

Leidraad genetisch testen in de psychiatrie

M.Z. van der Horst, C.M. Aalfs, J.A.S. Vorstman, J.J. Luykx, J.R. Zinkstok

- Achtergrond** Er wordt steeds meer bekend over genetische oorzaken en achtergronden van psychiatrische ziektebeelden. Het vaststellen van een genetische oorzaak kan aan patiënten en familieleden een verklaring geven voor de problemen en maakt in specifieke gevallen gerichte behandeling van psychiatrische en somatische (co)morbiditeit mogelijk. Op dit moment vindt nog weinig genetisch diagnostisch onderzoek plaats in de psychiatrische klinische praktijk.
- Doel** Het geven van een overzicht van literatuur en (inter)nationale richtlijnen op het gebied van genetisch testen bij psychiatrische patiënten, en het presenteren van een handreiking voor de klinische praktijk.
- Methode** Systematische zoekopdracht in PubMed en Embase gericht op artikelen met aanbevelingen voor genetisch testen bij psychiatrische aandoeningen en bestuderen van nationale en internationale richtlijnen op het gebied van genetisch testen in de psychiatrie. De belangrijkste bevindingen werden samengevat in een infographic.
- Resultaten** Op grond van de huidige literatuur en (inter)nationale richtlijnen adviseren we om bij elke patiënt met een (comorbide) verstandelijke beperking de optie van genetische diagnostiek te bespreken. Bij overige psychiatrische stoornissen adviseren we genetisch diagnostisch onderzoek te overwegen indien sprake is van een belaste familieanamnese, aangeboren afwijkingen, een ontwikkelingsachterstand, dysmorphe kenmerken, een bewegingsstoornis of cognitief functieverlies. Psychiaters kunnen zelf genetisch diagnostisch onderzoek aanvragen of verwijzen naar een afdeling klinische genetica van een regionaal universitair medisch centrum.
- Conclusie** Er zijn specifieke indicaties voor genetisch testen bij patiënten met psychiatrische aandoeningen. Het is belangrijk dat psychiaters de indicaties voor genetisch diagnostiek onderzoek (her)kennen en weten hoe ze hun patiënten kunnen verwijzen.

Er wordt steeds meer bekend over de genetische architectuur van psychiatrische aandoeningen en de verwachting is dat hierdoor diagnostiek- en behandelstrategieën in de toekomst verbeterd en gepersonaliseerd kunnen worden (Sullivan & Geschwind 2019). De meeste psychiatrische stoornissen zijn zogenaamde complexe genetische aandoeningen: naast niet-genetische factoren, dragen ook veelvoorkomende genetische varianten met elk een klein effect, gezamenlijk bij aan het risico op ziekte. Inmiddels is echter ook een groeiend aantal monogenetische oorzaken van psychiatrische aandoeningen bekend. De technieken ontwikkelen zich nu zo snel dat studies naar de klinische waarde ervan voortdurend worden ingehaald door de tijd. Op dit moment is genetisch testen in de psychiatrische praktijk echter nog niet gebruikelijk.

Het vaststellen van een genetische oorzaak van een psychiatrische ziekte kan verschillende voordelen hebben (Vorstman & Scherer 2021). Het kan bijvoorbeeld uitleg

geven over het ontstaan van ziekte en kan zorgen voor meer begrip en minder schuld- of schaamtegevoelens. Ook kan het helpen om toegang te krijgen tot de juiste zorg en kan screening op comorbide (somatische) aandoeningen gericht en sneller plaatsvinden. Daarnaast geeft een genetische diagnose informatie over herhalingskansen voor familieleden of volgende kinderen in het gezin (Vorstman e.a. 2017). Verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat het grootste deel van de patiënten met een psychiatrische aandoening en hun familieleden genetisch diagnostisch onderzoek zouden willen ondergaan als dit aangeboden zou worden (Lawrence & Appelbaum 2011). Toch gebeurt dit nu nog erg weinig en is bijvoorbeeld nog geen 5% van de kinderen met autisme genetisch getest, ondanks de aanbeveling hiertoe in de richtlijn (Moreno-De-Luca e.a. 2020). Uit verscheidene onderzoeken naar barrières bij implementatie van genetisch testen komt naar voren dat clinici onvoldoende kennis en ervaring hebben op dit

AUTEURS

Marte Z. van der Horst, arts in opleiding tot psychiater en promovendus, afd. Psychiatrie en afd. Translationele Neurowetenschappen, UMC Brain Center, UMC Utrecht, GGNet Warnsveld.

Cora M. Aalfs, klinisch geneticus, afd. Genetica, UMC Utrecht.

Jacob Vorstman, kinder- en jeugdpsychiater en onderzoeker, Department of Psychiatry, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada.

Jurjen J. Luykx, onderzoeker, afd. Psychiatrie, Maastricht UMC+, afd. Psychiatrie en Translationele Neurowetenschappen, Hersencentrum UMC Utrecht, en Stichting Brainclinics, Nijmegen; en psychiater en hoofd-opleider psychiatrie, GGNet, Warnsveld.

Janneke R. Zinkstok, psychiater en onderzoeker, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen, Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie Nijmegen, afd. Psychiatrie en Brain Center, UMC Utrecht.

Correspondentie

Marte Z. van der Horst
(m.z.vanderhorst-10@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-3-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):278-285

gebied (Nurnberger e.a. 2018). Hierdoor weten ze niet wanneer genetisch testen geïndiceerd is en hoe de resultaten geïnterpreteerd en gecommuniceerd moeten worden. Nurnberger e.a. stellen daarom dat het van groot belang om training en bijscholing te verbeteren. Daarnaast is er een gebrek aan eenduidige (inter)nationale richtlijnen op het gebied van genetisch testen in de psychiatrie. De beschikbare richtlijnen verschillen aanzienlijk per land en organisatie en zijn nog niet goed ingebed in de (Nederlandse) klinische praktijk. Bovendien zijn de richtlijnen veelal gericht op kinderen en ontbreken aanbevelingen voor genetisch testen bij volwassenen grotendeels.

Om kennis te vergroten en implementatie in de praktijk te bevorderen geven we in dit artikel een beknopt overzicht van de literatuur en de (inter)nationale richtlijnen op het gebied van genetisch testen bij psychiatrische patiënten, en geven we een handreiking voor indicaties voor genetisch testen voor de klinische praktijk.

METHODE

Literatuuronderzoek

Om een actueel en compleet overzicht te krijgen van de huidige richtlijnen voor genetisch testen bij psychiatrische aandoeningen zochten we per stoornis gezocht naar nationale en internationale richtlijnen. Bij de internationale richtlijnen lag de focus op de Europese, Amerikaanse, Britse en Canadese richtlijnen. Per richtlijn zochten we naar de recentste versie, waarbij geen criterium gold voor publicatiedatum.

Daarnaast verrichtten we een systematisch literatuuronderzoek in MEDLINE/PubMed en Embase met de volgende zoektermen: *mental disorders, mental disease, psychiatry, genetic testing, genetic screening, guidelines, recommendations*.

- In PubMed zochten we als volgt: ((mental disorders[MeSH Terms]) OR (psychiatr*[Title/Abstract])) AND ((Genetic Testing[Mesh]) OR (genetic screen*[Title/Abstract]) OR (genetic test*[Title/Abstract])) AND ((guide*[Title/Abstract]) OR (recommend*[Title/Abstract]));
- en in in Embase: ('mental disease' OR 'psychiatr*':ti,ab,kw) AND ('genetic screen*':ti,ab,kw OR 'genetic test*':ti,ab,kw OR 'genetic diagn*':ti,ab,kw) AND ('practice guideline' OR recommend*':ti,ab,kw OR 'guide*':ti,ab,kw).

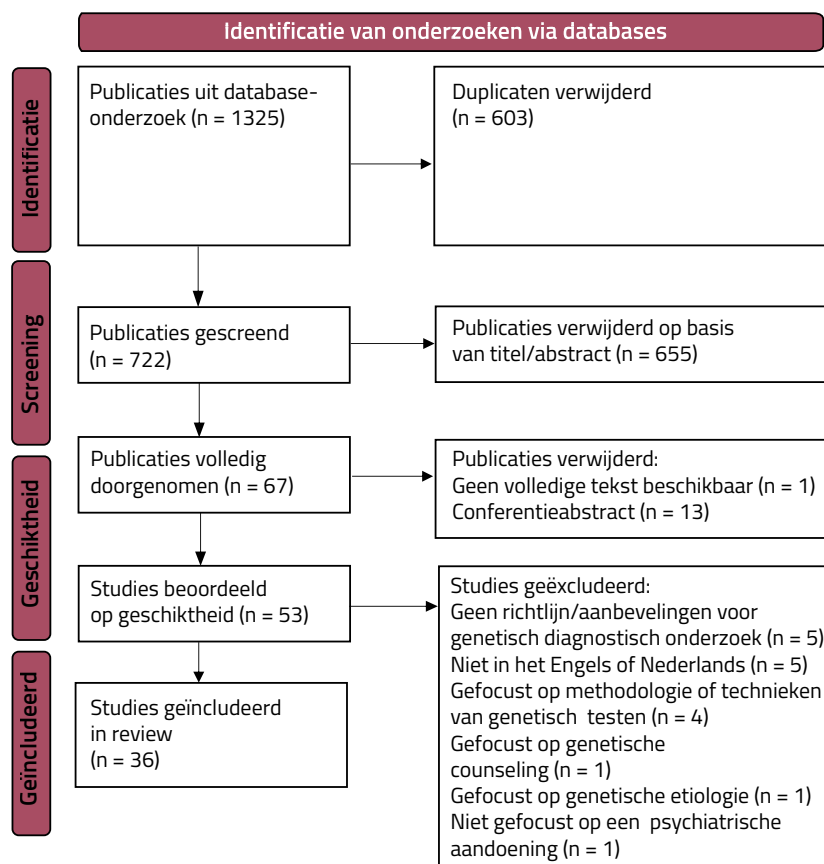
Artikelen kwamen in aanmerking voor inclusie als het originele, *full text* artikelen waren; gericht op het geven van praktische richtlijnen of aanbevelingen over genetisch testen bij een psychiatrische stoornis; geschreven in het Nederlands of Engels; en met een publicatiedatum vanaf 1 januari 2010.

De resultaten van beide zoekopdrachten werden samengevoegd in EndNote en duplicaten werden verwijderd. De overgebleven artikelen werden beoordeeld op titel en abstract en daarna op de volledige tekst. De laatste zoekopdracht deden we op 10 november 2021.

Data-extractie en -synthese

Per psychiatrische aandoening lazen we de richtlijnen en geïnccludeerde artikelen en verzamelden we de aanbevelingen over diagnostisch genetisch testen. Deze

Figuur 1. Stroomdiagram van de zoekopdracht



informatie werd samengevat, waarbij we de psychiatrische aandoeningen opdeelden in drie groepen: 1. neurobiologische ontwikkelingsstoornissen (autismespectrumstoornissen, verstandelijke beperking en aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis; ADHD), 2. psychosespectrumstoornissen (schizofrenie en bipolaire stoornis) en 3. neurodegeneratieve stoornissen (dementie, ziekte van Parkinson en ziekte van Huntington). De verkregen informatie werd gebundeld in een *information graphic* met als doel een overzicht te geven van de belangrijkste aandachtspunten.

RESULTATEN

In totaal werden 43 richtlijnen geraadpleegd, gepubliceerd tussen 1994 en 2021. Met de literatuursearch vonden we 724 unieke artikelen, waarvan we er 36 includeerden (zie **figuur 1** en supplementaire resultaten). De artikelen waren gepubliceerd tussen januari 2010 en april 2021. Van de geïnccludeerde artikelen waren er 15 gericht op neurobiologische ontwikkelingsstoornissen, geen op psychotische stoornissen en 21 op neurodegeneratieve stoornissen. We bespreken per groep de resultaten.

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen

Autismespectrumstoornis:

Bij 10-20% van de kinderen en volwassenen met een autismespectrumstoornis (hierna te noemen: autisme) kan een genetische oorzaak worden vastgesteld (Tamimies e.a. 2015). Als er een onderliggende genetische oorzaak is, is er ook vaak (maar zeker niet altijd) sprake van malformaties en dysmorfe kenmerken, zoals bij het fragiele-X-syndroom, neurofibromatose, het angelman-syndroom en microdeleties of duplicaties van o.a. chromosoom 2q37, 7q31 en 22q11 (Rees & Kirov 2021).

NATIONALE RICHTLIJNEN

In de Nederlandse richtlijnen wordt genetisch testen bij autisme slechts beperkt besproken. In de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling bij autisme bij kinderen en jeugdigen' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP 2009) wordt aangeraden bij alle kinderen met autisme onderzoek te verrichten naar het fragiele-X-syndroom (veroorzaakt door een *repeat* op het *FMRI*-gen, zie ook **tabel 1**) en overige genetische screening en chromosoomanalyse uit te voeren bij een positieve familieanamnese voor verstandelijke beperking, dysmorfe kenmerken of zogenoemde *minor signs* (kleine neuro-

Tabel 1. Overzicht van verschillende soorten genetische aandoeningen, het type defect en voorbeelden van geschikte testen

Soort genetische aandoening	Voorbeeld van aandoening	Type genetisch defect	Voorbeeld van geschikte test
Monogeen	Cowdensyndroom	Mutatie <i>PTEN</i> -gen	<i>Next generation sequencing</i> (bijv. exoomsequencing of een genpanel). Voor het opsporen van <i>repeats</i> worden specifieke technieken gebruikt.
	Rettsyndroom	Mutatie <i>MECP2</i> -gen	
	Ziekte van Huntington	Repeat CAG in het <i>HTT</i> -gen	
	Fragiele-X-syndroom	Repeat CGG in het <i>FMR1</i> -gen	
<i>Copy number variants</i> (CNV's)	22q11-deletiesyndroom	Microdeletie chromosoom 22	<i>Microarray</i>
	16p11-duplicatiesyndroom	Microduplicatie chromosoom 16	
Chromosomaal	Downsyndroom	Trisomie 21	Karyotypering
	Klinefeltersyndroom	47, XXY	

In de eerste kolom maken we een onderscheid tussen verschillende soorten genetische aandoeningen: 1. het defect zit in één gen (monogene aandoening), 2. het defect kan tientallen genen omvatten (CNV's), en 3. het defect kan honderden tot duizenden genen omvatten (=chromosomaal). Deze verschillende defecten kunnen met verschillende testtechnieken gedetecteerd worden. Het vermoeden en vraagstelling bepalen welke test er uitgevoerd wordt.

logische disfuncties, bijvoorbeeld in de grove of fijne motoriek). In de multidisciplinaire richtlijn 'Autisme bij volwassenen' (2013) staat slechts dat 'op indicatie' karyotypering of genotypering aangeraden wordt, zonder indicaties verder toe te lichten (Trimbos-instituut 2013). In de jeugdgezondheidszorgrichtlijn Autismespectrumstoornissen (2015) en de ggz-zorgstandaard Autisme (2017) wordt genetisch diagnostisch onderzoek niet besproken.

INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

Ook in internationale richtlijnen loopt het advies uiteen. Het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) adviseert zowel in de richtlijn voor kinderen (laatste update 2017) als volwassenen (laatste update 2021) met autisme om niet routinematig genetisch diagnostisch onderzoek uit te voeren, maar dit te overwegen bij een ontwikkelingsachterstand, dysmorphe kenmerken of aangeboren afwijkingen.

American College of Medical Genetics (ACMG), American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), International Society of Psychiatric Genetics (ISPG), American Academy of Pediatrics (AAP) en het International Standard Cytogenomic Array (ISCA) consortium adviseren om routinematig bij iedereen met autisme te screenen op *copy number variants* (CNV's) met een microarray (deze detecteert duplicaties en deleties die te klein zijn om zichtbaar te zijn door een microscop) of specifieke DNA-analyse uit te voeren indien men een specifiek syndroom vermoedt.

We vonden verschillende adviezen over het wel of niet standaard uitvoeren van *FMR1*-, *MECP2*- en *PTEN*-sequencing (voor respectievelijk fragiele-X-syndroom, rettsyndroom (*MECP2*-deletiesyndroom) of *MECP2*-duplicatiesyndroom, en cowdensyndroom; zie **tabel 1** en supplementaire tabel 1). De recentste richtlijn van het Multidisciplinary Expert Consensus Panel (MECP) (2020)

adviseert zelfs om als eerste stap volledige exoomsequencing (analyse van het complete eiwit-coderende gedeelte van het DNA) uit te voeren, terwijl AACAP, ISPG en AAP deze pas als tweede stap voorstellen, nadat een microarray niets heeft opgeleverd.

RECENTE LITERATUUR

In alle geïncludeerde studies wordt geconcludeerd dat een vorm van genetisch diagnostisch onderzoek bij iedere patiënt met autisme zou moeten plaatsvinden. Bauer en Msall (2011) concludeerden al dat genetische oorzaken zoals fragiele-X-syndroom, CNV's en rettsyndroom moeten worden uitgesloten. Men mist zeker 5% van de genetische diagnoses als men geen genetische screening met microarray-analyse uitvoert (Shen e.a. 2010). Als men behalve op CNV's ook screent op mutaties in het coderende deel van het genoom (exoomsequencing), vindt men zelfs bij 25% van de patiënten een genetische diagnose (Savatt & Myers 2021). Het is duidelijk dat er meer genetische oorzaken worden gevonden bij kinderen die zowel autisme als aangeboren afwijkingen, dysmorphe kenmerken en/of neurologische symptomen hebben. Echter, afwezigheid van deze comorbiditeit sluit een genetische oorzaak niet uit en de recente literatuur adviseert om laagdrempelig genetisch diagnostisch onderzoek in te zetten bij alle mensen met autisme (Srivastava e.a. 2019).

Verstandelijke beperking

Alle geraadpleegde richtlijnen over patiënten met een verstandelijke beperking raden aan om standaard te screenen op chromosoomafwijkingen met een microarray en/of exoomsequencing met gericht verstandelijke-beperking-genpanel.

Gerichte screening op fragiele-X-syndroom (met specifieke methodes voor het opsporen van *repeats* in het *FMR1*-gen) wordt aangeraden als er sprake is van een

mannelijke patiënt met een ontwikkelingsachterstand, tenzij er een vermoeden is op een specifieke andere diagnose, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van microcefalie, aangeboren afwijkingen en/of andere dysmorfe kenmerken.

Bij vrouwelijke patiënten zonder microcefalie moet men screening op fragiele-X-syndroom overwegen als de stamboom suggestief is voor een X-gebonden ontwikkelingsachterstand (er zijn dan bijvoorbeeld opvallend veel aangedane mannen of opvallend veel vrouwen (die drager zijn) in de familie, doordat jongens vaak reeds intra-uterien overlijden) of wanneer er geen andere verklaring met genetisch diagnostisch onderzoek is gevonden. Indien er op dit punt nog geen diagnose is gesteld, wordt periodieke herevaluatie geadviseerd, vanwege de zeer snelle ontwikkeling van genetische technieken en de ontdekking van nieuwe syndromen. Het is dus mogelijk dat men bij een patiënt met ontwikkelingsachterstand en verstandelijke beperking bij wie 5 of 10 jaar geleden geen genetische oorzaak werd gevonden, nu met nieuwere technieken wel een gendefect kan opsporen.

ADHD

Zowel in de nationale als internationale richtlijnen wordt genetisch diagnostisch onderzoek bij ADHD niet besproken of wordt aangegeven dat het (nog) niet geschikt is voor implementatie in de dagelijkse praktijk. Routinematig testen op fragiele-X-syndroom wordt niet aangeraden bij kinderen of volwassenen met ADHD. Kortom, er is geen indicatie voor routinematig genetisch diagnostisch onderzoek bij kinderen of volwassenen met ADHD zonder comorbiditeit.

Psychotische stoornissen

Schizofrenie en de bipolaire stoornis zijn zogenaamd complexe genetische ziekten, waarbij een groot deel van de erfelijkheid is toe te schrijven aan veelvoorkomende genetische varianten met elk slechts een klein oorzaaklijk effect. Bij 2,8% van de patiënten worden wel CNV's gevonden die geassocieerd zijn met schizofrenie en dit aantal loopt flink op wanneer er daarnaast sprake is van een verlaagd intelligentieniveau (6,9% bij lichte verstandelijke beperking, 20,7% bij niet-verbale leerstoornissen en 24,2% bij een comorbide verstandelijke beperking) (Costain e.a. 2013; Lowther e.a. 2017; Marshall e.a. 2017). Op dit moment wordt in zowel de nationale als internationale richtlijnen het verrichten van genetisch diagnostisch onderzoek niet tot nauwelijks beschreven. In enkele gevallen wordt op indicatie genetisch diagnostisch onderzoek naar 22q11.1-deletiesyndroom aangeraden, als er naast de psychotische stoornis ook sprake is van aangeboren afwijkingen (bijvoorbeeld schisis of hartafwijkingen) en taal-, spraak- of leerstoornissen. De ISPG (2019) en de Canadian Guidelines for the Assessment and Diagnosis of Patients with Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders (Addington e.a. 2017) benoemen dat genetisch testen op indicatie over-

wogen moet worden als er een voorgeschiedenis is van (lichte) verstandelijke beperking sinds de kinderleeftijd en als er sprake is van aangeboren afwijkingen. Dat laatste is vooral van belang bij een eerste psychotische episode.

Neurodegeneratieve stoornissen

Dementie

Er is veel overlap tussen de klinische presentatie van met name frontotemporale dementie en niet-degeneratieve, primair psychiatrische stoornissen, waardoor 50% van de patiënten met frontotemporale dementie eerst een psychiatrische diagnose krijgt en het gemiddelde diagnostische *delay* 5 tot 6 jaar is vanaf de start van de symptomen (Scarioni e.a. 2020). Ook kunnen de ziekte van Alzheimer en frontotemporale dementie overlappende symptomen hebben en genetisch diagnostisch onderzoek zou voor een deel van de patiënten uitkomst kunnen bieden bij het onderscheiden van deze twee diagnoses. Bij 5-10% van de patiënten met een vroeg begin van de ziekte van Alzheimer wordt een mutatie gevonden in het *APP*-, *PSEN1*- of *PSEN2*-gen, die autosomaal dominant overerft.

Bij frontotemporale dementie heeft 30-50% van de patiënten een positieve familiegeschiedenis voor deze, of een aanverwante, aandoening en bij 10-20% van hen wordt een autosomaal overerfbare mutatie gevonden. Hierbij spelen met name mutaties in het *MAPT*-, *GRN*- en *C9orf72*-gen een belangrijke rol, waarbij het *C9orf72*-gen ook sterk geassocieerd is met amyloïdrotische laterale sclerose (ALS). Genetisch testen is beschikbaar voor deze mendeliaanse vormen en men zou het moeten overwegen bij patiënten met symptomen en een duidelijk familiair beloop en/of een debuut op erg jonge leeftijd (< 30 jaar), en bij patiënten zonder symptomen met een bewezen genmutatie in de familie (Goldman e.a. 2019).

Voor *late onset* Alzheimer is het *APOE*-gen geïdentificeerd als pathofysiologisch relevant, maar het testen ervan wordt niet bewezen nuttig geacht voor screening of klinische diagnostiek (Serrano-Pozo e.a. 2021).

Ziekte van Huntington

De ziekte van Huntington wordt gekenmerkt door een triade van neuropsychiatrische symptomen (zoals depressie, prikkelbaarheid, apathie en gedragsveranderingen), motorische stoornissen en cognitieve achteruitgang en erft autosomaal dominant over. Bij een onbekende of negatieve familiegeschiedenis en/of bij het op de voorgrond staan van psychiatrische symptomen duurt het vaak langer tot de diagnose gesteld wordt. Al in 1994 publiceerden de International Huntington Association en de World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea een richtlijn over (presymptomatisch) genetisch testen bij Huntington, die nog steeds gebruikt wordt. Hierin beschrijven ze dat de diagnose gesteld wordt op basis van klinisch

beeld en familiegeschiedenis en bevestigd wordt middels DNA-onderzoek naar het aantal CAG-repeats in het Huntingtin(*HTT*)-gen op chromosoom 4. Presymptomatisch DNA-onderzoek bij een belaste familiegeschiedenis kan eventueel plaatsvinden na counseling door een klinisch geneticus. Bij ernstige psychiatrische symptomen en vermoeden van de ziekte van Huntington kan men zelfs DNA-diagnostiek zonder instemming van de patiënt overwegen om zo de beste behandeling op de beste plek voor de patiënt mogelijk te maken (Luykx e.a. 2019).

Ziekte van Parkinson

Ongeveer 5-10% van de patiënten met de ziekte van Parkinson hebben een monogenetische vorm van de ziekte, waarbij met name mutaties in de genen *SNCA*, *LRRK2* en *VPS35* (autosomaal dominant) en *PINK1*, *DJ-1* en *Parkin* (autosomaal recessief) plaatsvinden (Cherian & Divya 2020). Bij de grote meerderheid van de patiënten wordt de ziekte echter veroorzaakt door een combinatie van veelvoorkomende genetische varianten en omgevingsfactoren. Op dit moment is er onvoldoende evidentie voor het routinematig testen van patiënten met de ziekte van Parkinson of familieleden zonder symptomen op specifieke genen en er zijn nog geen klinische kenmerken geïdentificeerd die risicofactoren en gericht testen mogelijk maken (Grimes e.a. 2019; Alcalay e.a. 2020). In de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn wordt aangeraden om laagdrempelig te verwijzen naar een klinisch geneticus bij een debuutleeftijd

onder de 40 jaar en/of een eerstegraads familielid met de ziekte van Parkinson.

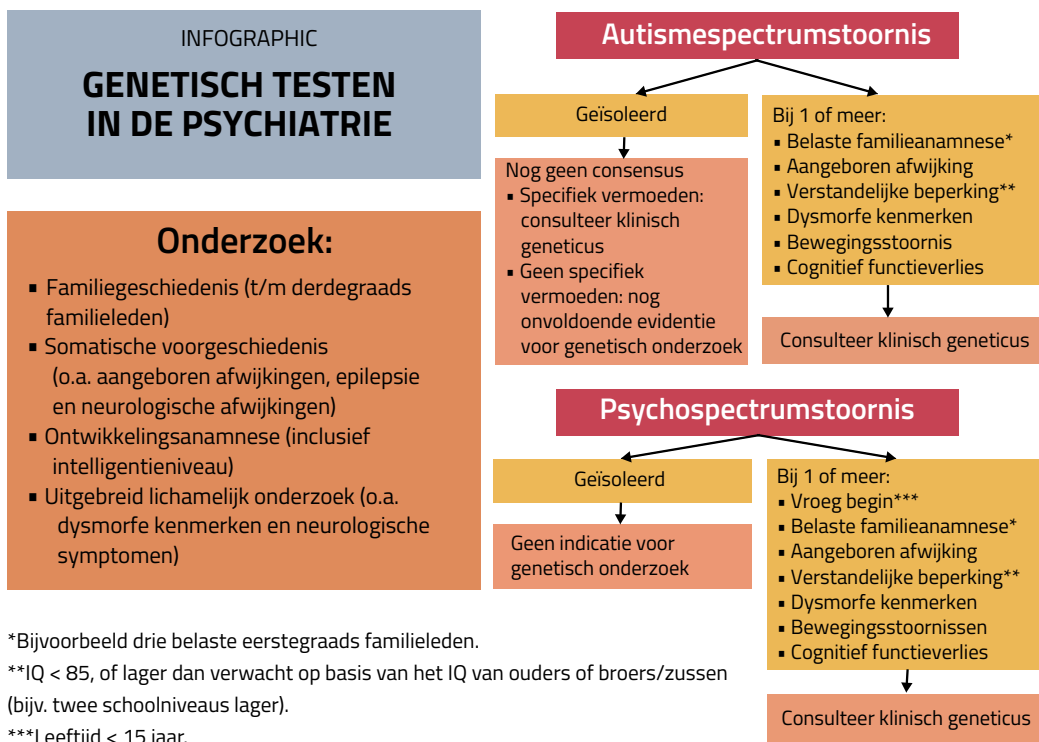
Stroomdiagram genetisch diagnostisch onderzoek

Het is goed mogelijk om met anamnese en lichamelijk onderzoek aanwijzingen te vinden voor een eventuele genetische oorzaak. We hebben deze aanwijzingen samengevat in **figuur 2**.

Het is belangrijk om een goede *familieanamnese* af te nemen (tot en met derdegraads familieleden) en om de somatische voorgeschiedenis uit te vragen, met extra aandacht voor eventuele aangeboren afwijkingen en neurologische afwijkingen, zoals epilepsie. De familieanamnese is relevant omdat een hoge genetische ‘loading’ van psychiatrische aandoeningen de kans op deze aandoeningen vergroot. Daarentegen betekent een negatieve familieanamnese niet dat er geen sprake kan zijn van een genetische oorzaak, aangezien er ook sprake kan zijn van een spontane (de-novo)variant.

Ook is het belangrijk om een *ontwikkelingsanamnese* af te nemen en een schatting te maken van het intelligentieniveau, dan wel dit formeel te laten testen. Een IQ van < 85 is een reden om aan een genetische oorzaak te denken, maar het is ook belangrijk om cognitief functioneren te evalueren in de context van het verwachte niveau. Zo kan een IQ in het normale bereik toch een aanwijzing zijn voor een onderliggende genetische oorzaak wanneer het niveau significant lager is dan het intelligentie-

Figuur 2. Infographic genetisch testen in de psychiatrie



niveau van andere (biologisch gerelateerde) gezinsleden (bijvoorbeeld twee schoolniveaus lager dan ouders of broers en zussen).

Bij het *lichamelijk onderzoek* is het belangrijk om ook bedacht te zijn op dysmorfe kenmerken en bewegingsstoornissen.

Als in een van de drie genoemde domeinen een afwijking wordt gevonden of er twijfel is over een mogelijke syndromale oorzaak, adviseren we laagdrempelig te overleggen met een klinisch geneticus.

CONCLUSIE

In dit overzichtsartikel hebben we een samenvatting gegeven van de huidige richtlijnen en recentste literatuur op het gebied van genetisch testen in de psychiatrie. De belangrijkste bevindingen zijn:

- Er is een grote discrepantie in aanbevelingen over genetisch testen tussen richtlijnen onderling en tussen richtlijnen en literatuur, waarbij de richtlijnen achter lijken te lopen op de inzichten uit recente wetenschappelijke publicaties. Richtlijnen worden vaak voor een langere periode opgesteld, waardoor het soms jaren duurt voordat men nieuwe wetenschappelijke inzichten verwerkt. Deze vertraging is bij genetisch diagnostisch onderzoek extra goed zichtbaar, omdat de technologische ontwikkelingen in de genetica snel gaan.
- Op dit moment is er alleen bij een verstandelijke beperking voldoende evidentie voor het routinematig uitvoeren van genetisch diagnostisch onderzoek.
- Bij autisme is er steeds meer bewijs voor de klinische relevantie van genetisch testen, maar er is nog geen consensus over het al dan niet routinematig uitvoeren van genetisch diagnostisch onderzoek bij alle patiënten met autisme. Op dit moment worden in de klinische praktijk veel minder genetische testen gedaan dan de richtlijnen adviseren.
- Bij psychotische stoornissen en neurodegeneratieve stoornissen zonder specifieke indicatie is routinematig genetisch testen (nog) niet geïndiceerd, maar men zou het altijd moeten overwegen onder bepaalde omstandigheden (zie **figuur 2**).
- De literatuur en richtlijnen adviseren om bij iedere patiënt bij wie men een genetische oorzaak vermoedt een gedetailleerde familieanamnese (tot en met derdegraads familieleden) en ontwikkelingsanamnese af te nemen en de aanwezigheid van aangeboren afwijkingen, somatische comorbiditeit, dysmorfe kenmerken en neurologische afwijkingen te onderzoeken.
- Ook is het aan te bevelen om bij iedere patiënt met een IQ < 85, of een intelligentieniveau dat significant lager is dan verwacht op basis van de rest van de familie, een klinisch geneticus te consulteren en laagdrempelig te overleggen bij aanwezigheid van een van de overige *red flags*.

Toekomstperspectief en aanbevelingen

We concluderen de huidige literatuur en (inter)nationale richtlijnen adviseren om bij elke patiënt met (vermoeden van) een verstandelijke beperking of de ziekte van Huntington genetisch diagnostisch onderzoek uit te voeren.

Bij autisme is er steeds meer evidentie voor de toegevoegde waarde van genetisch diagnostisch onderzoek, maar de richtlijnen zijn nog inconsistent. Op dit moment wordt aangeraden om genetisch diagnostisch onderzoek uit te voeren wanneer ook sprake is van een ontwikkelingsachterstand of andere red flags, zoals aangeboren afwijkingen, dysmorfe kenmerken, en epilepsie, en om een gewogen beslissing hieromtrent te nemen indien er sprake is van geïsoleerde autisme. Bij de overige psychiatrische stoornissen is het belangrijk om tijdens het diagnostisch proces de familieanamnese gedetailleerd uit te vragen en bedacht te zijn op red flags, om op indicatie of bij twijfel een klinisch geneticus te consulteren. Om de snelle ontwikkelingen en groeiende kennis bij te kunnen houden en implementatie in de klinische praktijk zoveel mogelijk te bevorderen is het belangrijk om richtlijnen regelmatig(er) te actualiseren.

Inzichten in de genetische architectuur van psychiatrische stoornissen nemen snel toe en zullen een steeds grotere rol krijgen in de patiëntenzorg. Ook als er geen indicatie is voor genetisch diagnostisch onderzoek kan genetische counseling waardevol zijn voor patiënten en familieleden, bijvoorbeeld om informatie te geven over herhalingsrisico's en familieplanning. Zie ook het artikel '*Genetisch risico van psychiatrische ziekten: wat weten we en hoe communiceren we dat?*' van Zinkstok e.a. elders in dit nummer, met achtergrondinformatie over complexe genetische psychiatrische stoornissen en genetische counseling. Het is belangrijk dat psychiaters basiskennis hebben van psychiatrische genetica en we pleiten dan ook voor meer aandacht hiervoor tijdens de opleiding en bijscholing. Daarnaast is het belangrijk om mogelijkheden voor consultatie van en verwijzing naar de klinisch geneticus te kennen en laagdrempelig te overleggen.

📖 Een supplementaire tabel en literatuurlijst is op te vragen bij de auteurs.

LITERATUUR

- Addington D, Abidi S, Garcia-Ortega I, e.a. Canadian Guidelines for the Assessment and Diagnosis of Patients with Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. *Can J Psychiatry* 2017; 62: 594-603.
- Alcalay RN, Kehoe C, Shorr E, e.a. Genetic testing for Parkinson disease: current practice, knowledge, and attitudes among US and Canadian movement disorders specialists. *Genet Med* 2020; 22: 574-80.
- Bauer SC, Msall ME. Genetic testing for autism spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2011; 17: 3-8.
- Cherian A, Divya KP. Genetics of Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2020; 120: 1297-305.

- Costain G, Lionel AC, Merico D, e.a. Pathogenic rare copy number variants in community-based schizophrenia suggest a potential role for clinical microarrays. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 4485-501.
- Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, e.a. ADDENDUM: Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Gen Med* 2019; 21: 2404.
- Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, e.a. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ* 2019; 191: 989-1004.
- Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, e.a. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 868-72.
- Lawrence RE, & Appelbaum PS. Genetic testing in psychiatry: a review of attitudes and beliefs. *Psychiatry* 2011; 74: 315-31.
- Lowther C, Merico D, Costain G, e.a. Impact of IQ on the diagnostic yield of chromosomal microarray in a community sample of adults with schizophrenia. *Genome Med* 2017; 9: 105.
- Luykx JJ, van der Spek R, van Veen S, e.a. Unconsented genetic testing in psychiatry: an (almost) no go? *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 641-2.
- Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, e.a. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017; 49: 1558.
- Moreno-De-Luca D, Kavanaugh BC, Best CR, e.a. Clinical genetic testing in autism spectrum disorder in a large community-based population sample. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 979-81.
- Nurnberger JI, Austin J, Berrettini WH, e.a. What should a psychiatrist know about genetics? *J Clin Psychiatry* 2018; 80: 17nr12046.
- Savatt JM, Myers SM. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. *Front Pediatr* 2021; 9: 526779.
- Scarioni M, Gami-Patel P, Timar Y, e.a. frontotemporal dementia: correlations between psychiatric symptoms and pathology. *Ann Neurol* 2020; 87: 950-61.
- Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2021; 20: 68-80.
- Shen Y, Dies KA, Holm IA, e.a. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2010; 125: 727-35.
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, e.a. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2019; 21: 2413-21.
- Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell* 2019; 177: 162-83.
- Tammimies K, Marshall CR, Walker S, e.a. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. *JAMA* 2015; 314: 895-903.
- Vorstman J, Parr JR, Moreno-De-Luca DM, e.a. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet* 2017; 18: 362-76.
- Vorstman J, & Scherer SW. What a finding of gene copy number variation can add to the diagnosis of developmental neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2021; 68: 18-25.

SUMMARY

Guidelines on genetic testing in psychiatry: an overview

M.Z. van der Horst, C.M. Aalfs, J.A.S. Vorstman, J.J. Luykx, J. Zinkstok

- Background** In recent years, technological advances have led to the identification of numerous genetic variations that are associated with psychiatric symptoms. Establishing a genetic cause may provide patients and family members with an explanation for the problems and in specific cases allows targeted treatment of psychiatric and somatic (co)morbidity. At present, patients with psychiatric disorders are rarely referred for genetic testing.
- Aim** To provide an overview of literature and (inter)national guidelines in the field of genetic testing for patients with psychiatric disorder, and to present guidance on indications for genetic testing in clinical practice.
- Method** A systematic search was conducted in PubMed and Embase focusing on articles with recommendations on genetic testing in psychiatric disorders. In addition, national and international guidelines on genetic testing in psychiatry were studied. The main findings were summarized in an infographic.
- Results** Based on the current literature and (inter)national guidelines, patients with (comorbid) intellectual disability should always be referred to a clinical geneticist. Psychiatrists should consider genetic testing in patients with other psychiatric disorders if there are 'red flags' such as a positive family history, congenital abnormalities, developmental delay, dysmorphic features, movement disorders or cognitive decline. Psychiatrists may request genetic testing themselves or refer patients to clinical geneticists.
- Conclusion** Psychiatric disorders may be underpinned by a genetic anomaly, particularly in patients presenting with psychiatric as well as somatic symptomatology. Psychiatrists should recognize symptoms and warning signs indicative of an underlying genetic abnormality, and know when to refer their patients for genetic testing.