

# ALGORITMO PER PREVEDERE IL TASSO DI SUCCESSO DIAGNOSTICO DEL SEQUENZIAMENTO DELL'INTERO ESOMA IN INDIVIDUI CON DISTONIA LANCET NEUROL 2020; 19: 908-18

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS  
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

**Share. Care. Cure.**



## Esclusione di responsabilità:

"Il sostegno della Commissione europea alla realizzazione di questa pubblicazione non implica l'approvazione dei contenuti, che riflettono esclusivamente il punto di vista degli autori, e la Commissione non può essere ritenuta responsabile per l'uso che può essere fatto delle informazioni in essa contenute".

Ulteriori informazioni sull'Unione europea sono disponibili su Internet (<http://europa.eu>).

Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, 2019.

© Unione Europea, 2019

La riproduzione è autorizzata a condizione che venga citata la fonte.

## RETE EUROPEA DI RIFERIMENTO PER LA MALATTIE NEUROLOGICHE RARE (ERN-RND)

ERN-RND è una rete di riferimento europea istituita e approvata dall'Unione Europea. L'ERN-RND è un'infrastruttura sanitaria incentrata sulle malattie neurologiche rare (RND). I tre pilastri principali dell'ERN-RND sono (i) la rete di esperti e centri di competenza, (ii) la generazione, la messa in comune e la diffusione delle conoscenze sulle RND e (iii) l'implementazione della sanità elettronica per consentire alle competenze di viaggiare al posto dei pazienti e delle famiglie.

L'ERN-RND riunisce 64 tra i principali centri esperti europei e 4 partner affiliati in 24 Stati membri e comprende organizzazioni di pazienti molto attive. I centri si trovano in Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Cipro, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Slovenia, Spagna, Svezia e Ungheria.

I seguenti gruppi di malattie sono coperti da ERN-RND:

- Atassie e paraplegie spastiche ereditarie
- Parkinsonismo atipico e malattia di Parkinson genetica
- Distonia, disturbi parossistici e neurodegenerazione con accumulo di ioni cerebrali
- Demenza frontotemporale
- Malattia di Huntington e altri problemi
- Leucodistrofie

Informazioni specifiche sulla rete, sui centri esperti e sulle malattie trattate sono disponibili sul sito web della rete [www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu).

### **Raccomandazione per l'uso clinico:**

**ERN-RND ha approvato questo algoritmo per prevedere il tasso di successo diagnostico del sequenziamento dell'intero esoma nei soggetti affetti da distonia. La rete di riferimento raccomanda l'uso delle linee guida.**

## ESCLUSIONE DI RESPONSABILITÀ

Le linee guida cliniche, le raccomandazioni pratiche, le revisioni sistematiche e altre direttive pubblicate, sostenute o avvalorate da ERN-RND sono un'analisi delle attuali informazioni cliniche e scientifiche, che vengono messe a disposizione come offerta formativa.

Le informazioni (1) possono non comprendere tutti i trattamenti e i metodi di cura idonei e non sono da considerarsi come standard di cura; (2) non vengono aggiornate di continuo e possono non riflettere le ultime conoscenze (è possibile che tra l'elaborazione di dette informazioni e la loro pubblicazione o lettura ne siano emerse di nuove); (3) si riferiscono unicamente alle problematiche specifiche indicate; (4) non impongono un determinato trattamento medico; (5) non sostituiscono il parere professionale indipendente del medico curante, dal momento che non tengono conto delle singole differenze tra i pazienti. L'approccio scelto deve essere in ogni caso modulato dal medico curante in funzione delle specifiche esigenze del paziente. L'utilizzo delle informazioni ha luogo su base volontaria. ERN-RND mette a disposizione informazioni che riflettono lo stato attuale e non presta alcuna garanzia, esplicita o implicita, in ordine a dette informazioni. ERN-RND non rilascia espressamente alcuna garanzia in ordine all'utilizzabilità e all'idoneità delle informazioni per un impiego o uno scopo specifico. ERN-RND non si

assume alcuna responsabilità per danni a persone o cose derivanti dall'utilizzo delle informazioni o a ciò correlati, o per eventuali errori od omissioni.

## METODI

Il processo di approvazione è stato eseguito dal gruppo di malattie per la distonia, i disturbi parossistici e le NBIA dell'ERN-RND.

Il consenso all'approvazione è stato dato dall'intero Gruppo Malattie in data:20.09.2023

## Gruppo di malattie per distonia, disturbi parossistici e NBIA:

### Coordinatori del gruppo malattia:

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

### Membri del gruppo malattia:

#### Operatori sanitari:

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>; Malgorzata 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>

#### Rappresentanti dei pazienti:

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

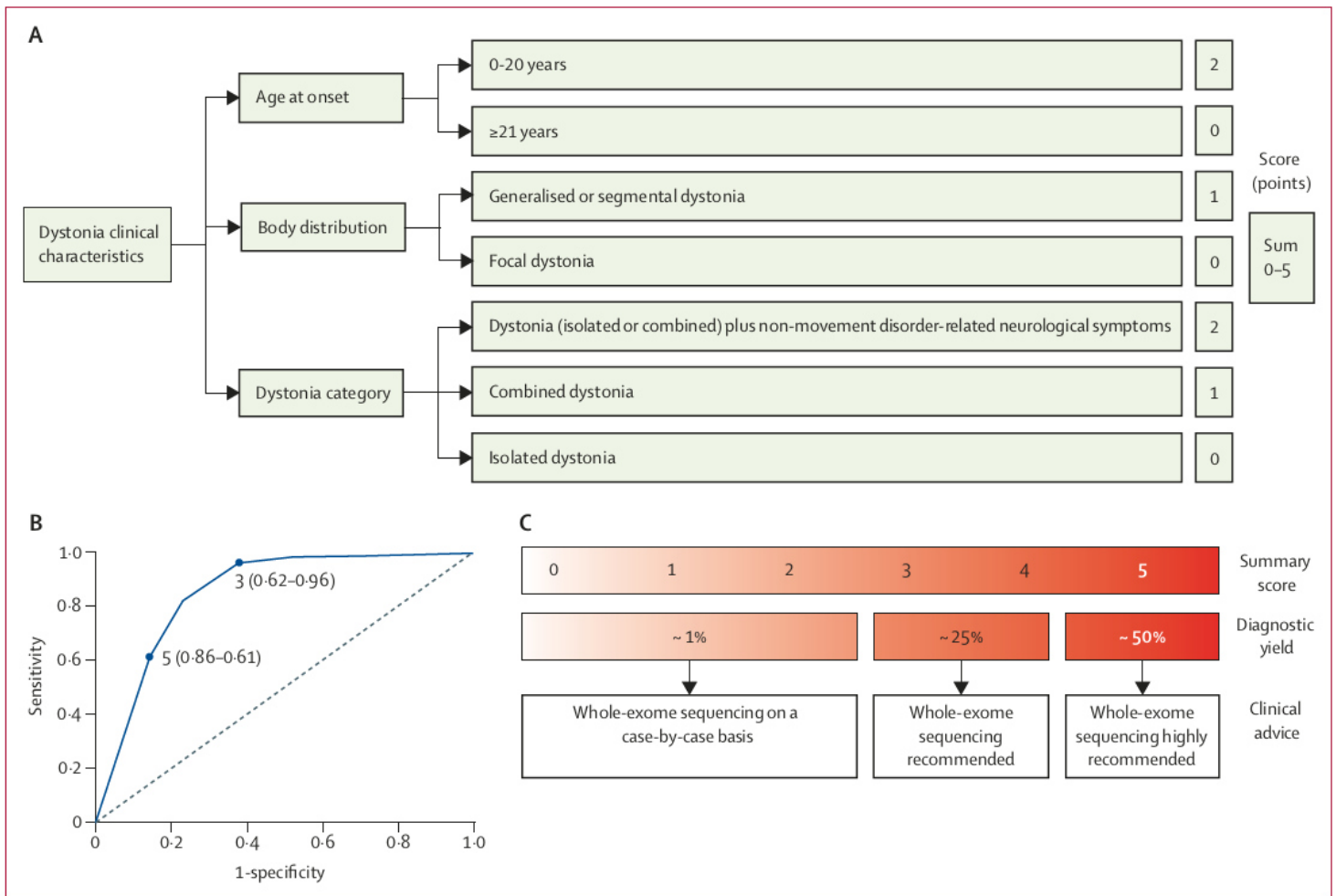
## RIFERIMENTI

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, Ůunap 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.

Varianti monogeniche nella distonia: uno studio di sequenziamento exome-wide.

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

# ALGORITMO PER PREVEDERE IL TASSO DI SUCCESSO DIAGNOSTICO DI SEQUENZIAMENTO DELL'INTERO GENOMA IN SOGGETTI AFFETTI DA DISTONIA



**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

