**De meerwaarde van systematische heranalyse van exome sequencing data in de kinderneurologie praktijk**Jolanda H. Schieving2\*, Gaby Schobers1\*, Helger G. Yntema1, Maartje Pennings1, Rolph Pfundt1, Ronny Derks1, Tom Hofste1, Ilse de Wijs1, Nienke Wieskamp1, Simone van de Heuvel1, Marcel Nelen1, Han G. Brunner1, Tjitske Kleefstra1, Erik-Jan Kamsteeg1, Lisenka E.L.M. Vissers1\*, Michèl. A.A.P. Willemsen2\*

1Afdeling genetica Radboudumc, Nijmegen

2Afdeling kinderneurologie Radboudumc Nijmegen

Whole exome sequencing (WES) heeft een belangrijke plaats gekregen in de diagnostiek naar de oorzaak van kinderneurologische aandoeningen die vermoedelijk een genetische origine hebben. Tussen 2011 en 2015 hebben wij bij een cohort van 150 patienten die verwezen waren naar de kinderneurologie en waarvan wij veronderstelden dat er een genetische oorzaak was voor het kinderneurologisch probleem (verstandelijke beperking, bewegingsstoornis, epilepsie en/of neuromusculaire aandoening) met behulp van whole exome sequencing bij 31% van de patienten (N= 47) een diagnose kunnen stellen, tegenover 7% van de patienten met standaard diagnostiek (alle andere beschikbare diagnostiek behalve exome sequencing).
Vijf jaar na dato hebben we opnieuw naar de 103 patienten uit dit cohort gekeken waarbij wij geen definitieve diagnose konden stellen in 2015. In eerste instantie hebben we bekeken of er in de tussenliggende 5 jaar nieuwe diagnostiek ingezet is op verzoek van ouders en verwijzers. 7 patienten hadden op deze wijze een diagnose gekregen. Daarna hebben we bekeken of er inmiddels nieuwe informatie beschikbaar was over eerder gevonden mutaties in het DNA die in 2015 nog niet gerelateerd waren aan een bekende humane ziektemaar in 2020 wel, 10 patienten kregen langs deze wijze een definitieve diagnose. Nadien hebben we alle exome data opnieuw bekeken met de huidige bioinformatica systemen, dit leidde tot 6 nieuwe diagnoses. Van alle patienten die na deze herevaluatie nog geen diagnose hadden, heeft resequencing plaats gevonden met behulp van de nieuwste whole exome sequencing techniek (TWIST), dit leidde nog eens tot 9 nieuwe diagnoses. In totaal hebben 32 nieuwe diagnoses kunnen stellen met behulp van deze systemische heranalyse, waarmee de diagnostische opbrengt van de WES verhoogd is van 31% (N= 47) naar 53% (N= 79).
Het is dus belangrijk om bij patienten met een vermoedelijk genetische diagnose zonder defintieve diagnose na whole exome sequencing onderzoek na enkele jaren een herevaluatie te doen van de data, omdat hiermee een reële kans bestaat om alsnog een diagnose te kunnen stellen.