

Neurogenetiske patienter

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering



Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Tidligt debuterende demenssygdom, herunder FTD/ALS spektrum sygdom og arvelig cerebral småkarssygdom	1
Hereditær neuropati.....	3
Hereditær ataksi og spastisk paraplegi.....	4
Mistanke om arvelig muskelsygdom	6
Basalgangliesygdomme	8
Mistanke om arvelig epilepsi.....	10

Tidligt debuterende demenssygdom, herunder FTD/ALS spektrum sygdom og arvelig cerebral småkarssygdom

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Tidligt debuterende demenssygdom, herunder FTD/ALS spektrum sygdom og arvelig cerebral småkarssygdom

- a. G12.2 Sygdomme i det motoriske neuron
- b. G30.9 Alzheimers sygdom UNS
- c. G31.0 Atrophia cerebri circumscripta
- d. G31.8 Andre specificerede degenerative sygdomme i nervesystemet
- e. G31.9 Degenerativ sygdom i nervesystemet UNS
- f. A81.9A Prionsygdom i centralnervesystemet UNS
- g. I67.8 Andre former for specificeret cerebrovaskulær sygdom
- h. DZ82.0 Familieanamnese med epilepsi eller anden sygdom i nervesystemet

Indikationen er et spektrum omfattende:

1. Den neurodegenerative sygdom, *amyotrofisk lateral sklerose (ALS)* med eller uden pandelapsdemens, frontotemporal demens (FTD)
2. Øvrige og specielt tidligt debuterende (primære) neurodegenerative demenssygdomme
3. Mistanke om monogent betinget cerebral småkarssygdom.

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Ja, udredning med helgenomsekventering (WGS) skal alene tilbydes patienter, hvor der er mistanke om, men ikke påvist specifik genetisk ætiologi.
Familie disposition	Nej. Familieanamnese skal dog anføres idet det kan hjælpe i fortolkning af data.
Alderskriterier	Symptomdebut som udgangspunkt <65. Dog kan der dispenseres fra alderskriteriet, når monogen ætiologi mistænkes på baggrund af relevant familieanamnese og/eller et komplekst klinisk billede.
Kliniske manifestationer til stede eller fraværende	Klinisk præsentation karakteriseret bl.a. ved fremadskridende neurodegenerativ sygdom, evt. forbundet med motoriske symptomer tydende på ALS, hvor udredning for erhvervede former, herunder med relevant billeddiagnostik (MR af neuroaksen), evt. spinalvæskeanalyser og neurometabolisk udredning, ikke forklarer fænotypen og der er mistanke om monogen årsag. Klinisk præsentation forenelig med tidligt debuterende (typisk < 60 år) cerebral småkarssygdom (stroke/demens) og mistanke om cerebral småkarssygdom ved MRC hos patienter uden oplagte kardiovaskulære risikofaktorer.
Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • Der skal ved ALS eller neurodegenerativ demenssygdom foreligge normal analyse for eventuelle, relevante repeatsygdomme, herunder for abnorm C9orf72 hexanucleotid repeatekspansion, • Udredning bør varetages i overensstemmelse med neurologisk national behandlingsvejledning, nNBV.
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej

Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Udredning for relevante differentialdiagnoser er en del af den diagnostiske proces. Det kan f.eks. være alkoholmisbrug og multipel sclerose.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	Udredning bør varetages af specialistteam og rekvirering udgå fra klinik med specialiseret funktion jvf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning og med adgang til relevant MDT, alternativt fra klinisk genetisk afdeling.
Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering	Nej, men udredning bør varetages og rekvirering udgå fra klinik med specialiseret funktion jvf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning og med adgang til relevant MDT, alternativt fra klinisk genetisk afdeling.

[Rekvirering og forsendelse](#)

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk

Hereditær neuropati

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Hereditær neuropati

- i. G60.0, Charcot-Marie-Tooth, Hereditær sensorisk neuropati, Hereditær motorisk neuropati
- j. DG600G Arvelig motorisk-sensorisk neuropati, type I-IV
- k. DG608 Anden form for arvelig motorisk-sensorisk neuropati
- l. DG608C Recessiv arvelig sensorisk neuropati
- m. DG608D Dominant arvelig sensorisk neuropati
- n. DE851 Arvelig nerveamyloidose

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Der skal være klinisk mistanke om Charcot-Marie-Tooth (CMT), Hereditær sensorisk neuropati (HSN) Hereditær motorisk neuropati (HMN). 3 % af befolkningen har polyneuropati og hyppigheden øges med alderen.
Familiær disposition	Nej, recessiv arvegang og de novo cases kendes. Familieanamnese skal dog anføres idet det kan hjælpe i fortolkning af data.
Alderskriterier	Debut før 55 år uden familieanamnese. Er der positiv familieanamnese, nerveledningsundersøgelse (ENG) forenelig med arvelig neuropati, eller kompleks klinisk præsentation med andre neurologiske symptomer, fx ataksi kan der ses bort fra aldersgrænsen. Sent debuterende former kendes, og selv CMT1A kan have debut omkring 50 års alder.
Kliniske manifestationer til stede eller fraværende	klinisk der er forenelig med neuropati, herunder nedsat distalt muskelkraft eller nedsat følesans.
Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • Der skal som udgangspunkt foreligge en neurofysiologisk undersøgelse. • Patienter som har autonom neuropati bør udredes herfor før henvisning. • På mistanke om CMT type 1 skal der foreligge normal MLPA for PMP22.
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Grundig udredning uden fund af oplagt ætiologi.
Krav til forudgående behandling	Ingen
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	Etableret multidisciplinært samarbejde specialerne imellem på regional plan, og det anbefales, at der anvendes MDT ved komplekse tilfælde.
Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering	Før rekvirering af helgenomsekventering bør patienten være vurderet af speciallæger i neuropædiatri (ved børn og unge under 18 år), klinisk genetik, neurologi og med erfaring indenfor sygdomsgruppen (neurogenetiske sygdomme).

Rekvirering og forsendelse

Gældende rekviritionsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk

Hereditær ataksi og spastisk paraplegi

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Hereditær ataksi og spastisk paraplegi

- a. G11 Arvelig ataksi og paraplegi
- b. G11.1 Ataksia cerebellaris med tidlig debut
- c. G11.2 Ataksia cerebellaris med sen debut
- d. G11.8 Andre hereditære ataksier
- e. G11.9 Hereditær ataksi uden specifikation
- f. G11.4 Paraplegia spastica hereditaria

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Der skal være klinisk mistanke om hereditær ataksi og/eller spastisk paraplegi og tilstanden skal være af fortsat uafklaret ætiologi, når differentialdiagnoser er undersøgt.
Familier disposition	Der skal ikke nødvendigvis være en familier disposition, men familieanamnese er væsentlig, da alle arvegange er mulige inkl.: <ul style="list-style-type: none"> • autosomal dominant • autosomal recessiv • mitokondriel • de novo Familieanamnese kan hjælpe i fortolkning af data.
Alderskriterier	Nej
Kliniske manifestationer til stede eller fraværende	Klinisk præsentation karakteriseret bl.a. ved oftest fremadskridende gang- og balanceforstyrrelser, ofte forbundet med dårlig koordination af hænder, tale og øjenbevægelser, evt. ledsaget af neuropsykiatriske symptomer og demens, hvor udredning for erhvervede former, herunder med relevant billeddiagnostik (MR af neuroaksen), evt. spinalvæskeanalyser og neurometabolisk udredning, ikke forklarer fænotypen og der er mistanke om monogen årsag.
Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • MR af neuroaksen (hjerne og/eller rygmarv) er et krav, medmindre der er en klar familier disposition. Desuden kan spinalvæskeanalyser og forskellige neurometaboliske analyser være relevante. • Der skal foreligge normal undersøgelse af de hyppigste DNA repeat ekspansioner som årsag (RP-PCR fragment analyse). • Udredning af voksne bør varetages i overensstemmelse med neurologisk National Behandlings Vejledning, nNBV. • Udredning af børn varetages lokalt gerne i samarbejde med klinisk genetisk afdeling.
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Udredning for relevante differentialdiagnoser er en del af den diagnostiske proces inden molekylærgenetisk udredning foretages, herunder for nogle af de hyppigste som f.eks.: <ul style="list-style-type: none"> • Cerebral parese • Alkoholbetinget ataksi • Multipel sclerose

Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	<ul style="list-style-type: none"> • For voksne bør rekvireringen udgå fra en afdeling med højt specialiseret funktion vedr. arvelige neurodegenerative sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling. • Før rekvirering af helgenomsekventering bør børn og unge være vurderet af neuropædiater eller lægelig specialist fra Center for Sjældne Sygdomme (CSS) og være drøftet på relevant MDT konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling.
Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosen hos voksne bør være stillet i klinik med højt specialiseret funktion jvf Sundhedsstyrelsens specialevejledning for neurogenetiske patienter, som fordrer et formaliseret samarbejde mellem genetik og neurologi, jf. specialeplan for neurologi og rekvirering bør udgå fra en afdeling med højt specialiseret funktion vedr. arvelige neurodegenerative sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling. • Diagnosen hos børn skal være stillet af neuropædiater og drøftet på relevant MDT konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling før rekvirering af helgenomsekventering.

Rekvirering og forsendelse

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk

Mistanke om arvelig muskelsygdom

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Mistanke om arvelig muskelsygdom

- a. G71 Muskeldystrofier, herunder kongenitte muskeldystrofier, Limb Girdle, Emery Dreifuss, Duchennes og Beckers muskeldystrofi samt oculopharyngeal muskeldystrofi.
- b. G71.2 og G71.8 Myopater, herunder kongenitte myopater, distale myopater og metaboliske myopater
- c. G71.1, G72.3 og G72.8 Myotone sygdomme, herunder kanalopater
- d. G71.3 Mitokondrielle/metaboliske myopater
- e. G71.9 og G73.7 Neuromuskulær junction sygdomme og andre primære muskelsygdomme

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Der skal være klinisk mistanke om genetisk betinget muskelsygdom.
Familie disposition	Nej, recessiv og de novo dominant ses. Familieanamnese skal dog anføres, idet det kan hjælpe i fortolkning af data.
Alderskriterier	Nej
Kliniske manifestationer til stede eller fraværende	Afhænger af hvilken specifik diagnose der mistænkes. Generelt vil de fleste præsentere sig med nedsat muskelkraft i varierende grader. Distribution af afficerede muskler samt mønster for progression/fluktuation af symptomer vil variere.
Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke-hereditære årsager til muskelsygdom skal være udelukket ved udredning af speciallæge i neurologi eller pædiatri. • Nedenstående parakliniske undersøgelser kan med fordel foreligge og vil gavne fortolkning af eventuelle genetiske fund, men er ikke et krav, da det ikke forventes at øge den diagnostiske rate væsentligt: <ul style="list-style-type: none"> ○ CK-målinger ○ EMG ○ Muskelbiopsi ○ MR billeddiagnostik
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	<ul style="list-style-type: none"> • Ved mistanke om facioscapulo-humeral muskeldystrofi (FSHD), spinal bulbar muskel atrofi (SBMA) foretages specifik analyse herfor (fragment analyse).
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	Der er krav om, at der er etableret et multidisciplinært samarbejde specialerne imellem på regional plan, og det anbefales, at der anvendes MDT ved komplekse tilfælde.
Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • For voksne bør rekvireringen udgå fra en afdeling med højt specialiseret funktion vedr. arvelige neuromuskulære sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling.

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Før rekvirering af helgenomsekventering bør børn og unge være vurderet af neuropædiater og være drøftet på relevant MDT-konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling. |
|--|--|

Requisition og forsendelse

Gældende rekvisitionseddell og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk

Basalgangliesygdomme

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Basalgangliesygdomme

- a. G20.9 Paralysis agitans (Parkinson)
- b. G22.9 Parkinsonisme ved sygdomme klassificeret andetsteds
- c. G23.2 Degeneratio striatonigralis
- d. G23.8 Andre specificerede degenerative sygdomme i basale ganglier
- e. G23.9 Degenerative sygdomme i basale ganglier uden specifikation
- f. G24.1 Dystonia familiaris idiopathica
- g. G24.1 Dystoni uden specifikation
- h. G25.0 Tremor essentialis
- i. G25.2 Andre specificerede former for tremor
- j. G25.3 Myoclonus
- k. G25.5 Anden chorea (dvs. Excl. Huntingtons sygdom o.a. kendt arvelig)
- l. G25.8 Andre specificerede ekstrapyramidale sygdomme og bevægeforstyrrelser
- m. G25.9 Ekstrapyramidale sygdomme og bevægeforstyrrelser uden specifikation
- n. G26.9 Ekstrapyramidale sygdomme og bevægeforstyrrelser ved sygdomme klassificeret andetsteds

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Der skal være klinisk mistanke om hereditær basalgangliesygdom og tilstanden skal være af fortsat uafklaret ætiologi, når differentialdiagnoser er udelukket.
Familier disposition	Familier disposition er ikke et krav, da alle arvegegne er mulige, inkl. autosomal dominant, autosomal recessiv samt mitokondriel, og der desuden vil der være patienter med de novo-varianter. Familieanamnese er væsentlig, da den kan hjælpe i fortolkning af data.
Alderskriterier	Nej
Kliniske manifestationer til stede eller fraværende	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk præsentation karakteriseret ved motoriske symptomer (hyper- eller hypokinesier) ofte fremadskridende og ledsaget af non-motoriske symptomer som søvnforstyrrelser, depression, adfærdændringer og kognitive deficit, hvor udredning for erhvervede former ikke forklarer fænotypen, og der er mistanke om monogen årsag. • Udredningen for erhvervede former bør indeholde relevant paraklinik, billeddiagnostik (MR-scanning af hjernen), evt. spinalvæskeanalyser og neurometabolisk udredning.
Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • Billeddiagnostik er et krav, medmindre der er en klar familier disposition. • Desuden kan spinalvæskeanalyser og forskellige neurometaboliske analyser være relevante. • Der foreligge normal undersøgelse af de hyppigste DNA repeat ekspansioner som årsag (RP-PCR fragment analyse).
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Udredning for relevante differentialdiagnoser er en del af den diagnostiske proces inden molekylærgenetisk udredning foretages, herunder for f.eks.

	medicinudløst basalgangliesygdom og tilstande sekundært til intrakranielle traumer.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	<ul style="list-style-type: none"> • For voksne bør rekvireringen udgå fra en afdeling med højt specialiseret funktion vedr. arvelige neurodegenerative sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling. • Før rekvirering af helgenomsekventering bør børn og unge være vurderet af neuropædiater eller lægelig specialist fra Center for Sjældne Sygdomme (CSS) og være drøftet på relevant MDT-konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling.
Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosen hos voksne bør være stillet i klinik med specialiseret funktion jvf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning (se link nedendfor), hvor der ved varetagelse af regionsfunktioner i neurologi skal der være samarbejde med andre relevante specialer på relevant specialiseringsniveau. • Rekvirering bør udgå fra en afdeling med specialiseret funktion vedr. arvelige neurodegenerative sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling. • Diagnosen hos børn skal være stillet af neuropædiater og drøftet på relevant MDT-konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling før rekvirering af helgenomsekventering. <p>https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-neurologi/Specialevejledning-for-Neurologi-den-22-juli-2021.ashx?la=da&hash=BD66A3EFAED07CE6173D2216EDE0038A0669D123</p>

Rekvirering og forsendelse

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk

Mistanke om arvelig epilepsi

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Mistanke om arvelig epilepsi

WGS er relevant hos patienter (både børn og voksne) med mulig arvelig epilepsi, herunder:

1. Tidligt debuterende epilepsi (før 36 måneder), som ikke har en sikker erhvervet ætiologi.
2. Epilepsi forårsaget af medfødte strukturelle hjernemisdannelser påvist ved MR.
3. Mistanke om familiær epilepsi på baggrund af anfaldsbeskrivelse, eventuelt videomateriale og familieanamnese.
4. Patienter hvor epilepsikirurgi er indiceret (undtaget patienter med hippocampussklerose eller anden kendt ikke-genetisk ætiologi)
5. Epilepsi med ledsagende, udviklingsforstyrrelse (f.eks. autisme eller intellektuel handicap/forsinket udvikling)

Icd-10 koder:

- DG40 Epilepsi
- DZ82.0 Familieanamnese med epilepsi

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Der skal være foretaget initial udredning/afklaring af anden mulig ikke-genetisk ætiologi for epilepsi
Familiær disposition	Nej
Alderskriterier	Nej, men sen debut øger sandsynligheden for symptomatisk epilepsi, hvilket skal være afklaret.
Kliniske manifestationer til stede eller fraværende	Nej, men der er særligt fokus på patienter med: <ul style="list-style-type: none"> • tidligt debuterende epilepsi • progredierende, atypisk eller svær epilepsi • psyko-motorisk udviklingsforstyrrelse • anden udviklingsforstyrrelse (co-morbiditet) • familieanamnese
Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering	Den kliniske epilepsi klassifikation hviler på en grundig anfalds-beskrivelse (semiologi) på baggrund af oplevede eller observerede anfald. Diagnosen støttes af supplerende undersøgelser (f.eks. EEG) Videoelektroencefalografi (EEG) anvendes for at støtte klassifikation af epilepsien.
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Kliniske anfald, der kan forveksles som epileptiske anfald kan skyldes anfald af paroxystisk dystoni, psykogene anfald med videre.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	Ja, der bør foretages MDT i neuropædiatrisk eller neurologisk regi. Denne MDT omfatter ofte en konsultation mellem kliniske afdelinger om komplicerede patienter. Ved disse MDT anbefales konsultation mellem behandlingsansvarlige klinikere og specialister i EEG, neuroradiologi eller klinisk genetik.
Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering	Før rekvirering af helgenomsekventering bør patienten være vurderet af speciallæger med erfaring indenfor sygdomsgruppen (neurogenetiske sygdomme), herunder neuropædiatri, neurologi eller klinisk genetik.

Rekvisition og forsendelse

Gældende rekvisitionsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk