

Arvelig hæmatologisk sygdom

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering



Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni	1
Flowcharts	3
Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter	4
Flowchart	5
Uafklaret hæmolytisk anæmi	6
Flowchart	8

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering.

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni

- a. Myeloid neoplasi med germline prædisposition:
 - i. uden en præ-eksisterende sygdom eller organdysfunktion.
 - ii. præ-eksisterende trombocytopeni.
 - iii. associeret med anden organdysfunktion.
 - iv. associeret med arvelig knoglemarvssvigt og telomersygdomme.
- b. Børn og voksne før 50 års alderen med uforklaret, vedvarende cytopeni, inklusiv monocytopeni, aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt.

For ICD-10 koder se specialitnetværkets samlede anbefalinger på ngc.dk

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Ja, se punktet "Kliniske symptomer tilstede eller fraværende?" nedenfor
Familiær disposition	Andre familiemedlemmer med myeloid sygdom er en stærk indikator på arvelig myeloid sygdom, men der skal ikke være familiær disposition. Følgende kriterier anvendes vedr. familiær disposition: <ul style="list-style-type: none"> • To individer (1. eller 2. grads slægtninge) med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi. En af de 2 skal være diagnosticeret før 50 års alderen. • Et individ med MDS/AML og to 1. eller 2. gradsslægtninge med en solid tumor, hvoraf en skal være diagnosticeret før 50 års alderen. • Tre eller flere individer med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni, eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi, uanset alder.
Alderskriterier	Se "Familiær disposition" og "Kliniske symptomer tilstede eller fraværende"
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Hvis der <i>ikke</i> er familiær disposition anvendes følgende kriterier: <ul style="list-style-type: none"> • Patient med MDS/AML og symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi, diagnosticeret før 50-års alderen. • Patienter med uforklaret, vedvarende cytopeni, inklusive monocytopeni, aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt. • Patient diagnosticeret før 50 års alderen med MDS/AML med erhvervet monosomi 7/der (1;7).
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	<ul style="list-style-type: none"> • Alle MDS og AML patienter og patienter med uforklaret vedvarende cytopeni og knoglemarvssvigt skal udredes i henhold til kliniske retningslinjer inklusiv knoglemarvsundersøgelse, cytogenetik og somatisk myeloidt genpanel, da dette kan give indikation om hvilken undertype af

	<p>arvelig sygdom, der kan være aktuel. Da et somatisk genpanel indeholder gener, der kan være involveret i såvel somatisk som arvelig myeloid sygdom, vil man derigennem kunne identificere enkelte patienter med germline-varianter, der ikke behøver at få foretaget WGS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved monocytopeni er knoglemarvsundersøgelse kun sjældent indiceret. • Ved mistanke om arvelig trombocytopeni (uden malign myeloid sygdom) skal alle målte trombocytter være nedsatte. Der skal foreligge måling af trombocytvolumen. • Det er vigtigt at supplere anamnesen med oplysninger om familiær disposition til blodsygdomme herunder trombocytopeni samt blødningstendens. <p>Se desuden flow chart for udredning af uafklaret cytopeni/aplastisk anæmi/knoglemarvssvigt nederst i dokumentet.</p>
Krav om varighed af tilstand før henvisning	<p>Nej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved uafklaret mild cytopeni, kan man afvente 3-6 måneder før henvisning til WGS. • Ved pancytopeni er der ingen krav om varighed.
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	<ul style="list-style-type: none"> • Ved AML eller MDS, er der <i>ikke</i> differentialdiagnoser, der skal udelukkes, hvis patienten i øvrigt opfylder kriterierne for WGS. • Ved uforklaret cytopeni bør følgende udelukkes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Virusinfektion ○ Vitaminmangelstilstande (f.eks. B12 og folat) ○ Bivirkning til medicin inklusiv alternativ naturmedicin ○ Alkoholmisbrug ○ Immunsygdomme (f.eks. PNH, Pure red cell aplasia, T-celle LGL, NK-celle LGL, autoimmun hæmolytisk anæmi, immun trombocytopeni, reumatoid arthritis, systemisk lupus) ○ Pseudotrombocytopeni ○ Splenomegali <p>Hos børn er de hyppigste differentialdiagnoser infektion, ITP og reumatologisk sygdom.</p>
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	Hvis kriterierne for WGS er opfyldte, er der ingen grund til faglig drøftelse før rekvirering. I tvivlstilfælde bør der altid konfereres med en klinisk genetiker eller en hæmatologi/pædiater med særlig ekspertise inden for området eller konfereres på MDT.
Andet	Hvis WGS alene udføres på baggrund af familieanamnesen, skal der så vidt muligt via klinisk genetisk afdeling indhentes og bekræftes diagnoser på relevante familiemedlemmer. Der bør etableres national MDT mhp. tolkning af varianter sammenholdt med patientens klinik og evt. funktionelle analyser

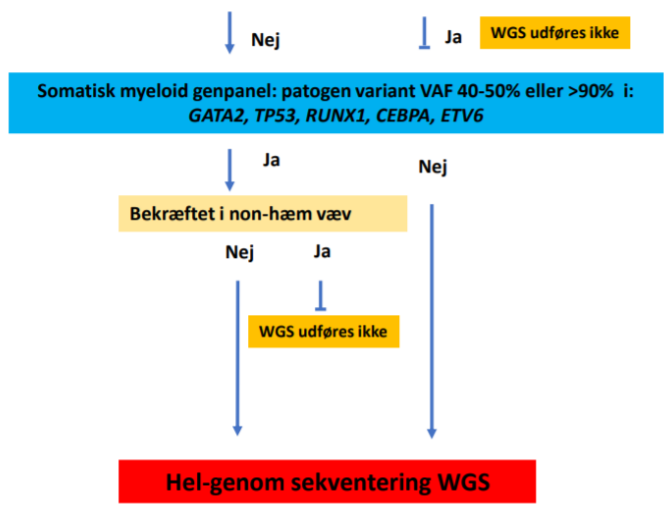
Rekvirering og forsendelse

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk

Flowcharts

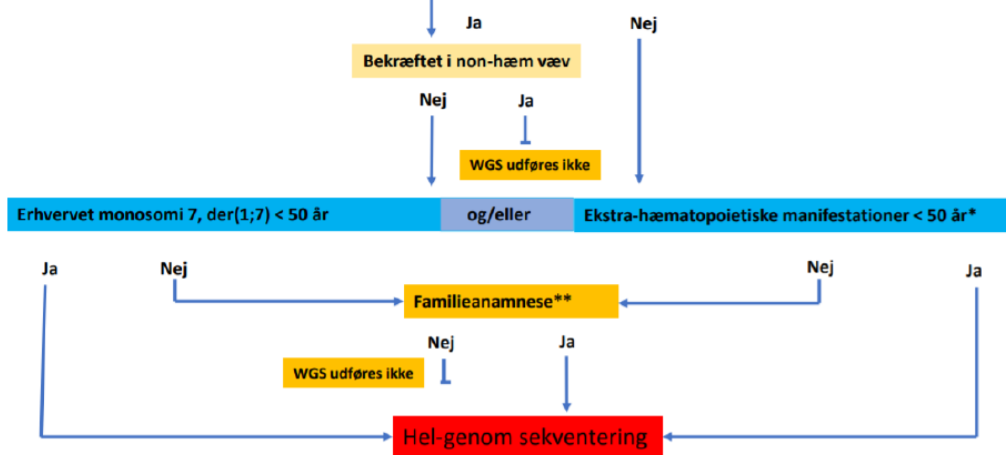
Algoritme for udredning af uafklaret cytopeni/aplastisk anæmi/knoglemarvssvigt

Andre årsager til årsager til cytopeni skal udelukkes:
Vitaminmangel (fx B12, folat), bivirkning til medicin inkl. alternativ medicin, alkoholmisbrug, virusinfektion, immunsygdomme (fx PNH, Pure red cell aplasia, T-celle LGL, NK-celle LGL, autoimmun hæmolytisk anæmi, immun trombocytopeni, reumatoid artrit, systemisk lupus)



Algoritme for udredning af mistænkt arvelig MDS eller AML

Somatisk myeloid genpanel m. patogen variant VAF 40-50% eller >90% i:
GATA2, TP53, RUNX1, CEBPA, ETV6



*Eksempler på andre manifestationer, der kan give mistanke om medfødt prædisposition: forandringer af hud, hår og negle, uforklaret lever og lungesygdom, immundefekt, lav højde, lymfødeme, atypiske infektioner, øget antal vorter, multiple cancer diagnoser, skelet forandringer, medfødte misdannelser, excessiv toxicitet af kemoterapi, terapi-relateret leukæmi

**Familieanamnese

- To individer (1. eller 2. grads slægtninge) med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasier. En af de 2 skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Et individ med MDS/AML og to 1. eller 2. grads slægtningemed solid tumor. En skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Tre eller flere individer med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni, eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasier, uanset alder.

Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering.

Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter

- a. Mistanke om arvelig trombocytopeni D69.4 og/eller
- b. Trombocytopathia D.69.9

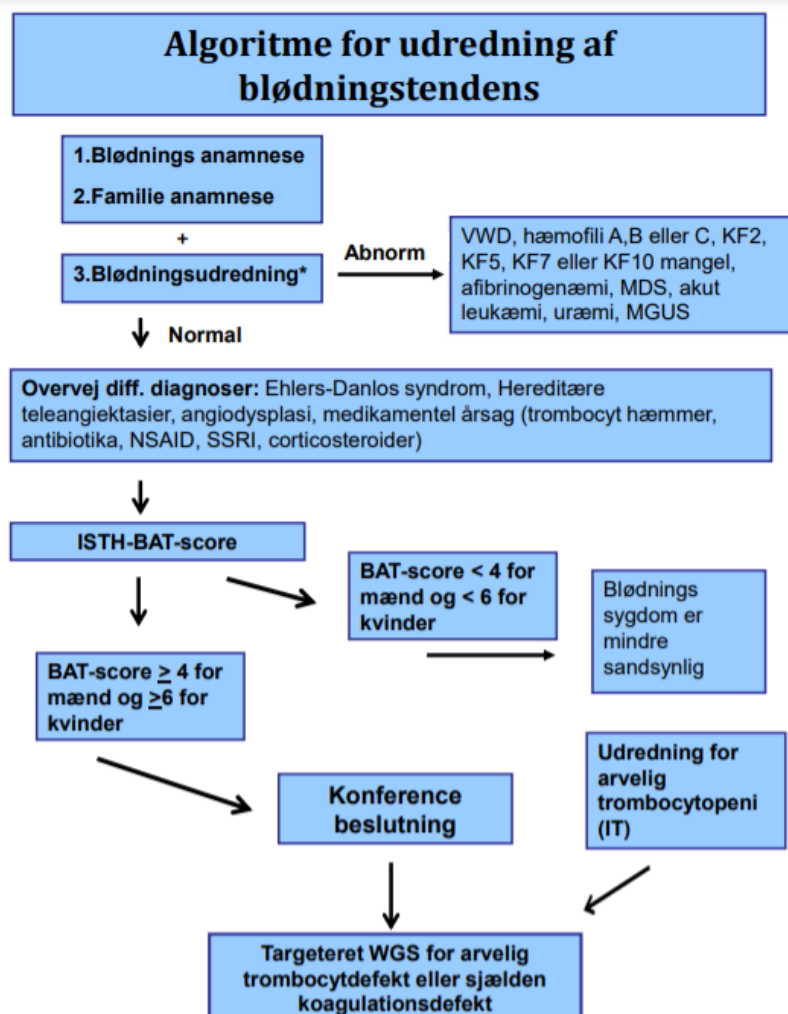
Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogense/ætiologi	<ul style="list-style-type: none">• Vedvarende/livslang trombocytopeni hvor erhvervede årsager er mindre sandsynligt.• Blødningstendens UNS med signifikant ISTH bleeding assesment tool (BAT) score ≥ 4 for mænd og ≥ 6 for kvinder, hvor koagulationsfaktor mangel og erhvervede årsager er udelukket.
Familiær disposition	Nej
Alderskriterier	≥ 18 år
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Ved WGS udredning for: <ul style="list-style-type: none">• arvelig trombocytopathia skal blødningsmanifestationer være til stede, jvnf. krav til BAT score.• arvelig trombocytopeni er blødningsmanifestationer ikke et krav, idet visse arvelige trombocytopenier ikke er associeret til blødningstendens. Patienterne bør undersøges for syndromale karakteristika.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	Ved WGS udredning for: <ul style="list-style-type: none">• arvelig trombocytopeni skal der ikke tidligere foreligge et normalt trombocytaltal.• arvelig trombocytopathia skal koagulationsfaktor mangel være udelukket ved normal INR, APTT, fibrinogen, FVIII, FIX, FXI, , FXIII, VWFAg, VWFRist. Se desuden flowchart for udredning af blødningstendens nederst i dokumentet
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Trombocytopeni og/eller blødningstendens skal have været livslang (eks. kraftige menstruationer med debut ved menarche).
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Ved mistanke om arvelig trombocytopeni skal følgende udelukkes: <ul style="list-style-type: none">• Pseudotrombocytopeni• Virusinfektion (hepatitis C & B, CMV, EBV)• Splenomegali• B12 eller folinsyremangel• Medikamentel trombocytopeni• Immuntrombocytopeni• Myelodysplasi (knoglemarvsundersøgelse udføres ved alder > 50 år).

	<p>Ved mistanke om trombocytopathia skal følgende udelukkes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhvervet blødningstendens pga uræmi • Leversygdom • Medicin (typisk pga. AK behandling, trombocythæmmer, steroid, fiskeolie eller NSAID) • M-komponent eller erhvervet von Willebrand syndrom • Kirurgisk blødning
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	<p>Patienten bør altid vurderes af en hæmatolog som er trombocyt ekspert, eller en koagulationsekspert inden rekvirering af WGS. Dette kan ske enten ved henvisning til afdeling for blødsygdomme på Rigshospitalet, hæmatologisk afdeling eller klinik for koagulation på AUH.</p>

Rekvision og forsendelse

Gældende rekvisitionseddell og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Flowchart:



*Blødnings udredning: VWF, VWFRIST, MULTIMER, CRP, TYPE, FIB, HB, APTT, KF2710, INR, KF8, KF9, KF11, KF13, LEU, DIFFMAS, THROM, CREA, MKOMP

Uafklaret hæmolytisk anæmi

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering.

Uafklaret hæmolytisk anæmi

- a. DD550 Anæmi forårsaget af glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel
- b. DD551 Anæmi forårsaget af anden forstyrrelse i glutationomsætningen
- c. DD552 Anæmi forårsaget af forstyrrelser i de glykolytiske enzymer
- d. DD553 Anæmi forårsaget af forstyrrelser i nukleotidomsætningen
- e. DD558 Anden anæmi forårsaget af enzymatisk forstyrrelse
- f. DD559 Anæmi forårsaget af enzymatisk forstyrrelse UNS
- g. DD580 Arvelig hæmolytisk anæmi forårsaget af sfærocytose
- h. DD581 Arvelig hæmolytisk anæmi forårsaget af elliptocytose
- i. DD581A Medfødt elliptocytose
- j. DD582 Anden hæmoglobinopati
- k. DD582A Abnormt hæmoglobin UNS
- l. DD588 Anden arvelig hæmolytisk anæmi
- m. DD588A Stomatocytose
- n. DD589 Arvelig hæmolytisk anæmi UNS
- o. DD610 Konstitutionel aplastisk anæmi
- p. DD610A Blackfan-Diamond syndrom
- q. DD610C Pancytopeni med misdannelser
- r. DD610D Familiær hypoplastisk anæmi
- s. DD610E Aplasi af røde blodlegemer hos barn (medfødt)(primær)
- t. DD640 Arvelig sideroblastær anæmi
- u. DD643 Anden sideroblastær anæmi
- v. DD643A Sideroblastær anæmi UNS
- w. DD644 Medfødt dyserythropoietisk anæmi
- x. DD561Thalassæmi, hvor standardudredning ikke er sufficient til at stille diagnose.

Kriterier	Opfyldelse
Uafklaret patogenese/ætiologi	Ja
Familiær disposition	Nej
Alderskriterier	Nej
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Anæmi, mistanke om hereditær form
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	Ved hæmolyse bør følgende være klarlagt: <ul style="list-style-type: none">• Immunhæmolyse: Direkte antiglobulin test (DAT)• Membranopati: EMA-test og/eller ektacytometri Ved mistanke om membranopati med inkonklusive test eller hvor genetisk diagnostik er nødvendig for at tilbyde specifik behandling, er helgenomsekventering indiceret. <ul style="list-style-type: none">• Hæmoglobinopati Ved mistanke om hæmoglobinopati, der ikke kan bekræftes genetisk, er patienter kandidater til helgenomsekventering.

	<ul style="list-style-type: none"> • G6PD enzymtest Bør foreligge hos patienter med etnisk oprindelse uden for Nordeuropa. Mistanke om anden enzymopati kan godt primært udredes med helgenomsekventering (f.eks. pyruvatkinase mangel). • Paroksysmal nokturn hæmaturi Bør foreligge ved hovedsagelig intravaskulær hæmolyse (høj LDH) og primært relevant hos voksne. <p>Såfremt der er tale om knoglemarvsvigt, indgår knoglemarvsundersøgelse i udredning. I fravær af åbenlys diagnose er helgenomsekventering relevant.</p> <p>Se desuden flowchart for anæmiudredning nederst i dokumentet</p>
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	<p>Ved hæmolyse bør følgende være afklaret:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunnæmolyse (direkte antiglobulin test) • Membranopati (EMA-test eller ektacytometri) • Hæmoglobinopati (hæmoglobintypning) • G6PD mangel screening (enzymtest) • Paroksysmal nokturn hæmaturi (flowcytometri) <p>Se endvidere under parakliniske undersøgelser</p>
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	Nej, men patienterne skal efterfølgende drøftes på anæmi-MDT.

Requisition og forsendelse

Gældende requisitionsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Flowchart for anæmiudredning før WGS:

