

Anbefalinger for patientgruppen *Endokrinologiske Patienter*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af
Nationalt Genom Center

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for endokrinologiske patienter april - september 2021

Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 13. oktober 2021

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 27. oktober 2021

Godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin d. 3. december 2021

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer.....	3
Resumé af anbefalinger.....	4
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>endokrinologiske patienter</i>	9
1. Multiple endokrine neoplasier	9
2. Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme	14
3. Monogen diabetes.....	20
4. Sjældne thyreoideasygdomme	25
5. Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme	30
6. Organisk hypoglykæmi	36
7. Disorders of sex development (DSD)	42
8. Vækst- og fedmesyndromer	47
9. Hypogonadotrop hypogonadisme	52
10. Medfødt multipel hypofysedefekt.....	57

Medlemmer af nationalt specialistnetværk for endokrinologiske patienter

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lene Heickendorff (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Endokrinologi	Claus Højbjerg Gravholt (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Endokrinologi	Bo Abrahamsen
Region Syddanmark	Endokrinologi	Jeppe Gram
Region Hovedstaden	Endokrinologi	Åse Krogh Rasmussen
Region Nordjylland	Endokrinologi	Peter Vestergaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Anja Lisbeth Frederiksen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk akademiker	Klaus Brusgaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Endokrinologi	Henrik Christesen
Regioners Kliniske Kvalitets- Udviklingsprogram		Elisabeth Svensson
Danske Patienter		Ingen udpeget

Specialistnetværkets møderække: 23. marts, 15. april, 19. maj, 17. juni og den 31. august 2021 (referater kan findes [her](#)).

Indstillinger, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:

- Endokrinologiske patienter. Indstillet af Region Syddanmark og Region Hovedstaden (universitetshospitalerne).

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *endokrinologiske patienter*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 9. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	<p>Patientgruppen <i>endokrinologiske patienter</i> indeholder følgende 10 indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Multiple endokrine neoplasier2. Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme3. Monogen diabetes4. Sjældne thyreoideasygdomme5. Sjældne Calcium- og knoglemetaboliske sygdomme6. Organisk hypoglykæmi7. Disorders of sex development (DSD)8. Vækst og fedmesyndromer9. Hypogonadotrop hypogonadisme10. Medfødt multipel hypofysedefekt
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Samlet 320 nyhenviste patienter per år.</p> <p>I alt 700 tidligere henviste patienter ønskes helgenomsekventeret over 5 år.</p> <p>Der skal benyttes 605 helgenomsekventering årligt de første 5 år for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser, samt et antal tidligere henviste patienter.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>For den samlede patientgruppe anbefales en differentieret diagnostisk strategi afhængigt af diagnostisk udbytte ved nuværende genetiske diagnostik.</p> <p>Ved mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom-undersøgelse er relativt højt, anbefales det at anvende helgenomsekventering som supplement til nuværende genetiske diagnostik.</p> <p>Ved mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelser er relativt lavt, anbefales helgenomsekventering i stedet for nuværende genetiske diagnostik.</p>

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering i stedet for nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Diagnostisk udbytte

Nuværende diagnostik

Multiple endokrine neoplasier

70% af patientgruppen får en positiv genetisk diagnose ved klinisk stærk mistanke om MEN.

Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme, monogen diabetes, Disorders of sex development (DSD) og hypogonadotrop hypogonadisme

Skønnet **30% af patientgruppen får en genetisk diagnose.**

Sjældne thyreoideasygdomme

Mere end 75% af patienterne anslås i øjeblikket at få en genetisk diagnose.

Sjældne Calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Primær hyperparathyroidisme (E210-9): skønnet **70% får en genetisk diagnose.**

Hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk): skønnet **10% får en genetisk diagnose.**

Organisk hypoglykæmi

Hyperinsulinisme: **45% får en genetisk diagnose.**

Patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi: **10% får en genetisk diagnose.**

Vækst og fedmesyndromer

Skønnet **50% får en genetisk diagnose.**

Medfødt multipel hypofysedefekt

Baseret på den tilgængelige litteratur finder man på nuværende tidspunkt en genetisk årsag **i mindre end 10%** af cases (1-3).

Ved indførelse af helgenomsekventering

Multiple endokrine neoplasier

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 70% til 80-95%** efter helgenomsekventering.

Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 30% til 65-80%** efter helgenomsekventering.

Monogen diabetes

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 30% til ca. 65%** efter helgenomsekventering.

Sjældne thyreoideasygdomme

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 75% til 85%** efter helgenomsekventering.

Sjældne Calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Det diagnostiske udbytte for patienter med hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk) forventes at kunne **øges fra 10% til 50-60%** efter helgenomsekventering.

Det diagnostiske udbytte for patienter med sjældne former for primær hyperparathyroidisme forventes at kunne **øges fra 70% til 80-90%** efter helgenomsekventering.

Organisk hypoglykæmi

Blandt de patienter, hvor der ikke ved nuværende standard genetiske undersøgelser med relevant gen-panel påvises årsag, estimeres det, at helgenomsekventering kan føre til diagnosen hos:

35% af de uafklarede (hyperinsulinisme).

35% af de uafklarede (patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi).

Disorders of sex development (DSD)

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 30% til 50-60%** efter helgenomsekventering.

Vækst og fedmesyndromer

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 50% til 65%** efter helgenomsekventering.

Hypogonadotrop hypogonadisme

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne **øges fra 30% til 50-70%** efter helgenomsekventering.

Medfødt multipel hypofysedefekt

Baseret på den tilgængelige litteratur vil man finde en genetisk årsag i **mindst 16% af cases** ved overgang til helgenomsekventering.

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

For alle indikationer forventes følgende at kunne opnås i større eller mindre grad ved overgang til helgenomsekventering:

- Hurtigere diagnose
- Mindre indgribende behandling
- Forbedring af prognose (i visse tilfælde)

Mere præcis:

- Diagnostik
- Behandling
- Opfølgning

Herudover forventes også:

- Mulighed for familieopsporing
- Genetisk vejledning af familien
- Vejledning i relation til familieførøgelse
- Mulighed for billigere forløb.

Multiple endokrine neoplasier

Udelukkelsen af diagnosen vil føre til at nogle patienter og deres familie kan fjernes fra et ambulat kontrolforløb.

Organisk hypoglykæmi

Mulighed for individuel tilrettelagt kontrol af kvinder ved kommende graviditeter, hvor der hos tidligere børn er påvist glukoseforstyrrelser, idet glukoseforstyrrelses-tilstande evt. kan medføre væksthæmning eller overvækst af foster.

Disorders of sex development

Bedre at kunne fastslå vigtige spørgsmål som fremtidig fertilitet, kønsbestemmelse og eventuelt behov for kirurgisk behandling.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

For at igangsætte patientgruppen er flg. behov nødvendige på NGC's infrastruktur (afspejler ikke nødvendigvis aktuel formåen):

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser

Følgende behov for patientgruppen indgår i NGC's løbende prioritering ift. udvikling af infrastruktur (kan aktuelt være implementeret):

- Andre strukturelle varianter (alle indikationer)
- Hurtig svartid for visse patienter (organisk hypoglykæmi)
- Analyser på andet væv end blod (fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme og organisk hypoglykæmi)
- Somatisk pipeline (fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme)
- Repeat expansions (disorders of sex development og monogen diabetes)

- Mosaik analyse (disorders of sex development og vækst og fedmesyndromer).

Anbefalinger fra specialistnetværket for endokrinologiske patienter

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen. Herudover har de bl.a. beskrevet, hvilke kliniske kriterier der skal være opfyldt for at kunne henvise til helgenomsekventering, hvad det forventede antal helgenomsekventeringer er per år, hvad det forventede diagnostiske udbytte er samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning. anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skemaer.

1. Multiple endokrine neoplasier
2. Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme
3. Monogen diabetes
4. Sjældne thyreoideasygdomme
5. Sjældne Calcium- og knoglemetaboliske sygdomme
6. Organisk hypoglykæmi
7. Disorders of sex development (DSD)
8. Vækst og fedmesyndromer
9. Hypogonadotrop hypogonadisme
10. Medfødt multipel hypofysedefekt

Indikation 1. Multiple endokrine neoplasier

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

1. Multiple endokrine neoplasier

- E31.21 MEN1
- E31.22 MEN2A
- E31.23 MEN2B
- D44.8A MEN4 Multipel endokrin adenomatosis
- D448 Ikke specificeret tumor i flere endokrine kirtler
- E31 Funktionsforstyrrelser i flere endokrine kirtler
- E311 Polyglandulær hyperfunktion
- E318 Anden polyglandulær funktionsforstyrrelse
- E34 Sygdomme i andre endokrine kirtler
- E348 Anden sygdom i endokrine kirtler

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Multiple endokrine neoplasier (MEN) betegner en gruppe autosomalt dominante syndromer, hvor patienterne udvikler flere forskellige benigne og evt. maligne endokrine tumorer eller hyperplasi - ofte ledsaget af hormonel hypersekretion. MEN inddeles i forskellige undergrupper.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja

Skal der være familiær disposition?

Nej, ikke nødvendigvis – bl.a. vil de novo betinget sygdom ikke optræde med familiær ophobning. Normalt er arvegangen autosomal

	<p>dominant. En betydelig del af beskrevne varianter har været de novo.</p> <p>Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.</p>
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om MEN.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	<p>Biokemiske analyser / radiologiske fund, som peger på MEN, se nærmere i NBV.</p> <p>Ved MEN1/MEN4 skal patogen variant i MEN-1 og CDKN1B genot være udelukket.</p> <p>Ved MEN2 skal patogen variant i RET genot (patogene varianter kan ses her: http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php) være udelukket med relevante genpaneler (exom eller targeteret panel).</p> <p>Se i øvrigt NBV, som undergår konstant opdatering - https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/men/</p>
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ikke udfyldt.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for MEN og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.

Andet?

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

10 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 25 tidligere henviste patienter.

Ja, der findes nogle patienter med uafklaret diagnose, ca. 25 patienter. Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen. Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor

1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

Ud fra vurdering af diagnostisk udbytte anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

	Exom ikke krav forud for helgenomsekventering.	
Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Hvis MEN diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.	
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse kan være aktuel. Ca. 5 indexpatienter per år.	
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	Andet prøvemateriale end blod (beskriv behov)	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Analyse af somatiske varianter (beskriv behov)	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Analyse af mosaicisme (beskriv behov)	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Behov for anden dækning af genomet (beskriv behov)	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Gentagne analyser under et patientforløb (beskriv behov)	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) (beskriv behov)	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Andre behov (beskriv behov)	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	<p>Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 20.</p> <p>Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 5 per år inden for de første 5 år.</p> <p>I alt ca. 25 helgenomsekventeringer per år i de første fem år efter opstart, derefter 20 per år.</p>	

Diagnostisk udbytte og merværdi
(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik? 70% af patientgruppen får en positiv genetisk diagnose ved klinisk stærk mistanke om MEN med nuværende genetiske diagnostik (genpaneler/exom).

Grundlaget for disse tal baseret på viden om MEN, litteratur og opgørelser (1).

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering? Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 70% til 80-95% efter helgenomsekventering.

Grundlaget for disse tal er baseret på viden om MEN, litteratur og opgørelser (1).

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering? Skønnet 95%, forstået at ved en positiv diagnose, vil man behandle patienten som havende MEN og også lave familieopsporing.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? Nogle får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose. Ca. 15% af MEN-1/MEN-4 patienter opfylder de kliniske kriterier for MEN-1/MEN4, men uden påviselig patogen variant i MEN-1 eller CDKN1B genet. En påvist genetisk årsag vil få betydning i forhold til follow-up og i forhold til familieopsporing.

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose** Det vil give grundlag for præcis behandling og kontrolforløb, kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen.
- **forbedre prognose** Præcis diagnostik giver mulighed for vejledning i relation til familieforøgelse (børn). Ligeledes vil udelukkelsen af MEN diagnosen ved både negativ genetik og en nærmere gennemgang af en families symptomatologi i visse tilfælde føre til at patienter og deres familie kan fjernes fra et ambulans kontrolforløb.
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

2. Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Et fækromocytom eller paragangliom er en svulst der udgår fra binyre eller sympatisk væv og producerer adrenalin og noradrenalin. Kan give anfaldsvise symptomer i form af hypertension, hovedpine, palpitationer og svedtendens.

Andre binyresygdomme omfatter diagnostisk uafklarede bilaterale binyretumorer/hyper-/ hypoplasier (adrenal hypoplasi congenita NROB1) og adrenoleucodystrofi. Sjældne diagnostisk uafklarede binyretumorer, såsom bl.a. pigmenteret nodular adrenocortical disease.

D350 Godartet tumor i binyre.

E275 Øget katekolaminsekretion.

Desuden Carney complex, en meget sjælden tilstand, hvor ptt. har en øget risiko for non-cancer tumorer (myxoma i hjertet) og andre steder i kroppen, som hud og indre organer og f.eks. hypofysen.

Der findes ingen specifikke diagnosekoder hertil.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition?

Nej. Normalt er arvegangen autosomal dominant, samtidig er der nedsat penetrans, dvs. ikke alle bærere udvikler nødvendigvis symptomer, hvilket kan vanskeliggøre erkendelse af, at der rent faktisk er familiær disposition. Men det er da muligt, at andre arvegegne også kan ses ved de ptt, som vi endnu ikke diagnosticerer. En betydelig del af beskrevne varianter har været de novo.

Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der er særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om fæokromocytom/paragangliom vil i mange tilfælde være til stede, som f.eks. højt blodtryk, hovedpine og svedtendes. Mange ptt har dog ingen symptomer, og tumor findes som tilfældighedsfund efter en CT af hele kroppen (1).
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af fæokromocytom/paragangliom med forhøjet niveau af metanefriner og normal genetisk udredning med hidtidigt anvendte genpaneler (exom eller targeteret panel). Se i øvrigt NBV, som undergår konstant opdatering https://endocrinology.dk/nbv/hypofyse-og-binyresygdomme/faekromocytom-og-paragangliom/ .
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej, ikke efter gennemført biokemisk og billeddiagnostisk udredning.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for MEN og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. 60 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter.

Ja, der findes nogle patienter med uafklaret diagnose, ca. 50 patienter. Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart af patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv Ud fra vurdering af diagnostisk udbytte anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

Exom ikke krav forud for helgenomsekventering.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient? Hvis diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse kan være aktuel. Ca. 2 indexpatienter per år.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Ja, i tilfælde hvor tumor også skal analyseres.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

I nye videnskabelige studier har man sekventeret tumorer fra disse ptt, som i visse tilfælde giver den genetiske diagnose. Det er på nuværende tidspunkt ikke klart, hvor mange ptt der kan få gavn af denne tilgang. Der er tale om udvalgte ptt, hvor man ikke i blod har kunnet finde en germline-variant, der giver en genetisk diagnose.

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Det er muligt, at dette vil kunne ske i fremtiden ved malignt fæokromocytom.

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 65 (inkl. trio).

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år inden for de første 5 år.

I alt ca. 75 helgenomsekventeringer per år i de første fem år efter opstart, derefter 65 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Skønnet 30% af patientgruppen får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanelundersøgelse, hvor der for nuværende er nogen variation i hvilke genpaneler, der anvendes.

Dvs. at 70% af patientgruppen vil være diagnostisk uafklaret med nuværende genetiske diagnostik.

Grundlaget for disse tal er baseret på skøn og viden om fækromocytom, litteratur (2,3) og opgørelser.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 30% til 65-80% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 50-70% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering.

Grundlaget for disse tal er baseret på viden om fækromocytom, litteratur (2,3) og opgørelser.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Skønnet 50% af dem der får en genetisk diagnose vil kunne få en mere specifik behandling, blive mere specifikt stratificeret med henblik på fremtidig risiko for recidiv, samt mulighed for malign transformation af tilstanden.

Grundlaget for disse tal er baseret på skøn og viden om fækromocytom, litteratur (2,3) og opgørelser.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb

En præcis genetisk diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og mere viden om, hvilken type opfølgning en given patient med en given genotype skal have. Det vil give grundlag for præcis behandling og en genetisk diagnose vil endvidere kunne anvendes til at teste og identificere andre i familien med risiko for udvikling af fækromocytom.

- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

1. Ebbehøj A, Stochholm K, Jacobsen SF, Trolle C, Jepsen P, Robaczyk MG, Rasmussen Å K, Feldt-Rasmussen U, Thomsen RW, Søndergaard E, Poulsen PL. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e2251-e2261.
2. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, Tops CM, Firth H, Dwight T, Ercolino T, Mannelli M, Opocher G, Clifton-Bligh R, Gimm O, Maher ER, Robledo M, Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):233-247.
3. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, Buffet A, Burnichon N, Clifton-Bligh RJ, Dahia PLM, Fassnacht M, Grossman AB, Herman P, Hicks RJ, Januszewicz A, Jimenez C, Kunst HPM, Lewis D, Mannelli M, Naruse M, Robledo M, Taïeb D, Taylor DR, Timmers H, Treglia G, Tufton N, Young WF, Lenders JWM, Gimenez-Roqueplo AP, Lussey-Lepoutre C. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):435-444.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

3. Monogen diabetes
DE13.X (monogen diabetes)

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

En arvelig type af sukkersyge der skyldes patogen forandring(er) i et enkelt gen og derved adskiller sig fra såvel type 1 og type 2 diabetes.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja

Skal der være familiær disposition?

Nej, men det vil der være i de fleste tilfælde. Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om diabetes.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.

Objektive fund og biokemiske analyser, som peger på diabetes. De biokemiske analyser vil oftest inkludere autoantistoffer, C-peptid og insulinmåling, og disse biokemiske analyser samt familieanamnese skal bidrage til at udelukke type 1 og type 2 diabetes.

Relevant exom baseret panel kan være udført, såfremt man vurderer, at kendte genetiske former for diabetes ligger til grund for tilstanden. Kan i visse tilfælde springe direkte til WGS, hvis vurderes mest hensigtsmæssigt.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?

Nej

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?

Type 1 og 2 diabetes mellitus skal være udelukket.

Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for MEN og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	50 nyhenviste patienter per år.
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.	<p>Angiv forventet samlet antal: 50 patienter.</p> <p>Ja, der findes nogle patienter med uafklaret diagnose, i alt ca. 50 tidligere henviste patienter.</p> <p>Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor</p> <p style="text-align: right;">1 år <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">2 år <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">3 år <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">4 år <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">5 år <input checked="" type="checkbox"/></p>

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering. Det gælder fx ved mistanke om de bedst beskrevne typer af MODY, som MODY 1-5.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelser er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis Monogen Diabetes diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer være relevant.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse kan være aktuel og det vurderes, at 5 indekspatienter per år skal analyseres på denne måde.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)

Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov

Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 60 (inkl. trio).

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år inden for de første 5 år.

I alt ca. 70 helgenomsekventeringer per år i de første fem år efter opstart, derefter 60 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Skønnet 30% af patientgruppen får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanelundersøgelse, hvor der for nuværende er nogen variation i hvilke genpaneler, der anvendes.

Dvs. at 70% af patientgruppen vil være diagnostisk uafklaret med nuværende genetiske diagnostik.

Grundlaget for disse tal er baseret på viden om monogen diabetes, litteratur (1) og opgørelser.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 30% til ca. 65% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering.

Grundlaget for disse tal er baseret på viden om monogen diabetes, litteratur (1) og opgørelser.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en

Det vurderes, at 50% af dem der får en diagnose med WGS på nuværende tidspunkt vil få en mere specifik behandling og/eller mere præcis genetisk rådgivning.

mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Nogle patienter får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose.

Helgenomsekventering vil give grundlag for præcis og mindre indgribende behandling (f.eks. kan insulinbehandling i visse tilfælde erstattes med tabletbehandling), kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen. Præcis diagnostik giver mulighed for vejledning i relation til familieførøgelse (børn).

1. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, Nolan JJ, Pearson ER, Zeitler PS, Hattersley AT. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3117-3128.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

4. Sjældne thyreoideasygdomme

Hyper- og hypothyreose samt struma (DE03, DE04, DE05, DE07 herunder specielt øget calcitonin sekretion [DE070] (obs. Se eventuelt også under Multipel Endokrin neoplasi).

C-celle hyperplasi [DE070A] (obs. Se eventuelt også under Multipel Endokrin neoplasi).

Pendreds syndrom [DE071A]).

Kongenit hypothyreose (DE030) og nedsat sensitivitet til thyroideahormon-syndromer.

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Gruppe af monogenetiske sygdomme hvor forskellige trin i dannelsen af stofskiftehormon er påvirket og forstyrret.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja. Specielt skal de hyppige autoimmune tilstande (f.eks. TRAB og TPO relaterede) og lægemiddelinducerede tilstande (f.eks. cordarone) være udelukket, ligesom jodmangelstruma og relaterede tilstande skal være udelukket.

Skal der være familiær disposition?

Nej, ikke nødvendigvis. Recessiv samt de-novo betinget sygdom vil ikke vise familiær ophobning. Dette er dog meget hyppige sygdomme, hvorfor der bør være fokus på betydende familiær ophobning (\geq tre 1. gradsslægtninge pga. risiko for "pseudoarv" ved tilfældig ophobning f.eks. af struma).

Er der særlige alderskriterier?

<40 år.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja, forenelige med hyper- eller hypothyreose og/eller struma samt evt. syndromale træk.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Målinger af thyroideahormoner og thyroidea billeddiagnostik (thyroideaskintigrafi eller UL) skal foreligge.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Normal screening af enkeltgen US, NGS-panel(er), array, imprinting-analyse (f.eks. Pendrin, NKX2-1, PAX8, FOXE1, TSHR) kan foreligge. Patogen variant i Pendrin eller DICER1 og PTEN ved struma hos individ < 20 år. Udelukkelse af RET protoonkogen ved medullær thyroideacancer.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej, kan være monogen med senere debut.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for MEN og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse, herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. 10 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter.

Ja, der findes nogle patienter med uafklaret diagnose, ca. 25 patienter. Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen. Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor

1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Det gælder fx ved mistanke om Pendreds syndrom.

Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

	Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.
Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Nej, forudsat negativt relevant NGS-panel anbefales trio/quadro-WGS, hvis muligt. Antal index patienter skønnet 1-2 per år.
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ved ny genetisk årsag er det oftest nødvendigt med trio/quadro-analyse. Der kan endvidere være afficerede søskende.
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	<p>Andet prøvemateriale end blod <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Ved ikke</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Ved ikke</p> <p>Andre behov <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Funktionelle studier ved patogene varianter påvist i nye gener.</p> <p>Sammenligning med andre databaser ved patogene varianter påvist i nye gener.</p> <p>Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.</p>
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	<p>Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 15.</p> <p>Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 per år inden for de første 5 år.</p>

I alt ca. 25 helgenomsekventeringer per år i de første fem år efter opstart, derefter 15 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Mere end 75% af patienterne anslås i øjeblikket at få en diagnose, hvilket er baseret på et skøn.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 75% til 85% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 40-50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering.

Grundlaget for disse tal er baseret på viden om sjældne stofskiftelidelser og et skøn.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Skønnet alle der får en genetisk diagnose vil kunne få en mere specifik behandling,

Grundlaget for dette er et skøn og viden om sjældne stofskiftelidelser.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at:

Hurtigere diagnose i forhold til ikke at have en genetisk diagnose ved alm. genetik. Hurtigere diagnose i forhold til paneler afhænger af performance.

- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre valg af behandling

En specifik diagnose forventes i nogle tilfælde at forbedre behandling og dermed prognose jf. precision medicine. I nogle tilfælde kan udredningen afkortet ved en hurtig genetisk diagnose.

Klare fordele for familiemedlemmer at få afklaring om de har sygdommen/er bærer.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

5. Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

- Idiopatisk hypoparathyroidisme E200
- Primær hyperparathyroidisme E210-5
- Forstyrrelser i fosforomsætningen og fosfataser E833
- Hypofosfatæmi E833A
- Familiær hypofosfatæmi E833A1
- D-vitaminresistent rickets E833B
- Forstyrrelser i calciumomsætningen E835, E835C, E835D
- Familiær hypokalcurisk hyperkalcæmi E835A
- Osteoporose M80, M81

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Sjældne calcium og knoglemetaboliske sygdomme er en heterogen gruppe af sygdomme, hvor der er forstyrrelser i den normale omsætning af calcium og fosfat og/eller den normale omsætning af knogler.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja, specielt skal der ved meget hyppige sygdomme som osteoporose (M80+M81) være tidlig debut (<50 år) og/eller ≥ 2 afficerede 1. gradsslægtninge. Hyppige årsager til sekundær osteoporose såsom hyperthyreose skal være udelukket.

Generelt skal sygdommen ikke være velforklaret af plausible sekundære årsager som f.eks. systemisk steroidbehandling ved osteoporose eller lithiumbehandling hos patienter med primær hyperparathyroidisme.

Skal der være familiær disposition?

Primær hyperparathyroidisme (E210): Nej, ikke nødvendigvis (f.eks. ved adoption), ellers i fravær af tidlig debut (<50 år), skal der være mindst to 1. gradsslægtninge.

Osteoporose (M80+M81): I fravær af tidlig debut (<50 år), skal der være mindst tre 1. gradsslægtninge og svær osteoporose med lavenergifrakturet.

Er der særlige alderskriterier?

Primær hyperparathyroidisme (E210): <50 år ved diagnose i fravær af disposition hos 1. gradsslægtninge eller hvor der ved alder <50 år ved operation er konstateret flerglandelsygdom.

	Osteoporose (M80+M81): Debut <50 år i fravær af mindst tre 1. gradsslægtninge og svær osteoporose med lavenergifrakturer.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ja. Kliniske symptomer og/eller radiologiske/biokemiske fund, der godtgør mistanken om sjælden calcium- eller knoglemetabolisk lidelse. For osteoporose (M80 og M81) skal der foreligge lavenergifrakturer.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af sjælden calcium-knoglemetabolisk sygdom. Almindelig forekommende monogen sygdom skal være udelukket via standard genetiske paneler efter seneste konsensus.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Alle sekundære tilstande som steroidinduceret osteoporose, lithiuminduceret hyperparathyroidisme, jerninduceret hypofosfatæmi og lignende.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for calcium og knoglemetaboliske og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtninges risiko.
Andet?	Intet angivet.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. 100 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 250 tidligere henviste patienter.

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering. Det gælder fx ved mistanke om Familiær hypokalcurisk hyperkalcæmi.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved mistanke om Idiopatisk hypoparathyroidisme.

	Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.
Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Hvis sjælden calcium- knoglemetabolisk diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse kan være aktuel. Svært at vurdere, ca. 5 per år.
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	<p>Andet prøvemateriale end blod <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Der kan være behov for at foretage andre analyse, såsom methyleringsanalyse i sjældne tilfælde.</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Andre behov <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.</p>
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 110 (inkl. Trio).

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 50 per år inden for de første 5 år.

I alt ca. 160 helgenomsekventeringer per år de første 5 år efter opstart, derefter 110 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Primær hyperparathyroidisme (E210-9): skønnet 70% får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanel undersøgelse.

Hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk): skønnet 10% får en genetisk diagnose i dag. Se også NBV - <https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/hypoparathyreoidisme/>.

Der findes ingen ordentlige data på de forskellige meget små grupper af patienter, som denne indikation omfatter.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Det diagnostiske udbytte for patienter med sjældne former for primær hyperparathyroidisme forventes at kunne øges fra 70% til 80-90% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering.

Det diagnostiske udbytte for patienter med hypoparathyroidisme (ikke-kirurgisk) forventes at kunne øges fra 10% til 50-60% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at mere end 50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering.

Grundlaget for disse tal er baseret på skøn for de to sygdomme. Der findes ingen litteratur, der kan anvise ordentlige data.

Ved de øvrige diagnoser er der ingen gode studier at læne sig op ad med hensyn til diagnostisk gevinst, men generelt antages en gevinst på 10-30%.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Det skønnes, at alle de patienter som modtager en diagnose som konsekvens af helgenomsekventering potentielt vil modtage en mere specifik behandling.

Grundlaget for dette er et skøn.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

Nogle får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose.

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

En præcis genetisk diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og mere viden om, hvilken type opfølgning en given patient med en given genotype skal have. Det vil give grundlag for præcis behandling og en genetisk diagnose vil endvidere kunne anvendes til at teste og kunne identificere andre i familien med risiko for udvikling af calcium og knoglemetaboliske sygdomme.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

6. Organisk hypoglykæmi

- (DE161A-D) anden form for hypoglykæmi
- (DE162) hypoglykæmi UNS
- (DE169 og DE 169A) forstyrrelse af pancreas interne sekretion og hypoplasi af pancreas endokrine celler
- (DQ453C) medfødt misdannelse af pancreas UNS
- (DE74) andre forstyrrelser i kulhydratomsætningen
- (DE740) forstyrrelse i glykogenaflejringen
- (DE748) anden forstyrrelse i kulhydratomsætningen
- (DE749) forstyrrelse i kulhydratomsætningen UNS
- (DD136) godartet tumor i pancreas
- (DD137) godartet tumor i Langerhanske øer
- (DD137A) insulinom

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Organisk hypoglykæmi betegner primære sygdomme med lavt blodsukker, herunder hormonelle (Ex. kongenit hyperinsulinisme), metaboliske, eller diagnostisk uafklarede (ex. idiopatisk ketotisk hypoglykæmi). Genetik kan være en hurtig differential-diagnostisk genvej, men genetiske årsager kendes ikke ved en stor del af patienterne med de nuværende genetiske metoder (1-3).

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja

Skal der være familiær disposition?

Nej, men familieanamnese er vigtig, idet nogle følger dominant arv, nogle recessiv eller X-bundet arv, andre er *de novo*.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja, forenelige med hypoglykæmi og/eller ketose. Evt. syndromale træk.

<p>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</p>	<p>Hypoglykæmi +/- patologisk hyperketose. Metabolisk og hormonal udredning inkonklusiv.</p> <p>Der foretages primær genetisk udredning med relevant gen-panel. I tilfælde, hvor den kliniske udredning ikke entydigt peger på en tilstand dækket af relevant genpanel, eks. syndromal hypoglykæmi +/- hyperketose, kan det vælges at gå direkte til WGS (og ikke til WES).</p>
<p>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</p>	<p>Ja, kendt monogen årsag. Fysiologisk ketotisk hypoglykæmi hos småbørn. Transitorisk neonatal hypoglykæmi. Hypoglykæmi af exogen årsag.</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående behandling?</p>	<p>Nej</p>
<p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)</p>	<p>Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for organisk hypoglykæmi og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).</p>
<p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p>	<p>Standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse. Forhold omkring analyse af DNA forklares, herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko samt være af betydning for anbefaling om follow-up.</p>
<p>Andet?</p>	<p>Nej</p>

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. 20 nyhenviste patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

1. Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering. Det gælder fx ved kongenit hyperinsulinisme, hvor ca. 45% forklares ved genpanelanalyse (1).

2. Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelser er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved patologisk, ketotisk hypoglykæmi, hvor ca. 10% forklares ved genpanelanalyse (2).

<p>Foretages analysen kun på proband/indexpatient?</p>	<p>Hvis en specifik diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer somme tider være relevant.</p>
<p>Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)</p>	<p>Ved ikke tidligere kendt genetisk årsag er det oftest nødvendigt med trio/quadro-analyse. Der er ofte afficerede søskende. Det vil skønsmæssigt være 10 tilfælde per år.</p>
<p>Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient</p>	<p>Andet prøvemateriale end blod <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) WGS på receseret pancreasvæv ved genetisk uafklaret kongenit hyperinsulinisme eller insulinom. Det skønnes at dreje sig om 4 patienter per år.</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) som ovenfor, specielt for imprinting.</p> <p>Analyse af mosaicisme <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) Ja, som ovenfor, mosaisk imprintingdefekter.</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) Ved ikke.</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Andre behov <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) Funktionelle studier ved mutationer påvist i nye gener. Sammenligning med andre databaser ved mutationer påvist i nye gener.</p> <p>Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1,1.</p>
<p>Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.</p>	<p>65 helgenomsekventeringer per år de første fem år, herefter 55.</p> <p>Skøn ud fra 20 nyhenviste patienter årligt og 10 tidligere henviste patienter samt bidrag fra trio/quadro.</p> <p>Hertil kommer analyser af somatiske mutationer på pancreasvæv fra ca. 4 patienter per år.</p>

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Ved de nævnte rutine-analyser med relevant gen-panel findes en genetisk diagnose hos 45% (hyperinsulinisme) (1), hhv. 10% (patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi) (2).

Incidensen af hyperinsulinisme og anden hypoglykæmi har forholdet 1:9 med incidenser på hhv. 3:100.000 og 27:100.000 (3,4, 5).

Dette giver samlet set en vægtet procent på $(4,5\%+9\%)=13,5\%$.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Blandt de resterende ca. 86%, hvor der ikke ved nuværende standard genetiske undersøgelser med relevant gen-panel påvises årsag, estimeres det, at helgenomsekventering kan føre til diagnosen hos:

35% af de uafklarede (hyperinsulinisme).

35% af de uafklarede (patologisk ketotisk hypoglykæmi og anden hypoglykæmi).

Grundlaget for disse tal er baseret på viden og litteratur om den diagnostiske gevinst ved exom- og genomsekventering inden for området (1,2).

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

35-50% af dem, der har fået en WGS-baseret diagnose. Dette baseres på erfaringer om behandlingsmæssige gevinster ved tidl. påviste nye genetiske undertyper indenfor området (1,2), hvor dog ikke alle nye genetiske forklaringer fører til nye, specifikke behandlinger.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

Hurtigere diagnose i forhold til ikke at have en genetisk diagnose ved alm. genetik.

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**

En specifik diagnose forventes i ca. 1/3 af tilfældene at forbedre behandling og dermed prognose jf. precision medicine. I nogle tilfælde kan udredningen afkortes ved en hurtig genetisk diagnose og målrettet behandling kan initieres hurtigere.

Klare fordele for familiemedlemmer at få afklaring om de har sygdommen/er bærer og af hensyn til rådgivning af gentagelsessandsynlighed ved kommende graviditeter samt individuel tilrettelagt

- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb** kontrol af kvinder ved kommende graviditeter, hvor der hos tidligere børn er påvist glukoseforstyrrelser, idet glukoseforstyrrelses-tilstande evt. kan medføre væksthæmning eller overvækst af foster.
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Referencer:

1. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, Flanagan S, Houghton JAL, Misra S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):577-97.
2. Drachmann D, Hoffmann E, Carrigg A, Davis-Yates B, Weaver V, Thornton P, et al. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):173.
3. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine.* 2016;53(1):47-57. Yau D, Laver TW, Dastamani A, Senniappan S, Houghton JAL, Shaikh G, et al. Using referral rates for genetic testing to determine the incidence of a rare disease: The minimal incidence of congenital hyperinsulinism in the UK is 1 in 28,389. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228417.
4. Lang TF. Update on investigating hypoglycaemia in childhood. *Ann Clin Biochem.* 2011;48(Pt 3):200-11.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

7. Disorders of sex development (DSD)
Q56.0 – Q56.9 Indeterminate sex and pseudohermaphroditism.

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Der er tale om en yderst heterogen gruppe af sjældne sygdomme, hvor typisk udviklingen af kønsorganerne ikke er entydigt maskuline eller feminine, og hvor der er diskrepans mellem gonade, karyotype, indre og ydre kønsorganer.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition?

Nej. De fleste tilfælde er tilfældigt opstået. Arvegang, ved familiær disposition er ikke entydigt afklaret. En betydelig del af beskrevne varianter har været de novo.

Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Tilstedeværelse af klinisk symptomer eller fund i overensstemmelse med mistanke om DSD.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.

Objektive fund, biokemiske analyser / radiologiske fund og almindelig karyotypering som peger på DSD. Normal genetisk udredning med hidtidigt anvendte genpaneler (exom eller targeteret panel), men man kan også vælge at skride direkte til helgenomsekventering, da man ofte har et lavt udbytte ved exom sekventering (1). Se i øvrigt specialeplan for DSD.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?

Nej

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ja, og disse vil normalt være udelukkede ved initiale karyotype, biokemiske og genetiske analyser, ex. Turner syndrom (inkl. varianter), Klinefelter syndrom, adrenogenitalt syndrom med kendt genetisk årsag.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for DSD og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko samt være af betydning for anbefaling om follow-up.
Andet?	Intet angivet.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. Det forventede antal nyhenviste patienter er 20 per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 25 tidligere henviste patienter

Ja, der findes nogle tidligere henviste patienter med uafklaret diagnose. De tidligere henviste patienter forventes undersøgt inden for en periode af 5 år.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Det gælder fx ved mistanke om androgen receptor defekt ved complete androgen insensitivity syndrome. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelser er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved mistanke om 46,XY DSD uden oplagt årsag.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis DSD diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer somme tider være relevant.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse kan være aktuel. Skønsmæssigt 10 patienter per år.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod (beskriv behov)

Nej Ja (beskriv)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Det forventede samlede antal helgenomsekventeringer er 45 per år de første fem år, herefter 40 per år.

Skøn ud fra 20 nyhenviste patienter med bidrag fra trio med 20 WGS analyser og 5 tidligere henviste patienter årligt.

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Skønnet 30% af patientgruppen får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanelundersøgelse, hvor der for nuværende er nogen variation i hvilke genpaneler, der anvendes.

Dvs. at 70% af patientgruppen vil være diagnostisk uafklaret med nuværende genetiske diagnostik.

Grundlaget for disse tal baseret på skøn og viden om DSD, litteratur (1,2).

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 30% til 50-60% efter anvendelse af helgenomsekventering. Det forventes således, at omkring 50% af de patienter, der er diagnostisk uafklaret med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering.

Tallet er baseret på viden om DSD, litteratur (1,2).

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Skønnet 50% af dem der får en genetisk diagnose vil kunne få en mere specifik behandling, blive mere specifikt stratificeret med henblik på fremtidig valg af køn, bedste mulighed for fremtidig fertilitet og undgåelse af unødvendige operationer.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

Nogle får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose.

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Det vil give grundlag for præcis behandling, kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen. Præcis diagnostik giver mulighed for vejledning i relation til familieforøgelse (børn). Vigtige spørgsmål som fremtidig fertilitet, kønsbestemmelse og eventuel kirurgisk behandling kan blive fastslået bedre.

Referencer:

1. Délot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet.* 2021.
2. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Denes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *EndocrRev.* 2019;40(6):1547-1572.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

8. Vækst- og fedmesyndromer

(Vækstforstyrrelser eller fedme er i sjældne tilfælde syndromal med kendt monogenetisk årsag i fx SHOX, PTPN11, FBN1, BRCA1, SLC25A24 (vækst) (1) og MC4R, POMC, LEP, LEPR (fedme) (2). Ved asymmetriske vækstforstyrrelser kan der være mosaicisme og somatiske DNA varianter i PIK3/AKT/mammalian target of rapamycin pathway (3). Andre patienter forbliver genetisk uafklarede ved genetiske rutinemetoder.

Der findes ikke specifikke diagnoser for de fleste syndromer, som må kodes under ICD10 koder som:

- E66.8 Anden overvægt
- Q87.1 Medfødt misdannelsessyndrom med dværgvækst
- Q87.3 Syndromer med medfødte misdannelser med tidlig højdevækst.

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Ekstrem fedme i tidlig alder som er uforklaret.

Vækstsyndromer omfatter nedsat vækst, hvor der oplagt ligger genetisk forklaring til grund, eller overvækst fx af arm, ben eller organ eller øget uforklaret højdevækst.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition?

Nej. De genetiske forandringer kan være arvelige, kimcelle *de novo* eller somatiske. Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om genetisk årsag til overvægt og ændret vækst. Syndromale træk, inkl. segmental

	over/under-vækst, hemihypertrofi, KAN, men skal ikke, være tilstede.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af genetisk årsag til overvægt og ændret vækst. Karyotype, array og genetiske paneler/exom kan være afprøvet før WGS, men ikke i alle tilfælde er der krav om paneler eller exom.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Familiær nanismus eller gigantisme uden syndromale træk, simpel adipositas uden familiær ophobning og Prader Willi syndrome.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for Vækst- og fedmesyndromer og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares, dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Det forventede antal nyhenviste patienter er 20 per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: i alt ca. 50 tidligere henviste patienter

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske udredning fastholdes. Det gælder fx ved Noonan syndrom, hvor rasopati-genpaneler kan identificere kendte gendefekter hos tæt på 100%, og Prader-Willi syndrom (forsk. genetiske metoder) (4).

Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering..

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Ja, trioanalyse kan være aktuel. Ca. 10 patienter per år.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

US for somatiske varianter kan være indicerede ved segmentale forandringer/ asymmetri. 7 per år.

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov).

US for mosaicisme kan være indicerede ved segmentale forandringer/ asymmetri. 7 per år.

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1,5 (44 på 30 ptt.).

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Det forventede samlede antal helgenomsekventeringer er ca. 65 per år de første fem år, herefter 55 per år.

Skønnet baseres på 20 nyhenviste og 10 tidligere henviste patienter årligt plus 10 trio (20 ekstra WGS), 7 somatiske og 7 mosaik analyser.

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Skønnet 50% får en diagnose med anvendelse af relevante genpaneler. Præcise tal for den samlede gruppe af patienter findes ikke, men for undergrupper varierer detektionsraten ml. <1% til 80% (1, 4).

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 50% til 65% efter tillæg af helgenomsekventering. Det forventes således, at 30% af de patienter, der er diagnostisk uafklarede med nuværende gendiagnostik, vil kunne få en diagnose på baggrund af den efterfølgende helgenomsekventering. Whole genome association studies (WGAS) har identificeret 106 signifikante nye signaler for antropometriske spor, heraf 6 i "non-genetic trait" områder og 25 uden for kodende gener (5).

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Skønnet 50% af dem der får en genetisk diagnose efter WGS vil kunne få en mere specifik behandling, inklusiv genetisk familierådgivning.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

En præcis diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og mere viden om hvilken type opfølgning en given patient med en given genotype skal have. Det vil give grundlag for præcis behandling for eksempel med leptin ved svær overvægt med umåleligt lavt s-leptin trods normalt genetisk fedme-panel.

Ved genetisk rådgivning vil man kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen for kommende børn, specielt med henblik på fertilitet og risikoen for at føre tilstanden videre til børn.

Referencer:

1. Jee YH, Baron J, Nilsson O. New developments in the genetic diagnosis of short stature. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):541-7.
2. Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav.* 2020;227:113134.
3. Akgumus G, Chang F, Li MM. Overgrowth Syndromes Caused by Somatic Variants in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *J Mol Diagn.* 2017;19(4):487-97.
4. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Johannsen TH, Netchine I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):144.

5. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, Ritchie GRS, Steinberg J, Walter K, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits. *Am J Hum Genet.* 2017;100(6):865-84.

Indikation for *endokrinologiske patienter*

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

9. Hypogonadotrop hypogonadisme

- Isoleret nedsat sekretion af gonadotropin
- DE230A Isoleret nedsat sekretion af gonadotropin
- DE230D Kallmanns syndrom

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Gruppen af patienter med hypogonadotrop hypogonadisme er en meget blandet gruppe, hvoraf nogle kun har hypogonadisme, mens andre har syndromlignende tilstande med involvering af andre organer også. Der er på nuværende tidspunkt mindst 26 kendte gener der kan være årsag til sygdom, men kun omkring 30% får i dag en genetisk diagnose (1).

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition? Nej. Arvegangen er varierende. En betydelig del af beskrevne varianter har været de novo.

Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der særlige alderskriterier? Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om hypogonadotrop hypogonadisme.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af sjælden hypogonadotrop hypogonadisme. Genetiske paneler/exom

før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	kan være udført før helgenomanalyse. Men man kan også skride direkte til helgenomsekventering.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ja, hypogonadotrope hypogonade tilstande der kan forklares på anden baggrund, som f.eks. morfika brug, anorexi, overtræning og andet. Endvidere konstitutionel sen vækst og pubertet, hypergonadotrop hypogonadisme og multipel hypofysehormon deficiens (2,3).
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for hypogonadisme og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtninges risiko.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. Det forventede antal nyhenviste patienter er 20 per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: 100 patienter.

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Det gælder fx ved mistanke om Kalmann syndrom. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering.

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel undersøgelse er relativt lavt, anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved mistanke om hypogonadotrop hypogonadisme uden oplagt årsag.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Hvis diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse kan være aktuel. Ca. 1-2 tilfælde per år.
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	<p>Andet prøvemateriale end blod <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) Der kan være behov for at foretage andre analyse, såsom methyleringsanalyse i sjældne tilfælde.</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Andre behov <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1</p>
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	<p>Det samlede antal helgenomsekventeringer er 45 per år de første fem år, herefter 25 per år.</p> <p>Skøn ud fra 20 nyhenviste patienter, bidrag fra trioanalyser og 20 tidligere henviste patienter årligt.</p>

Diagnostisk udbytte og merværdi
(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Skønnet 30% af patientgruppen får en diagnose med nuværende diagnostik, der bl.a. omfatter genpanelundersøgelse, hvor der for nuværende er nogen variation i hvilke genpaneler, der anvendes.
---	---

	<p>Dvs. at 70% af patientgruppen vil være diagnostisk uafklaret med nuværende genetiske diagnostik.</p> <p>Grundlaget for disse tal er baseret på skøn og viden om hypogonadotrop hypogonadisme, litteratur (1-4) og opgørelser.</p>
<p>Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?</p>	<p>Det diagnostiske udbytte for patientgruppen forventes at kunne øges fra 30% til 50-70% efter anvendelse af helgenomsekventering.</p> <p>Grundlaget for disse tal er baseret på viden om hypogonadotrop hypogonadisme, litteratur (1-4) og opgørelser.</p>
<p>Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?</p>	<p>Skønnet 30% af dem der får foretaget helgenomsekventering vil kunne få en mere specifik behandling, blive mere specifikt stratificeret med henblik på fremtidig chance for fertilitet og risiko for at give en bærertilstand videre til afkom.</p> <p>Grundlaget for disse tal er baseret på skøn og viden om hypogonadotrop hypogonadisme, litteratur (1-4) og opgørelser.</p>
<p>Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?</p> <p>F.eks. ved at:</p> <ul style="list-style-type: none"> • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre valg af behandling 	<p>En præcis diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og dette vil i nogle tilfælde også medføre en billigere behandling. Nogle får en diagnose, hvor de før ikke fik nogen diagnose. Det vil give grundlag for præcis behandling, kunne identificere andre i familien og i visse tilfælde forbedre prognosen, specielt med henblik på fertilitet og risikoen for at føre tilstanden videre til børn.</p>

Referencer:

1. Délot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet.* 2021.

2. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Hum Genet.* 2021;140(1):77-111.
3. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019;40(2):669-710.
4. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(10):569-576.

Indikation for endokrinologiske patienter

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

10. Medfødt multipel hypofysedefekt

- ORPHA:95494 Multipel hypofysehormonmangel
- E23 Nedsat aktivitet og andre sygdomme i hypofysen

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Patienter har udfald af mere end 1 hypofysehormon; ingen kendt erhvervet forklaring (så som asfyksi, cerebrale tumorer, traumer, infektion eller blødning). Nogle er syndromale, fx med septo-optisk dysplasi (SOD), midtlinjedefekter, retardering, dysmorfe træk. Nogle identificeres kort efter fødslen (ex. drenge med mikropenis), andre har snigende debut over år.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Under alle omstændigheder.

Skal der være familiær disposition?

Nej, ofte er tilfælde med multipel hypofysedefekt de novo opståede.

Er der særlige alderskriterier?

Nej

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om genetisk årsag til multipel hypofysehormonmangel.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Biokemiske analyser / radiologiske fund MR som tyder i retning af genetisk årsag til multipel hypofysesvigt. Karyotype, array og genetiske paneler/exom kan være afprøvet før WGS, men ikke i alle tilfælde er der krav om paneler eller exom.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Tilstande med erhvervede årsager til multipel hypofysehormonmangel. Konstitutionel sen vækst og pubertet.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Lokal MDT med deltagelse af børneendokrinolog (ved pt. <18 år), speciallæge i endokrinologi med kompetencer/erfaring inden for medfødt multipel hypofysedefekt og monogenetiske endokrinologiske tilstande, klinisk akademiker/molekylærbiolog, samt klinisk genetiker. Derudover deltager om muligt også patient ansvarlig læge (PAL).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, forhold omkring analyse af DNA forklares, dvs. standard etiske overvejelser ved WGS undersøgelse herunder risikoen for tilfældighedsfund, samt beskrivelse af at positive genetiske fund kan have betydning for slægtnings risiko.
Andet?	

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	Det forventede antal nyhenviste patienter er 10 per år.
--	---

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: 50 patienter.

Disse patienter forventes undersøgt med helgenomsekventering i løbet af de første fem år efter opstart for patientgruppen.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år

2 år

3 år

4 år

5 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Beskriv

Ved sygdomme med mistanke om en specifik diagnose, hvor det diagnostiske udbytte med nuværende genpanel/exom undersøgelse er relativt højt, anbefales det, at den nuværende genetiske diagnostik fastholdes. Hvis diagnosen herefter fortsat er uafklaret suppleres med helgenomsekventering. Det gælder fx ved kendt hypofysesygdom i familien, som med patogene PIT eller PROP varianter.

I alle andre tilfælde anbefales det at undersøge med helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde den nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom. Det gælder fx ved mistanke om multipel hypofyseinsufficiens uden oplagt årsag.

Ved sygdomme uden en specifik klinisk manifestation/diagnose anbefales helgenomsekventering. Helgenomsekventering erstatter i disse tilfælde nuværende genetiske diagnostik med genpaneler/exom.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hvis diagnose bekræftes, kan efterfølgende verificering blandt familiemedlemmer formentligt bekræftes med simpel PCR test for samme ændring.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)	Ja, trioanalyse vil som hovedregel være aktuel.	
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient	Andet prøvemateriale end blod	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Analyse af somatiske varianter	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Analyse af mosaicisme	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Behov for anden dækning af genomet	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Gentagne analyser under et patientforløb	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
	Andre behov	<input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.	I alt 40 helgenomsekventeringer de første fem år, herefter 30. Skøn ud fra 10 nyhenviste patienter, bidrag med 20 fra trio og 10 tidligere henviste patienter årligt de første fem år.	

Diagnostisk udbytte og merværdi (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)		
Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Baseret på den tilgængelige litteratur finder man på nuværende tidspunkt en genetisk årsag i mindre 10% af cases (1-3).	
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Baseret på den tilgængelige litteratur vil man finde en genetisk årsag ved yderligere mindst 16% af cases (4).	
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Skønnet 50% af dem der får stillet en diagnose efter WGS vil kunne få en mere specifik behandling og/eller en værdifuld genetisk familierådgivning (1).	

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

En præcis diagnose vil kunne afkorte et diagnostisk forløb og eventuelt gøre dette billigere. En præcis genetisk diagnose vil på nuværende tidspunkt kunne føre til en bedre og mere præcis behandling og mere viden om, hvilken type opfølgning en given patient med en given genotype skal have. Det vil give grundlag for præcis behandling. Genetisk rådgivning vil være værdifuld, fx ved påvist dominant arvegang trods evt. variabel fænotypi.

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Referencer:

1. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Human genetics*. 2021;140(1):77-111.
2. Choi JH, Jung CW, Kang E, Kim YM, Heo SH, Lee BH, et al. Rare Frequency of Mutations in Pituitary Transcription Factor Genes in Combined Pituitary Hormone or Isolated Growth Hormone Deficiencies in Korea. *Yonsei Med J*. 2017;58(3):527-32.
3. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Johannsen TH, Netchine I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):144.
4. Budny B, Zemojtel T, Kaluzna M, Gut P, Niedziela M, Obara-Moszynska M, et al. SEMA3A and IGSF10 Are Novel Contributors to Combined Pituitary Hormone Deficiency (CPHD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:368.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

T +45 24 97 17 65 M
kontakt@ngc.dk W
www.ngc.dk