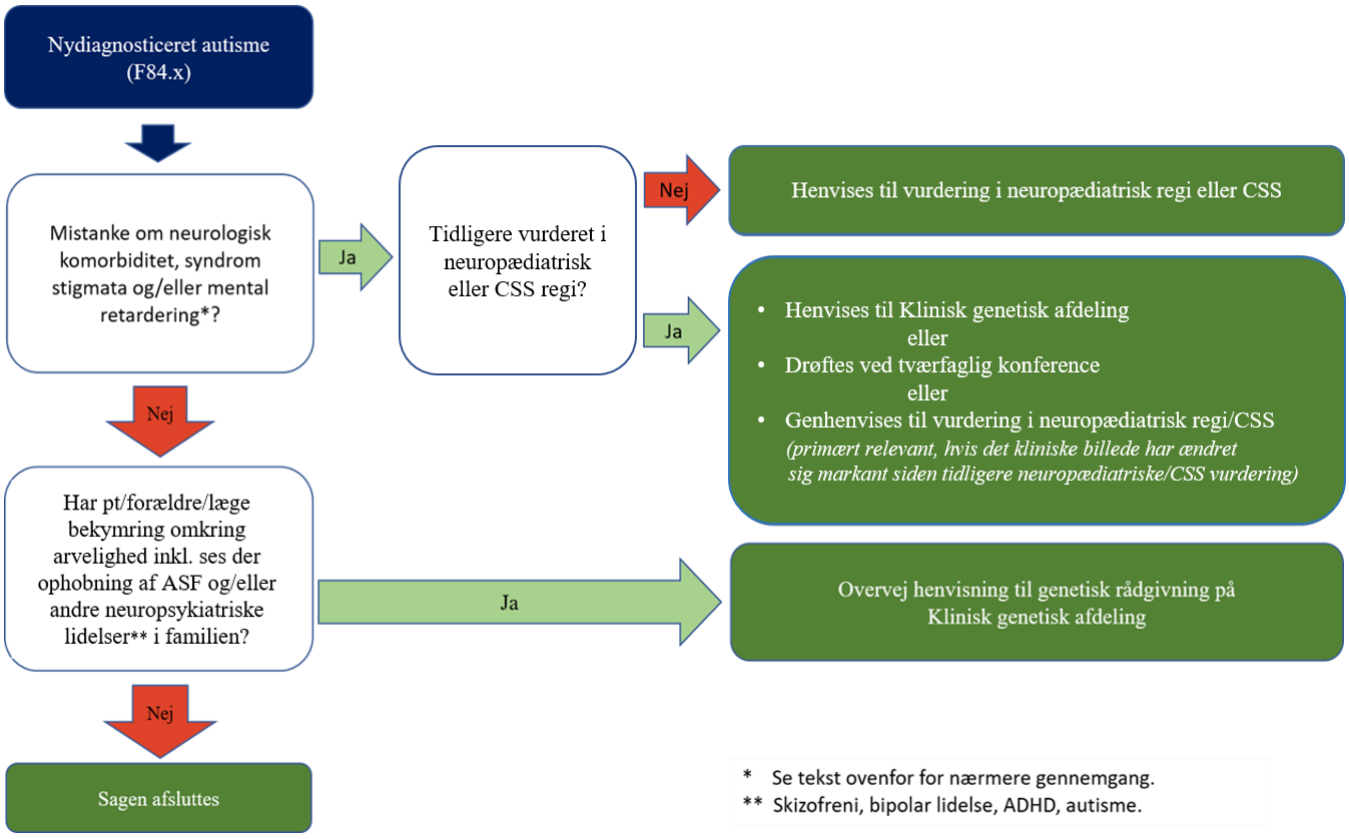
Patienter med essentiel ASF (dvs. ASF uden ovenstående) behøver som udgangspunkt ikke neuropædiatrisk vurdering.

---

[2] Vær opmærksom på at ved mistanke om visse tilstande, bør vurdering ske i samarbejde med Center for Sjældne Sygdomme (se Specialeplanen for Pædiatri).

[3] Der skal sondres mellem global regression/stagnation og autistisk regression. Autistisk regression forekommer i mere end 1/3 af alle tilfælde af ASF og det område, hvor der oftest ses regression, er social nysgerrighed og gensidighed, derefter social kommunikation

Henvisningsalgoritme



Anbefalinger for genetisk udredning

Genetisk udredning varetages primært i neuropædiatrisk, CSS eller klinisk genetisk regi, da der her er erfaring med denne form for analyseresultater. Ønskes det at børne- og ungdomspsykiatriske afdelinger står for dele af den genetiske udredning, anbefales det, at det sker i samarbejde med en klinisk genetiske afdeling.

Essentiel ASF

- Den genetiske baggrund er oftest polygen, og sandsynligheden for en monogen ætiologi er lille. Genetisk udredning er derfor ikke som sådan indiceret. Information om gentagelsesrisiko kan gives på baggrund af empiriske estimater (se afsnit på side 10). Familierne kan ved behov henvises til vurdering på klinisk genetisk afdeling.

ASF+

- Ved mistanke om et specifikt syndrom (f.eks. 22q11-deletion, Rett syndrom, Prader-Willi syndrom, Cowden syndrom, Fragilt-X syndrom, metabolisk sygdom) rekvireres analyse, der kan påvise dette (for gennemgang af metoder se afsnit ”Ordliste og definitioner” og appendix1.3)
    - Husk at give gode kliniske oplysninger på rekvisitionen.
    - Laboratorier/klinisk genetisk afdeling hjælper gerne med at vælge den rette analyse.[4]
- Er der ikke mistanke om specifikt syndrom, bør der tilbydes genetisk udredning med både Fragilt-X analyse (*FMR1*-genet), kromosom mikroarray (KMA) og omfattende genetisk analyse (WES/WGS/genpanel). Fragilt-X analyse bør udføres som første trin parallelt med KMA eller omfattende genanalyse. Rækkefølgen for KMA og omfattende genanalyse kan der ikke gives generelle anbefalinger for, dog anbefales KMA, som førstevalg ved dysmorfi og misdannelser; Omfattende genanalyse ved epilepsi uden misdannelser og dysmorfi.[5]

Multiplex familier[6]

- I familier udelukkende med Essentiel ASF, er anbefaling som ved ”Essentiel ASF”.
- I familier hvor nogle af de afficerede familiemedlemmer har ASF+ kan genetisk udredning overvejes. Vurdering om udredning er relevant, kan med fordel foregå i klinisk genetisk regi og familierne kan henvises til klinisk genetisk afdeling mhp. dette.
- I familier med ASF og/eller andre neuropsykiatriske lidelser, men uden ASF+, er anbefalingerne som ved ”Essentiel ASF”.

Tværfaglige konferencer med deltagelse af neuropædiatri, KG, CSS og BUP

Det anbefales, at sådanne etableres for at optimere vurderingen af indikation for neuropædiatrisk/genetisk udredning af patienter med ASF.

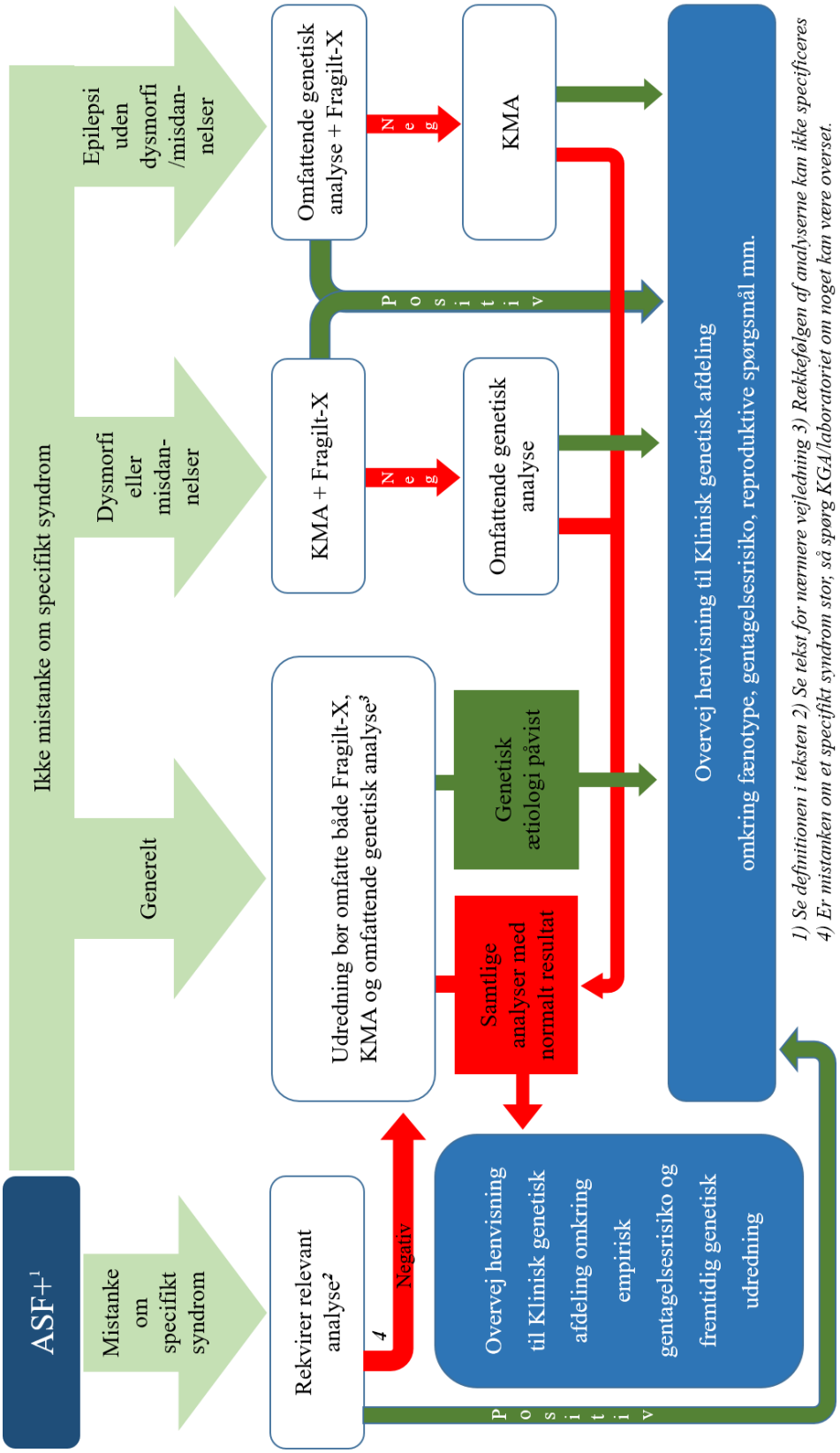
---

[4] Genanalyser er i princippet en screeningsundersøgelse, og ikke alle områder analyseres lige grundigt (af tekniske grunde). Er der klinisk mistanke om et specifikt syndrom på trods af negativt gensvar, så ring og spørg laboratoriet, om der kan være overset noget, og om der i givet fald kan opsættes særlige analyser.

[5] En del af disse patienter vil være målgruppe til WGS (kan erstatte WES og KMA) via Nationalt genom Center (NGC). NGC's hjemmeside opdateres med hvilke patienter der kan tilbydes WGS www.ngc.dk/sundhedsfaglige

[6] Litteraturen på området er ganske sparsom og denne anbefaling er derfor bygget på evidens grad IV materiale.

Udredningsalgoritme



1) Se definitionen i teksten 2) Se tekst for nærmere vejledning 3) Rækkefølgen af analyserne kan ikke specificeres
4) Er mistanken om et specifikt syndrom stor, så spørg KGA/laboratoriet om noget kan være overset.

Appendiks

Bilag 1 Baggrundslitteratur for konklusion og anbefaling

For tre overordnede grupper (KMA, WES/WGS/genpanel og særligt relevante syndromer/sygdomme), blev følgende overvejelser forsøgt behandlet i forhold til analysernes relevans i den genetiske udredning af børn og unge med ASF:

- Diagnostisk udbytte inkl. forskelle i udbytte for subgrupper:
- Ved gennemgang af litteraturen skal det belyses, hvad det diagnostiske udbytte ved at foretage den pågældende genetiske analyse vil være i en population med ASF.
- Særlige omstændigheder: behandling, kontrol, gentagelsesrisiko mm.
- Særlige etiske problemstillinger.
- Økonomi (ca. pris på analyser).

1.1 Kromosom mikroarray (KMA)

Anbefaling: KMA bør tilbydes til alle patienter med ASF+, hvor der ikke er påvist anden sikker ætiologi.

Litteratur - søgestrategi

Der er udført en systematisk litteraturgennemgang for at kortlægge evidensgrundlaget for diagnostisk udbytte ved KMA i 5 forskellige populationer, dels uselekterede ASF-patienter, ”essentiel ASF”, ”ASF + mental retardering”, ASF + syndromtegn”, ”ASF multiplex familier”.

Litteratur: Der blev søgt efter relevant engelsksprogede litteratur i *PubMed* med søgeordene ”autism”, ”copy number variation”, ”cnv”, ”array-cgh”, ”not case” (sidste søgning foretaget i december 2020). Denne søgning gav 513 artikler. Abstrakts blev set igennem, og 40 original-studier og reviews blev udvalgt til grundig gennemlæsning og diskussion.

I de studier hvor det var muligt, blev de enkelte specifikke genetiske fund gennemgået mhp. deres relevans i forhold til den kliniske konsekvens udover den ætiologiske afklaring.

Evidensniveau
Ved litteraturgennemgangen fandt vi nogle få nyere og store originalstudier af god kvalitet. Mange reviews angiver høje estimater for prævalensen af CNV’er. Dette skyldes, at de tilgrundliggende studier rapporterede patogene CNV’er og varianter af usikker klinisk betydning (VUS’er) som et samlet estimat fremfor at fokusere på diagnostisk betydning. Det sande diagnostiske udbytte formodes derfor at ligge under de estimater, der præsenteres i de eksisterende reviews.

Der er flere udfordringer i forhold til generaliserbarhed: En del studier er udført på småbørnspopulationer, hvor der er tungere autisme-sygdomsload og større forekomst af mental retardering (MR). Ældre studier vil være præget af en anden diagnostisk praksis, hvad angår ASF-diagnosticering, hvor man i nyere tid stiller ASF-diagnoser også hos individer med mildere symptomer. Tilsammen gør dette mange studiers estimater svære at sammenligne og vanskeligt ekstrapolerbare til den aktuelle danske population af småbørn, børn og unge med nydiagnosticeret ASF. Vi har derfor ladet de mest repræsentative studiers estimater veje tungest.

Definition af diagnostisk udbytte

Antallet af nedarvede og nyopståede patogene CNVer er nogenlunde ligeligt fordelt [20, 21], dog findes der en overvægt af nedarvede CNVer i populationer med milde symptomer og en overvægt af *de novo* CNVer i populationer med mere omfattende symptomer og komorbiditet [22]. CNVer påvises hos ca. 10-25% af ASF-populationen, men kun 4-8% er patogene [20, 23-26]; resten vurderes at være af usikker klinisk betydning.

Kun sikkert sygdomsdisponerende CNVer blev inkluderet i det diagnostiske udbytte.

Gennemgang af litteraturen

Diagnostisk udbytte

- ASF total (uselekteret population): Ca. 4-8% har patogene CNVer [20, 23-27]; god evidens, bl.a. 5 velgennemførte studier med hhv. 100, 162, 258, 1.100 og 5.600 patienter med ASF.
- ASF uden MR, epilepsi eller syndromtegn: 4% har patogene CNVer [23, 26]; rimelig evidens, stort studie på 2.850 patienter med ”essentiel ASF” (på baggrund af afkrydsning på henvisningssedlen), bekræftes af lille men grundigt studie af 168 patienter som blev klinisk vurderet.
- ASF med epilepsi og/eller MR: 7-13% har patogene CNVer [20, 25, 26, 28, 29]; mindre god evidens: Generelt meget heterogen population, der kan være dårligt defineret i visse studier, med stor variation i det rapporterede diagnostisk udbytte: studie af 2.844 patienter med ASF med epilepsi, MR, forsinket udvikling og/eller medfødte misdannelser (7%) [26]; et lille men grundigt studie af 81 patienter med ASF og MR (10%) [20]; stort studie med subgruppe på 292 patienter med ASF med MR (13%) [25].
- ASF med syndromtegn: ca. 25-50% har patogene CNVer [20, 23, 30]; nogle studier overlapper med ovenstående subgruppe. Tilsvarende heterogen population og variation i diagnostisk udbytte: Lille men grundigt studie af 20 patienter med ASF med syndromtegn (40%) [20]; lille studie af 43 patienter med ASF, MR og syndromtegn fra en konsanguin population (47%) [30]; grundigt studie af 53 patienter med ASF, syndromtegn og normal IQ (24,5%) [23].
- ASF multiplex familier: Ikke fundet tilstrækkeligt evidensgrundlag.

Særlige omstændigheder

- Klinisk konsekvens af påvist genetisk ætiologi: der vil være tilbud om prænatal diagnostik. Gentagelsesrisikoen vil typisk variere fra 1 - 50 % ved senere graviditeter. For omkring halvdelen af patienterne forventes det, at den genetiske diagnose vil have en klinisk konsekvens (f.eks. henvisning til yderligere udredning, opfølgning, kontrolprogrammer eller behandling) [31-33].

Særlige etiske problemstillinger

Susceptibilitets CNV'er: De CNV'er som påvises ved autisme er ikke sjældent suseptibilitets varianter dvs. at de fører til øget risiko for neurodevelopmental sygdom generelt og ikke kun autisme. Herudover udviser de ofte nedsat penetrans. Sådanne fund kan føre til bekymringer om egen og andre familiemedlemmers risiko for at udvikle sygdom. I familier med øget forekomst af neurodevelopmental sygdom vil påvisning af en sådan CNV kunne give forståelse for hvad der er på spil i familien. God information før gentest og omhyggelig tilbagemelding til patienten og familien vil sikre mindst mulig skade.

Sekundære fund: Der påvises sjældent sekundære fund. Når de påvises, kan dette naturligvis føre til bekymring. God information forud for gentest (der kræves informeret skriftligt samtykke), vurdering af det sekundære funds kliniske betydning af sundhedsfaglige med erfaring i dette og omhyggelig tilbagemelding til familien, vil sikre mindst mulig skade og ikke sjældent fordele.

Varianter af ukendt betydning: Oftest rapporteres disse ikke af laboratoriet og vil i givet fald ikke påvirke hverken patient eller den rekvirerende kliniker. Meldes VUSer tilbage til familien, er det vigtig, at informationen gives af person med tilstrækkelig faglig viden for at undgå unødig bekymring.
God information i form af omhyggelig beskrivelse af baggrund for mistanke om genetisk ætiologi fra kliniker til laboratoriet vil være en markant hjælp, når resultaterne skal tolkes af laboratoriet. Dette vil bedre analysearbejdet og mindske antallet af rapporterede VUSer.

Økonomi (ca. pris på analyser): 9.000-10.000 kr.
Det diagnostiske udbytte forventes at være mindre sammenlignet med omfattende genanalyser (WES/WGS/genpaneler), men til gengæld er prisen for analysen typisk også lavere.

1.2 Omfattende genetisk analyse (Genpanel/WES/WGS)

Anbefaling: Omfattende genetisk analyse bør tilbydes til alle patienter med ASF+, hvor der ikke er påvist anden sikker ætiologi.

Litteratur - søgestrategi

Der er udført en systematisk litteraturgennemgang for at kortlægge det aktuelle evidensgrundlag vedrørende diagnostisk udbytte ved Genpanel/WES/WGS i forskellige ASF-populationer.

Søgestrategi for litteratur: Der blev søgt efter relevant engelsksproget litteratur i *PubMed* med søgeordene ”autism”, ”WGS”, ”WES”, ”gene panel”, ”panel” og ”*de novo* mutation” (sidste søgning foretaget i december 2020). Denne søgning gav 606 artikler inkl. reviews. Abstrakts blev læst, og 65 original-artikler blev udvalgt til grundig gennemlæsning og diskussion.
Artiklerne omhandler studier, hvor der primært er benyttet WES eller WGS, men det forventes, at det diagnostiske udbytte ved brug af relevante genpaneler vil være tilsvarende.
I de studier hvor det var muligt, blev de enkelte specifikke genetiske fund gennemgået mhp. deres kliniske konsekvens udover den ætiologiske afklaring.

Definition af diagnostisk udbytte
Kun varianter klassificeret som muligt patogene og sikre patogene (klasse IV og V) [34] blev inkluderet i det diagnostiske udbytte.

Gennemgang af litteratur
Diagnostisk udbytte

- ASF total: Det diagnostiske udbytte varierede fra 1-29 % på uselekterede populationer af ASF
- ASF essentiel: Kun få studier har undersøgt dette, hvilket naturligvis gør evidensen svagere, men - det diagnostiske udbytte hos denne patientgruppe, forventes at være <4% ([23, 35]).
- ASF+: flere studier har haft særligt fokus på mental retardering, epilepsi og dysmorfe træk og her varierer det diagnostiske udbytte mellem 8-29 % [23, 36-40]. Ved forsinket psykomotorisk udvikling, bevægeforstyrrelser og anden psykiatrisk diagnose er det diagnostiske udbytte også højere end ved essentiel ASF, men specifikke procenter kan ikke angives. I en meta-analyse fra 2019 med fokus på udviklingsforstyrrelser, heriblandt ASF+, var det diagnostiske udbytte ved WES 31 %. Udbyttet var endnu højere ved tilstedeværelse af andre neurologiske eller systemiske fund (f.eks. dysmorfe træk og misdannelser) [41].

Særlige omstændigheder
Klinisk konsekvens af påvist genetisk ætiologi: I alle tilfælde vil der være tilbud om prænatal diagnostik (gentagelses risiko varierer fra 1 - 50 %). For omkring halvdelen af patienterne forventes det, at den genetiske diagnose vil have en klinisk konsekvens (undersøgelse for misdannelser, genspecifik behandling, kontrolprogrammer [36, 41-43].

Særlige etiske problemstillinger
Sekundære fund: Sandsynligheden for at der påvises sekundære fund er lille, da analyserne målrettes gener involveret i hjernens udvikling og funktion. Når sekundære fund påvises, kan dette naturligvis føre til bekymring. God information forud for gentest (der kræves skriftlig informeret samtykke), vurdering af det sekundære funds betydning, af personer med erfaring i dette og omhyggelig tilbagemelding til familien vil sikre mindst mulig skade og ikke sjældent fordele.

Varianter af ukendt betydning: Oftest rapporteres disse ikke af laboratoriet og vil i givet fald ikke påvirke hverken patient eller den rekvirerende kliniker. Meldes VUS'er tilbage til familien er det vigtig, at informationen gives af person med tilstrækkelig faglig viden for at undgå unødig bekymring.
God information fra kliniker til laboratoriet vil være en markant hjælp, når resultaterne skal tolkes af laboratoriet. Dette vil bedre analysearbejdet og mindske antallet af VUS'er.

Økonomi (ca. pris på analyser) **15.000-24.000 kr.** (Højeste pris afspejler trio-analyse)
Kommentar: det diagnostiske udbytte forventes at værre større end ved KMA, men prisen er ofte også højere.

1.3 Udvalgte syndromer og metaboliske sygdomme

Anbefaling:
Ved mistanke om et specifikt syndrom skal der rekvireres analyse, der kan påvise dette. For de nedenfor beskrevne syndromer anbefales.

- Rett syndrom, *PTEN* Harmatoma Tumor syndrom og neurokutane sygdomme: Overordnet anbefales omfattende genetisk analyse (Genpanel/WES/WGS) eller specifik enkelt-gen analyse[7].
- Metaboliske sygdomme: Der anbefales omfattende genetisk analyse (Genpanel/WES/WGS) eller specifik enkelt-gen analyse[7] foruden urinmetabolisk screening.
- *FMR1*-repeat analyse ved mistanke om Fragilt-X syndrom.

Baggrund og gennemgang af sygdomme/syndromer
Autismesymptomer beskrives som en del af symptomatologien ved mange ofte sjældne monogene sygdomme. Monogene sygdomme og syndromer udgør tilsammen ca. 5-10 % af alle ASF tilfælde og er ofte associeret med malformationer og/eller dysmorfe træk [44, 45]. De monogene sygdomme, som oftest associeres med ASF og som historisk fremhæves, er Fragilt-X syndrom, Rett syndrom, PTEN/Cowden syndrom, neurokutane og metaboliske sygdomme. Ved disse sygdomme/syndromer vil der være tale om ASF+ og kun uhyre sjældent essentiel ASF.

[7] Enkelt-gen analyse er muligt men udføres sjældent, da fænotypen kan overlappe med andre genetiske syndromer.

Fragilt X syndrom (FXS)

Syndromet er den hyppigste arvelige årsag til udviklingshæmning og ses overvejende hos drenge, men kan også forekomme hos piger. Typiske adfærdsmæssige symptomer er hyperaktivitet, impulsivitet, manglende sprogudvikling og autistiske træk, heraf vil omkring 50 % af mandlige patienter med FXS opfylde kriterierne for ASF. Klassiske dysmorfe ansigtstræk vil være makrocefali, et langt ansigt med en prominerende hage, en høj bred pande og store ører. Disse træk bliver tydeligere med alderen og er således ikke så tydelige i tidlig barnealder. Testiklerne kan være større end normalt. FXS skal overvejes blandt patienter med ASF, hvis de autistiske træk ledsages af global forsinket udvikling, kognitive og/eller adfærdsmæssige symptomer, og/eller der er familiehistorie med tidlig menopause, ataxi/tremor eller mistanke om en X-bundet mental retardering.

Center for Fragilt X er et landsdækkende kompetencecenter, hvor der forskes og tilbydes rådgivning af patienter, pårørende og sundhedspersonale. Patienter kan tilknyttes centeret.

FXS skyldes en ekspansion af trinukleotid (CGG) repeatet i *FMR1* genet på X-kromosomet. Det normale gen har < 50 CGG repeats, som er stabilt, når det nedarves. Ved en såkaldt præmutation indeholder genet 55-199 CGG-repeats. Denne forlængelse medfører ikke kliniske symptomer, men er ustabilt, og hvis det nedarves fra moderen, kan det forlænges yderligere. Den fulde mutation indeholder > 200 CGG repeats og påvirker genfunktionen, hvilket manifesterer sig som FXS. Udbyttet ved genetisk analyse af *FMR1*-genet i autismekohorter uden ledsagesymptomer er lavt (0-2%) [46-49].

<u>Genanalyse: fragilt-X analyse/*FMR1*-genanalyse</u>. Særlig analyse der påviser repeat-forlængelser. Dette kan aktuelt <u>ikke</u> påvises ved KMA, genpanel, WES eller WGS.
Fragilt-X analyse anbefales udført som en af de første analyser, også ved ASF+ hvor der syndromet ikke mistænkes. Dette pga. den relativt billige analysepris, den relative høje hyppighed, arvegangen og den derved store gentagelsesrisiko.

Rett syndrom (RTT)

RTT skal overvejes hos børn med regression af færdigheder. Syndromet ses overvejende hos piger, men kan også ses hos drenge evt. i en mosaik-tilstand.
RTT er en neurologisk udviklingsdefekt, hvor børnene i de første måneder, bortset fra uspecifikke symptomer, udvikler sig tilsyneladende normalt. Ved ½-1½ års alderen (evt. senere) går udviklingen i stå, og børnene mister færdigheder; særlig relateret til håndfunktion og sprog. Børnene udvikler karakteristiske håndstereotypier. Efter uger til måneder stabiliseres tilstanden, men de fleste færdighedstab er vedvarende. I regressionsperioden kan børnene udvikle autistiske træk, og det er ikke usædvanligt, at de bliver henvist til børnepsykiatrien til udredning for autisme. Efter regressionsperioden bliver kontakten igen bedre, og de fleste får en god øjenkontakt og er interesserede i socialt samvær. RTT skyldes i de fleste tilfælde en variant i genet *MECP2.* Studier har vist patogene *MECP2*-varianter hos ca. 4% i autisme kohorter, hvor der ikke var en primær mistanke om RTT. Børn med RTT, der primært er udredt for autisme, har typisk et mildere forløb

af RTT med bedre motoriske færdigheder. Varianter i *MECP2* medfører ikke nødvendigvis RTT, men er også beskrevet ved non-syndromal ASF og/eller mental retardering [50-52].
Center for Rett Syndrom er et landsdækkende kompetencecenter, hvor der forskes og tilbydes rådgivning af patienter, pårørende og sundhedspersonale. Patienter kan tilknyttes centeret.

Genetisk udredning: *MECP2*-genet kan analyseres som enkelt gen men ofte anbefales genpanel/WES/WGS, da patogene varianter i andre gener kan give en Rett-lignende fænotype.

Neurokutane sygdomme
Neurokutane sygdomme, som tuberøs sclerose (TS) og neurofibromatosis type 1 (NF1) er medfødte genetiske sygdomme med manifestationer i både nervesystemet og huden. Ofte er der dog også involvering af andre organsystemer. Fælles for de fleste neurokutane sygdomme er desuden, at den genetiske årsag er autosomal dominant nedarvede varianter i tumor suppressor gener. Afficerede individer er således prædisponerede til udvikling af både godartede og ondartede tumorer. TS skyldes varianter i generne *TSC1* eller *TSC2*. NF1 skyldes varianter i *NF1* genet [53, 54].

Genetisk udredning: WES og WGS kan påvise punkt-mutationer, men specifikt genpanel for TSC eller NF1 anbefales, da de ofte inkluderer særlig analyse, der kan påvise mindre deletioner/duplikationer (MLPA-analyse).

PTEN Harmatoma Tumor Syndrom (PHTS)
Patogene varianter i *PTEN* kan forårsage hamartomatøse overvækst-syndromer, samlet beskrevet som *PTEN* hamartoma tumor syndrom (PHTS). Dette inkluderer beslægtede tilstande som Cowden Syndrom (CS) og Bannayan- Riley-Ruvalcaba Syndrom (BRRS) [55, 56]. *PTEN* patogene varianter er også forbundet med autisme og makrocefali med variabel præsentation af andre PHTS træk [55, 57, 58]. Prævalensen af ASF i PHTS er estimeret til 22% [59].
BRRS er karakteriseret ved makrocefali (>2SD), hamartomer, intestinale polypper, hæmangiomer, lipomer, penis-freckling hos drenge, autisme, forsinket psykomotorisk udvikling og risiko for mental retardering [55, 56]. CS er også karakteriseret ved makrocefali samt mukokutane abnormaliteter (faciale trichilemmomer, keratosis på hænder og fødder, papillomatøse papulae), benigne og maligne tumores i bryst, thyroidea, endometrium og nyrer [56]. Pga. den øgede cancerrisiko anbefales særligt kontrolprogram til PHTS-patienter [60].
PHTS vil hos børn ofte præsentere sig med hypotoni, forsinkede milepæle, ASF/ASF-træk og stort eller tiltagende hovedomfang [61]. *PTEN*-mutationer påvistes hos op til 17% ved børn med ASF og makrocefali [55, 57]. Børn med ASF og påvist *PTEN* mutation har generelt ekstrem makrocefali med gennemsnitligt hovedomfang på +5.4 SD (+3.7 til +9.6 SD) [61]. *PTEN* bør således screenes for hos børn med ASF og makrocefali ≥ 3SD [55, 62]. Der anbefales familieudredning og alders-relevant PHTS-kontrolprogram til børn med ASF og en patogen variant i *PTEN* [56, 63].

Genetisk udredning: *PTEN*-genet kan analyseres som enkelt gen, men ofte anbefales omfattende genetisk analyse (genpanel/WES/WGS), da sygdomsdisponerende varianter i andre gener kan give en overlappende fænotype.

Metaboliske sygdomme

Medfødte stofskiftelidelser, også kaldet inborn errors of metabolism (IEM), er sjældne diagnoser med en samlet forekomst mellem 1:800 og 1:2500 individer [64-66]. De IEM'er som kan diagnosticeres på filterpapir blodprøve (hælprøve) og hvor tidlig behandling er væsentlig for prognosen indgår i det neonatale screeningsprogram [67]. Det er anslået, at kun op til 7% [52, 68-70] af børn med ASF kan diagnosticeres med en IEM. Omend disse studier ikke er direkte sammenlignelige, tyder de på, at IEM kun i få tilfælde er årsagen til ASF samt, at chancen for at diagnosticere en IEM blandt patienter med non-syndromal ASF +/- mental retardering er forsvindende lille. Da IEMs potentielt kan behandles er det væsentligt at behandlende læge, selv ved mindste mistanke, overvejer metabolisk udredning hos patienter med ASF.
Typisk overvejes en IEM under følgende omstændigheder:

- En anamnese med IEM i familien
- Symptomer eller objektive fund, som udløses af omstændigheder såsom feber, faste, kirurgi eller fødeindtagelse (især indtagelse af fødeemner med et højt proteinindhold)
- Dårlig trivsel kombineret med tegn på myopati, træthed, hypotoni
- Uforklarlige episoder med træthed eller konfusion
- Psykomotorisk retardering, tab af allerede tilegnede færdigheder, adfærdsproblemer
- Epilepsi
- Bevægeforstyrrelser såsom ataksi
- Dysmorfe træk
- Mikro- eller makrocefali
- Konsanguinitet

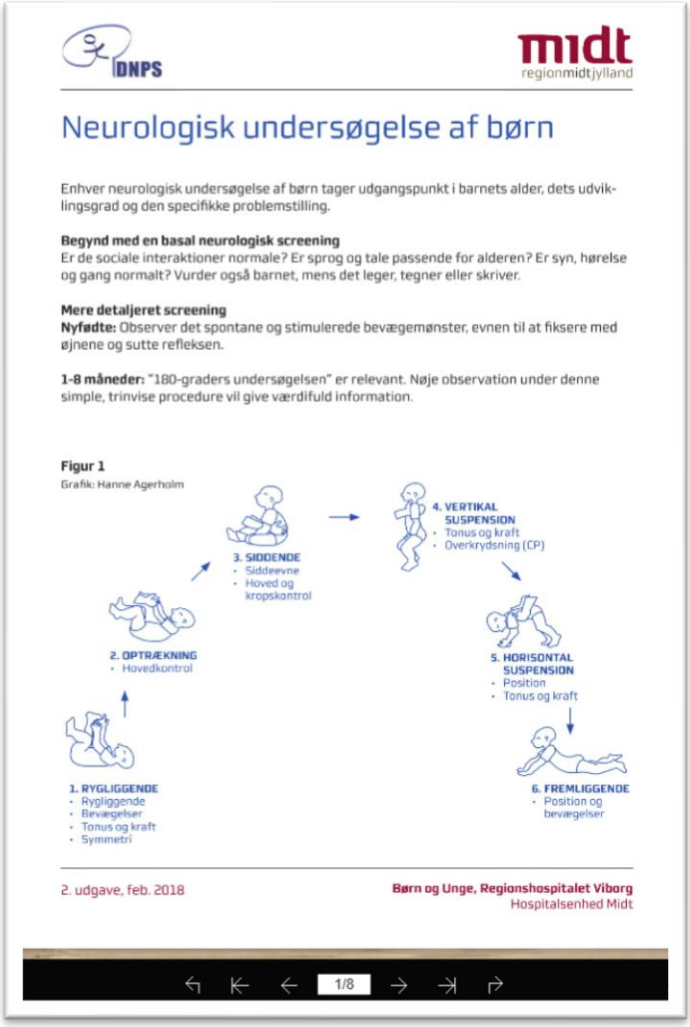
Gennemgang af litteratur

I 2006 beskrev Schaefer et al. [52] toogtredive patienter med ASF og viste, at en standard metabolisk screening indeholdende en måling af organiske syre og mukopolysakkarider i urin samt laktat, aminosyrer, ammonium og acyl-karnitin profil i blodet var negativ hos alle patienter. Der foreligger ingen detaljeret fænotypisk beskrivelse af de 32 patienter med ASF.
En publikation fra 2011 [70] beskrev en kohorte med 274 børn med non-syndromal ASF. Om end forfatterne ikke præsenterede en fyldestgørende definition på non-syndromal ASF, ekskluderede de patienter med konkurrerende medicinske lidelser, neurologiske syndromer og fokale neurologiske fund. Patienter med Fragilt X syndrom og kromosomanomalier blev også ekskluderet. Alle 274 patienter blev testet for mental retardering og undergik en systematisk metabolisk udredning. En IEM blev diagnosticeret hos 2 ud af 274 non-syndromale ASF-patienter (0,7%), tydende på, at metabolisk udredning primært har en plads hos "syndromale" ASF-patienter med andre symptomer end blot mental retardering.
Et græsk studie fra 2013 [69] beskrev 197 børn med ASF, der fik foretaget systematisk metabolisk udredning. Patienter diagnosticeret med dårlig trivsel, otologiske/oftalmologiske anomalier eller med en kendt ASF-ætiologi (fx en perinatal skade, CNS-tumor eller infektion, kromosomale anomalier) blev ekskluderet fra studiet. Det var muligt at diagnosticere en IEM hos 5/197 (2%) af alle patienter med ASF.

Et spansk prospektivt multicenter studie [68] fra 2016 undersøgte 406 ikke beslægtede non-syndromal patienter med ASF i alderen 3-22 år. Deltagere med neurologiske symptomer, symptomer på andre lidelser eller tegn på en tilgrundliggende IEM blev ekskluderet. Alle 406 patienter fik lavet ekstensiv metabolisk udredning, men ingen blev diagnosticeret med en IEM. Forfatterne lavede dernæst en retrospektiv opgørelse over 8500 patienter, der havde fået lavet metabolisk udredning. 464 af disse individer var diagnosticeret med en IEM og blandt disse havde 70 (15%) individer ASF, og kun én patient var diagnosticeret med non-syndromal ASF.

Genetisk udredning: Der kan udføres analyse af enkelt gener, hvis der mistænkes en specifik metabolisk sygdom, men ofte anbefales genpanel, WES eller WGS, da sygdomsdisponerende varianter i andre gener kan give en overlappende fænotype. Det er ofte relevant at udføre urinmetabolisk screening og plasma-aminosyrer sideløbende med den genetiske analyse. Rådspørg jer gerne med Enhed for medfødte stofskiftesygdomme (CSS, Rigshospitalet) eller Metabolisk laboratorium (Klinisk genetisk afdeling; Rigshospitalet), hvis I er i tvivl om hvilke metaboliske analyser, der er relevant for netop jeres patient.

Bilag 2 Folder, der beskriver neurologisk undersøgelse af børn



DNPS

midt
regionmidtjylland

Neurologisk undersøgelse af børn

Enhver neurologisk undersøgelse af børn tager udgangspunkt i barnets alder, dets udviklingsgrad og den specifikke problemstilling.

Begynd med en basal neurologisk screening
Er de sociale interaktioner normale? Er sprog og tale passende for alderen? Er syn, hørelse og gang normalt? Vurder også barnet, mens det leger, tegner eller skriver.

Mere detaljeret screening
Nyfødte: Observer det spontane og stimulerede bevægemønster, evnen til at fiksere med øjnene og sutte refleksen.

1-8 måneder: "180-graders undersøgelsen" er relevant. Nøje observation under denne simple, trinvise procedure vil give værdifuld information.

Figur 1
Grafik: Hanne Agerholm

2. udgave, feb. 2018

Børn og Unge, Regionshospitalet Viborg
Hospitalsenhed Midt

1/8

Find folderen her:
http://auinstallation40.cs.au.dk/fileadmin/www.health.au.dk/medias/Uddannelse/Undervisning/Medicin/Neurofolder-DK/mobile/index.html#p=8Bilag

Bilag 3 Gener og Copy Number Varianter associeret med ASF

Listen med gener og kromosomale områder, der er vist at være involveret i udviklingen af ASF er lang og bliver løbende ændret. På hjemmesiden for organisationen "Simons Foundation Autism Research Initiative" findes en opdateret liste over gener og CNV'er, som er associeret med ASF: https://www.sfari.org/resource/sfari-gene/

Bilag 4: Dysmorfologi

Checkliste

Checkliste til Dysmorfologi-undersøgelse

Navn_____Cpr.:_____

Vækst	Længde/højde: cm Vægt: kg HO: cm Længde/højde:____SD Vægt:_____SD HO:_____SD
Kropsbygning	Normal proportioneret ◻ Dysproportioneret hvis dysproportioneret tilføjes følgende mål: Armspan:____cm nedre segment:____cm øvre segment:___cm Sidde højde:____cm Andet: beskriv, f.eks. truncal fedme
Ansigt	Generelt indtryk: Normalt ◻ beskriv assymetri eller andet: Dysmorfe træk, familiært forekommende ◻ Dysmorfe træk, ikke familiært forekommende ◻
Hud	Normalt ◻ beskriv modermærker, neurocutaneous stigmata som café au lait pletter, pigmentforandringer, løs hud (cutis laxa), tør hud/fiskehud eller abnorm tekstur (f.eks. dej-agtig)
Kranie	Normalt ◻ beskriv kranieformen, f.eks. brachycephali, dolicocephali, macrocephal, microcehphal Fontaneller: beskriv hvis store, små, andet
Ører	Normale ◻ beskriv størrelse form/modulering, placering og placering (bagudroterede, lavt satte), pits eller tags og andet:
Øjne	Normale ◻ beskriv om øjnene er dybtliggende eller udstående Afstand: normal, hypertelorisme, hypotelorisme, epikantus Øjenspalter: længde, up eller nedadskrånende (antimongolide), everterede, andet: Øjenbryn: afbrudte, buede, lige, fyldige, sammenvoksede, andet:
Næse	Normal ◻ beskriv f.eks. lang, kort/lille Næseryg: hypoplastisk, bred, andet: Næsetip: bred, bulbøs, lille, bifid, andet: Næsebor: fremadrettede, columella strækker sig ned under næsefløje, andet:
Filtrum	Normal ◻ beskriv, f.eks. lang, kort, glat, andet:
Mund	Normal ◻ beskriv f.eks. lille, stor Læber: tynde/ fyldige (over og underlæbe), læbespalte (side/midt) Tunge: stor, furret, andet: Gane: spalte, struktur, høj, small, andet: Frenulum: enkelt, kort, manglende, multible, andet: Gummer: hyperplastiske, andet: Tænder: størrelse, form, frembrud (trangstilling, uregelmæssigtandstilling, manglende tænder), andet:
Underkæbe	Normal ◻ beskriv f.eks. microgna/retrognati, prognatisme, asymmetri Andet:
Hænder	Normale ◻ beskriv finger, f.eks. polydactyli, syndactyli, brachydactyli, andet: Furer: Normale ◻ beskriv: firefingerfure, andet: Negle: hypoplastiske, dysplastiske, andet:
Fødder	Normale ◻ beskriv tæer, f.eks. polydactyli, syndactyli, brachydacti, andet: Beskriv fødder: f.eks. klumpfod: Furer: Normale ◻ Beskriv: Negle: hypoplastiske, dysplastiske, andet:
Ekstremiteter	Normale ◻ beskriv, f.eks. kontrakturer, asymmetri, malformationer, andet:
Thorax	Normalt ◻ beskriv form, f.eks. pectus excavatum, carinatum, papiller (øget afstand, inverterede, ekstra), andet::
Hjerte	St. p. normalt ◻ beskriv mislyde
Abdomen	Normalt ◻ beskriv organomegali, hernier, andet:
Genitalier	Normale ◻ beskriv (for drenge) hypospadia, cryptorchismus, hypoplasi, Andet: Piger: hypoplasi, andet:
Ryg	Normal ◻ beskriv f.eks. scoliose, andet:
Neuromuskulært	Normalt ◻ beskriv gang, balance, ataxi, andet: Muskelfylde mv, f.eks. pseudohypertrofi, hypotrofi, andet: Tonus: spasticitet, hypotoni, andet: Reflekser: kraftige, udvidede reflekszoner, svage, fraværende, andet
Sprog/kontakt	Normal ◻ angiv niveau, f.eks. blikkontakt, enkelte ord, tegn til tale, korporation til unds., Andet:
Adfærd	Normal ◻ beskriv, ved abnorm adfærd/bevægelser overvej videooptagelser.

Tjeklisten er udarbejdet af Lillian Bomme Ousager på baggrund af en tilsvarende liste publiceret i Jon M. Aase, Diagnostic Dysmorphology. Plenum Medical Book Company, New York & London, 1990.

Artikler om dysmorfologi

American journal of Medical Genetics publicerede i 2009 særnummeret:
"Elements of Morphology, Standart Terminology" hvor dysmorfe træk beskrives i detaljer.
https://onlinelibrary.wiley.com/toc/15524833/2009/149A/1

Der er artikler med fokus på:

- Elements of morphology: Introduction:
  https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32601
- Elements of morphology: Standard terminology for the head and face:
  https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32612
- Elements of morphology: Standard terminology for the periorbital region:
  https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32597
- Standard Terminology for the Ear:
  https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.32599
- Elements of morphology: Standard terminology for the nose and philtrum:
  https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32600
- Elements of morphology: Standard terminology for the lips, mouth, and oral region:
  https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32602
- Elements of morphology: Standard terminology for the hands and feet:
  https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32596

Referencer:

1. Fuentes, J., A. Hervas, and P. Howlin, *ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 2020.
2. Baio, J., et al., *Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014.* MMWR Surveill Summ, 2018. **67**(6): p. 1-23.
3. Schendel, D.E. and E. Thorsteinsson, *Cumulative Incidence of Autism Into Adulthood for Birth Cohorts in Denmark, 1980-2012.* Jama, 2018. **320**(17): p. 1811-1813.
4. Dalsgaard, S., et al., *Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence.* JAMA Psychiatry, 2020. **77**(2): p. 155-164.
5. Fombonne, E., *Epidemiology of pervasive developmental disorders.* Pediatr Res, 2009. **65**(6): p. 591-8.
6. Kim, Y.S., et al., *Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample.* Am J Psychiatry, 2011. **168**(9): p. 904-12.
7. Hansen, S.N., et al., *Recurrence Risk of Autism in Siblings and Cousins: A Multinational, Population-Based Study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2019. **58**(9): p. 866-875.
8. Levy, S.E., et al., *Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States.* J Dev Behav Pediatr, 2010. **31**(4): p. 267-75.
9. Xie, S., et al., *Family History of Mental and Neurological Disorders and Risk of Autism.* JAMA Netw Open, 2019. **2**(3): p. e190154.
10. Colvert, E., et al., *Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample.* JAMA Psychiatry, 2015. **72**(5): p. 415-23.
11. Tick, B., et al., *Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies.* J Child Psychol Psychiatry, 2016. **57**(5): p. 585-95.
12. Sandin, S., et al., *The Heritability of Autism Spectrum Disorder.* Jama, 2017. **318**(12): p. 1182-1184.
13. Ng, M., et al., *Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003-2013.* Health Promot Chronic Dis Prev Can, 2017. **37**(1): p. 1-23.
14. Bourgeron, T., *From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder.* Nat Rev Neurosci, 2015. **16**(9): p. 551-63.
15. Modabbernia, A., E. Velthorst, and A. Reichenberg, *Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses.* Mol Autism, 2017. **8**: p. 13.
16. Jokiranta-Olkoniemi, E., et al., *Risk of Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders Among Siblings of Probands With Autism Spectrum Disorders.* JAMA Psychiatry, 2016. **73**(6): p. 622-9.
17. Jeste, S.S., et al., *Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex.* J Child Neurol, 2008. **23**(5): p. 520-5.

18. Kau, A.S., et al., *Social behavior profile in young males with fragile X syndrome: characteristics and specificity.* Am J Med Genet A, 2004. **126a**(1): p. 9-17.
19. Miles, J.H., et al., *Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes.* Am J Med Genet A, 2005. **135**(2): p. 171-80.
20. Eriksson, M.A., et al., *Rare copy number variants are common in young children with autism spectrum disorder.* Acta Paediatr, 2015. **104**(6): p. 610-8.
21. Pinto, D., et al., *Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders.* Am J Hum Genet, 2014. **94**(5): p. 677-94.
22. Girirajan, S., et al., *Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes.* PLoS Genet, 2011. **7**(11): p. e1002334.
23. Tammimies, K., et al., *Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder.* Jama, 2015. **314**(9): p. 895-903.
24. Kalsner, L., et al., *Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: Findings and implications.* Mol Genet Genomic Med, 2018. **6**(2): p. 171-185.
25. Kushima, I., et al., *Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights.* Cell Rep, 2018. **24**(11): p. 2838-2856.
26. Ho, K.S., et al., *Chromosomal Microarray Analysis of Consecutive Individuals with Autism Spectrum Disorders Using an Ultra-High Resolution Chromosomal Microarray Optimized for Neurodevelopmental Disorders.* Int J Mol Sci, 2016. **17**(12).
27. D'Abate, L., et al., *Predictive impact of rare genomic copy number variations in siblings of individuals with autism spectrum disorders.* Nat Commun, 2019. **10**(1): p. 5519.
28. Barone, R., et al., *Clinical correlates in children with autism spectrum disorder and CNVs: Systematic investigation in a clinical setting.* Int J Dev Neurosci, 2020. **80**(4): p. 276-286.
29. Calderoni, S., et al., *Evaluation of Chromosome Microarray Analysis in a Large Cohort of Females with Autism Spectrum Disorders: A Single Center Italian Study.* J Pers Med, 2020. **10**(4).
30. Al-Mamari, W., et al., *Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis in a Cohort of Patients with Autism Spectrum Disorders from a Highly Consanguineous Population.* J Autism Dev Disord, 2015. **45**(8): p. 2323-8.
31. Henderson, L.B., et al., *The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis.* Genet Med, 2014. **16**(9): p. 657-64.
32. Tao, V.Q., et al., *The clinical impact of chromosomal microarray on paediatric care in Hong Kong.* PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109629.
33. Coulter, M.E., et al., *Chromosomal microarray testing influences medical management.* Genet Med, 2011. **13**(9): p. 770-6.
34. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.* Genet Med, 2015. **17**(5): p. 405-24.

35. Alvarez-Mora, M.I., et al., *Comprehensive molecular testing in patients with high functioning autism spectrum disorder.* Mutat Res, 2016. **784-785**: p. 46-52.
36. Balicza, P., et al., *Comprehensive Analysis of Rare Variants of 101 Autism-Linked Genes in a Hungarian Cohort of Autism Spectrum Disorder Patients.* Front Genet, 2019. **10**: p. 434.
37. Du, X., et al., *Genetic Diagnostic Evaluation of Trio-Based Whole Exome Sequencing Among Children With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorder.* Front Genet, 2018. **9**: p. 594.
38. Rossi, M., et al., *Outcomes of Diagnostic Exome Sequencing in Patients With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorders.* Pediatr Neurol, 2017. **70**: p. 34-43.e2.
39. Stessman, H.A., et al., *Targeted sequencing identifies 91 neurodevelopmental-disorder risk genes with autism and developmental-disability biases.* Nat Genet, 2017. **49**(4): p. 515-526.
40. Feliciano, P., et al., *Exome sequencing of 457 autism families recruited online provides evidence for autism risk genes.* NPJ Genom Med, 2019. **4**: p. 19.
41. Srivastava, S., et al., *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): p. 2413-2421.
42. Clark, M.M., et al., *Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases.* NPJ Genom Med, 2018. **3**: p. 16.
43. Aspromonte, M.C., et al., *Characterization of intellectual disability and autism comorbidity through gene panel sequencing.* Hum Mutat, 2019. **40**(9): p. 1346-1363.
44. Muhle, R. et al., The genetics of autism. Pediatrics, 2004. **113**(5): e.472-86.
45. Miles, J.H. et al., Essentiel versus complex autism: definition of fundemental prognostics subtypes. Am J Med Genet A, 2005. **135**(2): p. 171-80.
46. Clifford, S., et al., *Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation.* J Autism Dev Disord, 2007. **37**(4): p. 738-47.
47. Mullegama, S.V., et al., *Is it time to retire fragile X testing as a first-tier test for developmental delay, intellectual disability, and autism spectrum disorder?* Genet Med, 2017. **19**(12).
48. Weinstein, V., et al., *Do the data really support ordering fragile X testing as a first-tier test without clinical features?* Genet Med, 2017. **19**(12): p. 1317-1322.
49. Schaefer, G.B. and N.J. Mendelsohn, *Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions.* Genet Med, 2013. **15**(5): p. 399-407.
50. Bisgaard, A.M., et al., *Is it possible to diagnose Rett syndrome before classical symptoms become obvious? Review of 24 Danish cases born between 2003 and 2012.* Eur J Paediatr Neurol, 2015. **19**(6): p. 679-87.
51. Wen, Z., et al., *Identification of autism-related MECP2 mutations by whole-exome sequencing and functional validation.* Mol Autism, 2017. **8**: p. 43.
52. Schaefer, G.B. and R.E. Lutz, *Diagnostic yield in the clinical genetic evaluation of autism spectrum disorders.* Genet Med, 2006. **8**(9): p. 549-56.

53. Davis, P.E., et al., *Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants.* Pediatrics, 2017. **140**(6).
54. Garg, S., et al., *Autism spectrum disorder profile in neurofibromatosis type I.* J Autism Dev Disord, 2015. **45**(6): p. 1649-57.
55. Varga, E.A., et al., *The prevalence of PTEN mutations in a clinical pediatric cohort with autism spectrum disorders, developmental delay, and macrocephaly.* Genet Med, 2009. **11**(2): p. 111-7.
56. Macken, W.L., M. Tischkowitz, and K.L. Lachlan, *PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: A review of the clinical literature.* Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2019.
57. Butler, M.G., et al., *Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations.* J Med Genet, 2005. **42**(4): p. 318-21.
58. Goffin, A., et al., *PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and autism.* Am J Med Genet, 2001. **105**(6): p. 521-4.
59. Tan, M.H., et al., *A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands.* Am J Hum Genet, 2011. **88**(1): p. 42-56.
60. *National guideline ved Cowden syndrom med mutation i PTEN*. 2012; Available from: https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2017/08/national_guideline_cowden_syndrom_2012.pdf.
61. Buxbaum, J.D., et al., *Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007. **144B**(4): p. 484-91.
62. Lintas, C. and A.M. Persico, *Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist.* J Med Genet, 2009. **46**(1): p. 1-8.
63. Spinelli, L., et al., *Functionally distinct groups of inherited PTEN mutations in autism and tumour syndromes.* J Med Genet, 2015. **52**(2): p. 128-34.
64. Applegarth, D.A., J.R. Toone, and R.B. Lowry, *Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996.* Pediatrics, 2000. **105**(1): p. e10.
65. Sanderson, S., et al., *The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK.* Arch Dis Child, 2006. **91**(11): p. 896-9.
66. Pampols, T., *Inherited metabolic rare disease.* Adv Exp Med Biol, 2010. **686**: p. 397-431.
67. *Screening for medfødte sygdomme*. 2019; Available from: https://www.ssi.dk/nyfoedte.
68. Campistol, J., et al., *Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders.* Dev Med Child Neurol, 2016. **58**(8): p. 842-7.
69. Spilioti, M., et al., *Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD).* Front Hum Neurosci, 2013. **7**: p. 858.
70. Schiff, M., et al., *Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders?* PLoS One, 2011. **6**(7): p. e21932.