

Update: Siste nytt på diagnostikkfronten
Genetikk, metabolske sykdommer, bildediagnostikk, syndromutredning

Katalin Juhasz overlege/spes. i psykiatri
Avdeling voksenhabilitering
Akershus universitetssykehus
15.10.15



Casus 1

- **27 år, mann**
- **Diagnoser:** G40.2 Epilepsi, generalisert F72.1 Alvorlig psykisk utviklingshemming med atferdsproblemer
- Født frisk, debut av feberkramper 10 mndr. alder. Normal utvikling fremtil 2-3 års alder, gradvis tap av språk og økende motorisk klossete, ustødig. Som barn utredet genetisk, karyotyping, Fraxa, metabolsk screening, cerebral CT ua.
- **Aktuelt:** henvist fra nevroklinikken for videre oppfølging av epilepsi. Foreldre fortvilet over dårlig anfallskontroll og fall i funksjoner (mer ustødig).
- **Behandler:** nevrolog.

Casus 1

- **Ny etiologisk utredning:** genpanel for epileptiske encefalopatier og PU: mutasjon i natriumkanalgenet SCN1A: Dravet syndrom.
- **Dravet syndrom:**
 - Debut i småbarnsalder med langvarige feberkramper
 - Multiple anfallsformer, vanskelig å behandle epilepsien
 - Forsinket utvikling
 - Voksne har psykisk utviklingshemming og nattlige krampeanfall
 - Ofte forverret anfallssituasjon med natriumkanalblokkere, anbefalt kombinasjonsbehandling med valproat, benzodiazepiner, stiripentol
- **Behandling:** endring i medikamentell behandling med antiepileptikum.
- Foreldre fornøyde med en endelig forklaring av symptombildet.

Casus 2

- **53 år, mann**
- Henvises med diagnose psykisk utviklingshemming, grad ikke nærmere angitt.
- **Aktuelt:** endret atferd i siste 1,5 år med økende uro og sinneutbrudd. Tåler dårligere forandringer, reagerer ofte med magesmerter og det mistenkes depresjon. Forstoppelse i hele livet. Han er blitt eldre, boligen lurer på om det bør gjøres tilpasninger, ønskes veiledning. Debut av gangvansker for 3 år siden, bruker rullator.
- **Behandler:** psykiater, senere nevrolog, nevropsykolog, vernepleier, klinisk ernæringsfysiolog og fysioterapeut.

Casus 2

- **Etiologisk utredning:**

- Q 99.8 7q11.23 Williams-Beuren duplikasjonssyndrom.
- Reciprokale duplikasjonssyndrom tilsvarende delesjon 7q11.23 Williams syndrom.
- Nevropsykiatrisk symptombilde passer med fenotypen:
 - F 71.0 Moderat psykisk utviklingshemming
 - Autistiske trekk, med tvang, rigiditet, uten at de tilfredsstiller kriterier på ASD.
 - Irritabilitet, atferdsproblemer.
 - Kronisk obstipasjon.
 - Affeksjon av *ELN (elastin)* fører til aorta dilatasjon.

- **Behandling:**

- Ecco-cor : stor aortadilatasjon. Oppstart antihypertensivum, unngå disseksjon.
- Ingen depresjon.
- God effekt av Cipraleks på irritabilitet, tvang.
- Obstipasjon behandlet med Lactulose, unngått tvangsmessig prosedyre med Klyx.
- Boligen er takknemlig, endelig forstår pasientens problematikk.

Casus 3

- **29 år, mann**
- **Diagnoser:** Q86 Føtal alkoholsyndrom, F 71.0 Moderat psykisk utviklingshemming, G 40.2 Epilepsi, fokal, I63.9 Tidligere hjerteinfarkt, hjertesvikt, elektrolyttforstyrrelse, vekttap siste året.
- **Aktuelt:** Ønske om bistand ift. svingende humør og søvnvansker i perioder. Mistanke om psykose i perioder. Ønskes i tillegg oppfølging av epilepsi.
- **Behandler:** initialt psykiater, senere nevrolog, vernepleier og klinisk ernæringsfysiolog.

Casus 3

- **Etiologisk utredning:** metabolsk utredning på mistanke om MELAS (mitochondrial encephalopathy lactic acidosis stroke like episodes)

- **MELAS**

En progressiv nevrodegenerativ sykdom med affeksjon i flere organer

Kortvokste

Epilepsi

Migrenelignende hodepine

Slagliknende episoder < 40 år

Diabetes

Hørselsnedsettelse

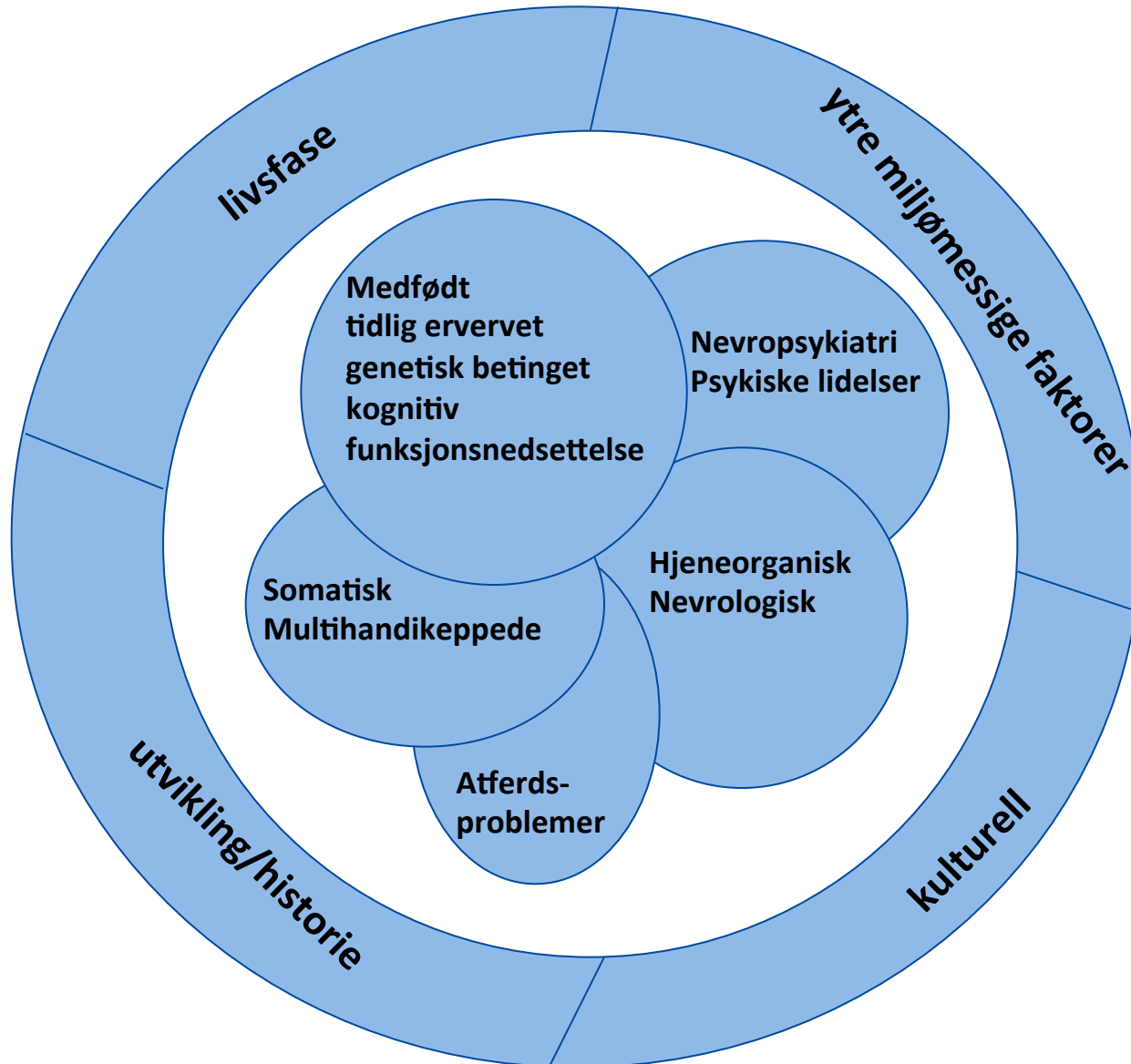
Obstipasjon

I perioder dårlig appetitt

Casus 3

- **Behandling:**
- Diagnostisert bipolar lidelse, startet med risperidon, god effekt på stemningssvingninger og psykose. (Ingen sammenheng med MELAS.)
- Endret antiepileptika: Seponert valproat pga kontraindisert ved MELAS og skiftet til lamotrigin.
- Informasjon om flere medikamenter som er kontraindisert ved MELAS.
- PEG
- Forebygging obstipasjon.
- Seponerte Marevan pga ikke lenger mistanke om kardioembolisk årsak til tidligere slag.

Hva er det vi ser?



Bakgrunn

- Ny pasient i avdelingen → alltid lege psykiater/nevrolog
- Ta utgangspunkt i *pasienten*
- Pasienter henvist med symptomer, hvilke diagnoser har pasienten?
- Differensialdiagnostikk og etiologi
- Lik praksis
- *Målrettet* utredning: Nevropsykiatrisk utredning

- **Veileder for supplerende medisinsk utredning ved Avdeling voksenhabilitering, Ahus, november 2014**
- **Mål:** sikre likeverdig medisinsk og etiologisk utredning.
- **Tiltak:** lage et forslag til avdelingsinterne retningslinjer for medisinsk utredning hos voksne med medfødt eller tidlig ervervet kognitiv funksjonsnedsettelse og/eller gjennomgripende utviklingsforstyrrelser og annen nevro-/psykiatrisk komorbiditet

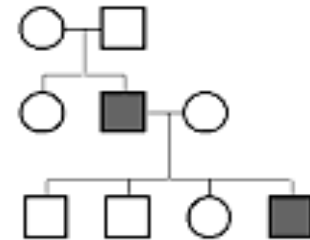
Nasjonalt nettverk for habilitering av barn og unge

Nasjonalt nettverk for habilitering av voksne

Ledersamling, 23-24 september 2015, www.habilitering.no v/nevrolog Ellen Katrine Rud

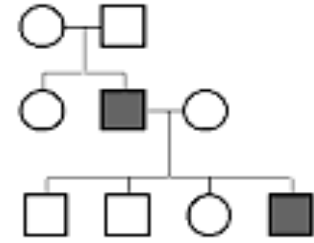
Nevropsykiatrisk utredning

- Nevropsykiatrisk anamnese (prenatal → aktuell)
- Innhente og oppsummere tidligere journal (fødejournal →)
- Somatisk undersøkelse, dysmorfe trekk, syn, hørsel (målrettet)
- Nevrologisk undersøkelse
- Psykiatrisk undersøkelse, suicid-/voldsrisiko
- Laboratorieprøver: blodprøver, serumkonsentrasjon, CYP-450 genotyping
- Interaksjonsanalyse www.interaksjoner.no og bivirkninger
- EEG, Bildediagnostikk CT/MR caput, EKG
- Genetisk etiologisk utredning (karyotyping, a-CGH, fragilt-X, epileptisk encefalopati/PU-genpanel, ect.)
- Generell metabolsk screening
- Rustesting (CDT, urin)
- Nevropsykologisk utredning



1. Anamnese

- Nevropsykiatrisk anamnese - anamnesemal
- Familieanamnese i 3 generasjoner, slektskart
- Foreldre i slekt? Bosted for slekten? Adoptert? Etnisitet?
- Mors tidligere svangerskap, dødfødsler ect.
- Svangerskap: mors helse, medikamenter, rus, fødsel, fødselsanamnese, fødselsvitalia
- Utviklingsanamnese (vekst og utvikling) (tics!)
- Tidligere sykdommer: fødsel → aktuell
- Nåværende helse og funksjon
- Medikamenter (anamnese, faste/behovsmedikasjon, cave)
- Naturlige funksjoner
- Allergier
- Stimulantia



2. Journalgjennomgang

- Fødejournal
- Helsestasjon
- Skole PPT Barnevernet
- Barneavdeling
- Barnehabilitering
- BUP
- Voksenhabilitering
- Somatikk
- Psykiatri

Journalnotat: Oppsummering journalopplysninger

3. Måltrettet klinisk legeundersøkelse

Somatisk, nevrologisk, psykiatrisk, dysmorfologi

- **Somatisk status:**

Høyde, vekt, BMI, **hodeomkrets**, abdominalt omfang, BT, HR, collum, cor, pulm, abdomen, syn, hørsel, naturlige funksjoner

- **Dysmorfologi (fenotype)**

Hode, nakke, ansikt

Thorax

Ekstremitetene

Hud/negler/hår (Woods lampe)

Genitalia

Fotografering

- **Nevrologisk status**

- **Psykiatrisk/nevropsykiatrisk status** (obs. tics, stereotypi)

Etter anamnese + journalgjennomgang + klinisk undersøkelse:

Hypotese(r) om årsak og tilleggsdiagnoser:

- **Prenatal:** genetisk, medfødt metabolsk sykdom, cerebral malformasjon, maternal: placenta, infeksjon; miljøbettinget: alkohol, medikamenter, teratogen/toksisk
- **Perinatal:** fødselsasfyxi, hjerneblødning, hodetraume, kernikterus, alvorlige infeksjoner (TORCH), Rhesusuforlikelighet
- **Postnatal:** hodeskader, infeksjoner, metabolsk, tilknytningsforstyrrelse (adopterte), ernæring osv.

Vurder:

- **Non-syndromal** vs. **Syndromal** (genetisk syndrom)
- **Non-progressiv** vs. **Progressive** (Retts syndrom, epileptisk encefalopati)
- **Atferdsfenotype**

- Velg ut hovedtrekkene (få) 4-8
- Prioriter rekkefølge:
 - Hva er mest tydelig?
 - Hva er sikre trekk?
 - Hva er fenotypen inkludert komorbiditet?
- Foreta søk: Treatable ID (obs. 81), OMIM, PubMed
- Konferer kolleger, konsulter lærebøker / artikler
- Sett opp søkeresultatene i prioritert rekkefølge

Supplerende undersøkelser

4/1 Blodprøver

- Hematologi : Hb, Ery, MCV, MCHC, Trc, Leuko/ diff
- Elektrolytter og metabolitter: Na, K, Ca, Ca/a, Mg, F, kreatinin, urinsyre, CK
- Leverparametre: ALAT, gamma-GT, INR, albumin, totalprotein
- Jernstoffsiftet: jern, ferritin, transferrinmetning, transferrinreseptor
- Lipider og glukose: fastende glukose, HbA1c, trigly., tot-, LDL, HDL-kol.
- Endokrinologi: TSH, FT4
- Vitaminer, sporelementer: vit B12, homocystein, folat, (bly), vit D
- Tillegg ved metabolsk screening: laktat, ammoniakk, Cu, ceruloplasmin, glukose, v-syre/base, v-Aniongap, base -excess
- SR, CRP, cøliaki
- Serumkonsentrasjon, CYP genotyping
- Ekstraglass for etterbestilling av analyse
- Utredningspakke på bestemt indikasjon: Downs-syndrom

4/2 Genetisk utredning

PU, multiple medfødte misdannelser, autisme og epilepsi pluss, nevro-/psykiatri pluss:

1. Array-CGH

FMR1 (Fragilt X)

Karyotyping (balanserte genomiske forandringer, mosaicisme)

2. Genpanel for epileptisk encefalopati/PU

Blod
Munnslimhinne

Andre genetiske undersøkelser på indikasjon:

Mistanke om X-bundet PU – X-bundet genpanel

Mistanke om annen spesifikk genetisk årsak- relevant us.

Dersom ingen ”napp” på standard utredningen over:

Konferer genetiker

Henvisning til genetisk utredning

4/3 Metabolsk utredning

Indikasjon:

- PU, psykiatrisk og nevrologisk sykdom uten kjent etiologi = alle/lav terskel
- Ikke gjennomgått utvidet nyfødtscreening (adoptert, innvandrere)
 - 1978 fenylketonuri
 - 1979: medfødt hypothyreose
 - 1. mars 2012: 20 medfødte metabolske, 2 endokrine, CF (1:1000)
- IQ < 50
- Progresjon av symptomer
- Fluktuerende symptomer og tegn (epilepsi, encefalopati)

4/3 Metabolsk utredning forts.

- Foreldre i slekt (AR, nedarvede monogene sykdommer)
- Flere søsken affisert (evt. tidligere dødfødsel/abort av ukjent årsak)
- Multiorganaffeksjon (CNS, hjerte, lever, hud)
- Obs. forverring pga. katabolisme: fasteperioder, akutt sykdom, vaksinasjon
- Failure to thrive, selektiv i matveien
- Døvhhet, påfallende lukt
- Dysmorfologi/avleiringspreg
- Nevrologisk sykdom/tegn
- Obs! Psykiatri/nevropsykiatri med uvanlig debut/forløp

4/3 Metabolsk utredning

- **Generelle blodprøver:**
- Cu, ceruloplasmin
- Ca
- Forberede screening: v-syre base, laktat, glukose (hypo/hyperglykemi), ammoniakk (hyperammonemi), Hb (anemi), Diff (neutropeni), trc (trombocytopeni), INR
- Obs. Blodutstryk (vakuoliserte lymfocytter)
- **Generell metabolsk screening fra blod og urin:**
- RH (Ny rekvisisjon juni 2015)

- Generell metabolsk screenig: 1-5 % PU
- Kreatin syntesis og transport defekt: inntil 3% PU
- CDG: Congenital disorders of glycosylation: inntil 1% PU

Engbers et al., Ann Neurol 2008;64:212

4/4 EEG

- **Standard EEG:**

- Mistanke om epileptiske anfall
- Mistanke om forstyrrende subklinisk aktivitet

- **Søvn-EEG etter søvndeprivasjon:**

- Mistanke om epilepsi uten funn på standard EEG
- Mistanke om nattlige anfall / anfall under søvn

- **Langtids video EEG (2 timer-3 døgns registrering)**

- Anfallsklassifisering, ikke epileptisk "atferd"
- PNES utredning

4/5 Bildediagnostikk

- Fordel MR fremfor CT: migrasjonsforstyrrelser, agenesi/hypoplasi av corpus callosum, avleiringer ved neurodegenerative sykdommer.
- Hos alle som kan gjennomføre MR uten narkose er MR førstevalget. Der MR må gjennomføres i narkose vurderes og begrunnes det hvorfor man rekvirerer undersøkelsen og hvorfor man avstår.

CT indisert ved:

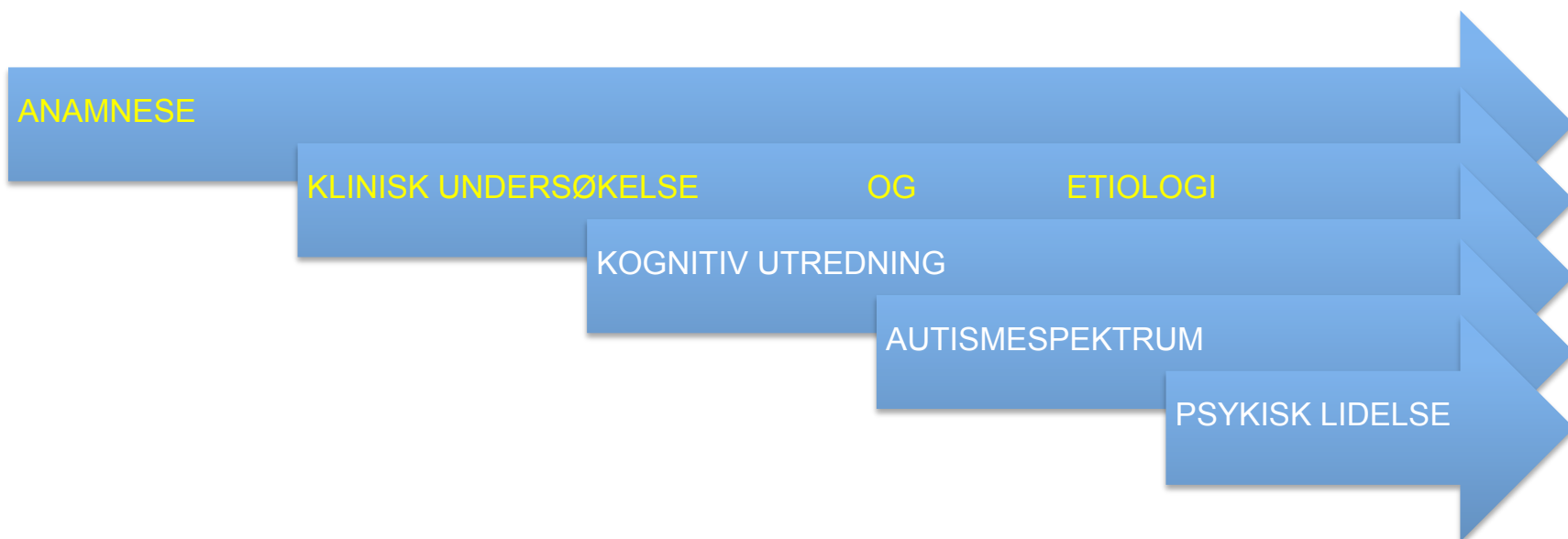
Påvisning av kalk (tuberøs sklerose, medfødt CMV eller toxoplasmose)
Mistenkt hydrocephalus, normaltrykkshydrocephalus
Tumor
Subduralt hematom

Cerebral MR indisert ved:

Utviklingshemming av ukjent årsak
Nevrologiske utfall
Epilepsi
Tap av ferdigheter
Mistanke metabolske sykdommer: MR spektroskopi (leukodistrofier, Leigh syndrom, cerebellumatrofi)
Cerebral parese
Nevropsykiatri/psykiatri

SPECT og PET på spesiell indikasjon

Systematikk og hierarki



Erfaringer

- Systematikk
 - god klinisk indikasjonsstilling for etiologisk utredning
 - fanger opp medfødte metabolske sykdommer
- Ca. 1 av 5 pasienter får etiologisk diagnose
- **Utfordringer:**
- **Paradigmaskifte:** nye, de novo mutasjoner identifiseres pga NGS baserte analyser: gen panel, ES, GS
- **Ferdigheter som kliniker:**
 - Målrettet klinisk undersøkelse og indikasjonsstilling
 - Re-vurdering av funn/resultater av genetiske analyser, som spesialist i sitt eget felt
 - Variant av uklar klinisk betydning (VUS)

JY Hehir –Kwa et al., Eur J Hum Genet 2015 Jun 03

Indikasjon

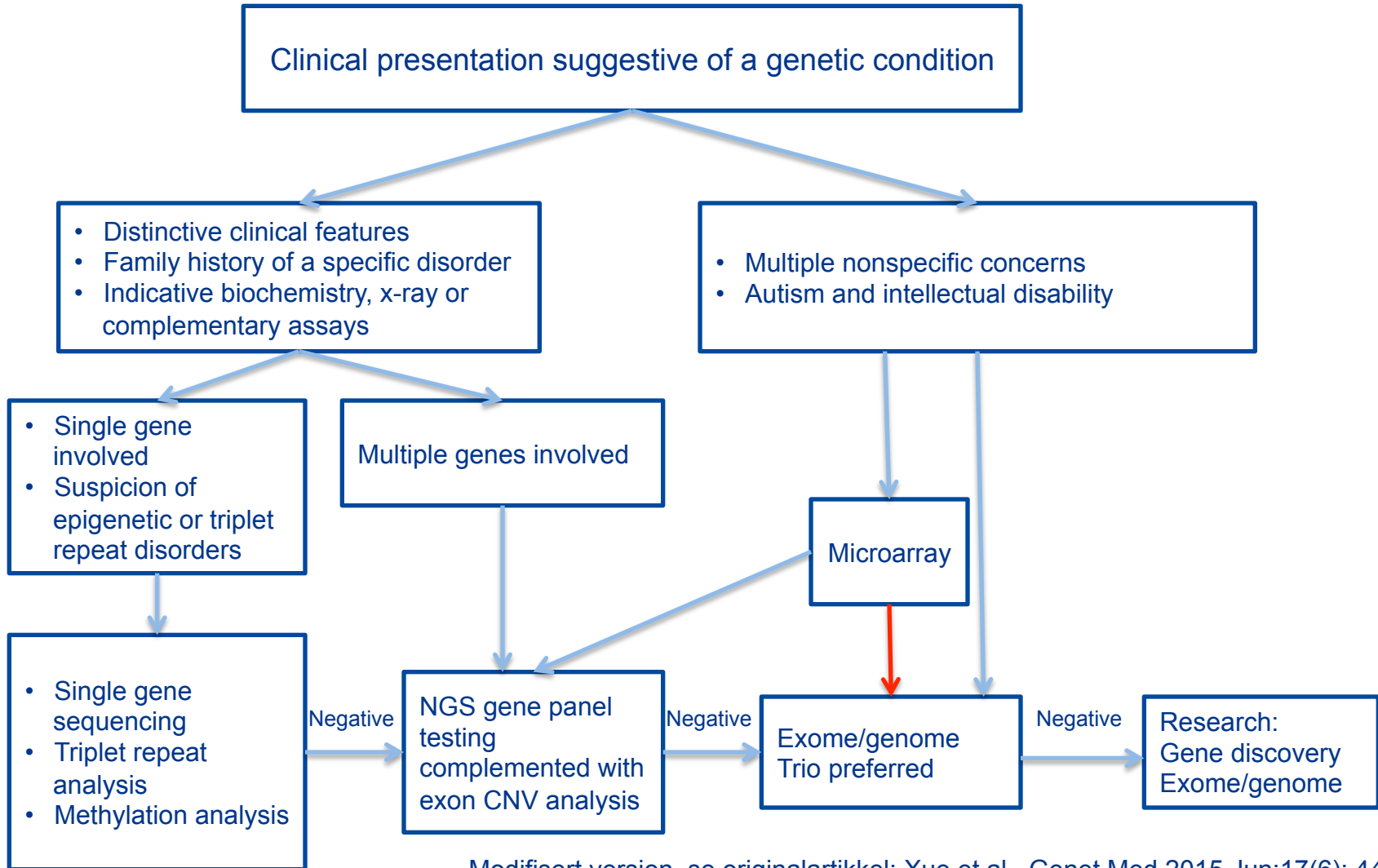
Testing option	Indications	Examples
Single-gene test	Minimal locus heterogeneity	<i>CFTR</i> for CF
	Distinctive clinical findings (X-ray, biochemical evaluation) clearly point to a specific gene	<i>FGFR3</i> for achondroplasia <i>PAH</i> for PKU
	Limitations of NGS technology to detect trinucleotide repeat disorders and disorders with epigenetic abnormalities	Fragile X Prader-Willi and Angelman syndrome
Gene panel	Heterogeneity	Muscular dystrophies panel
	Disorders with overlapping phenotype-differential diagnosis	Cardiomyopathy panel
	Disorders share one manifestation but may have completely different overall presentation	Epilepsy panel
	Diseases associated with genes from common pathway or structure	RASopathies panel, RAS/ MAPK, (Noonan syndrome)
ES/GS	Extreme heterogeneity and de novo changes are the major mutations	Autism, ID
	Two or more likely unrelated phenotypes in one patient	Oculocutaneous albinism and neutropenia
	No key phenotypic feature is present at the time when test is ordered	Kabuki syndrome
	Phenotype is indistinct, and the real underlying cause is not easy to identify	Congenital diarrhea; Zellweger syndrome

Enkeltgen, gen-panel, ES

	Single-gene test	Gene panel	ES
Phenotype	Specific features point to one disorder associated with one gene	Genetically heterogeneous disorders	Multiple nonspecific features; extreme heterogeneity
Gene	Disease-causing genes	Well-defined disease-associated genes	20 000 genes, 4600 medically well-defined
Variant	Minimal VUS No IFs	Fewer VUS than ES Less likely to find IFs	Large number of VUS Potential to find IFs
Technical issues	Sanger: gold standard for sequencing Coverage: 99,9 %	Need Sanger confirmation Higher coverage than exome sequencing Complementary assays: targeted gene arrays to detect deletions/ duplications in exon level: (MLPA) Sanger fill-in	Need Sanger confirmation Coverage is compromised No Sanger fill-in Coverage: 80-85 %

Xue et al. Genet Med 2015 Jun;17 (6): 444-51

Algoritme



Modifisert versjon, se originalartikkel: Xue et al., Genet Med 2015 Jun;17(6): 444-51

Konsekvenser og planer fremover

- Presis etiologisk utredning og etiologisk diagnose
- Strukturerte utredningsrapporter/epikriser
- Inkludere resultat av standardisert utredning i et forskningsregister med biobank
- Dynamisk utredningspakke: oppdateres fortløpende
- Innlede tettere samarbeid med genetikere ved laboratoriet og poliklinikken ved Avdeling for medisinsk genetikk, OUS