



Endokrinologiske patienter

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering



Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Multiple endokrine neoplasier	1
Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme	2
Monogen diabetes.....	3
Sjældne thyreoideasygdomme.....	4
Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme	5
Organisk hypoglykæmi	7
Disorders of sex development.....	8
Vækst- og fedmesyndromer	9
Hypogonadotrop hypogonadisme.....	10
Medfødt multipel hypofysedefekt	11

Multiple endokrine neoplasier

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Multiple endokrine neoplasier

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

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Ja
Familiær disposition	Nej. Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Alderskriterier	Nej
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Symptomer der godtgør mistanken om MEN.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	<ul style="list-style-type: none">• Biokemiske analyser / radiologiske fund, som peger på MEN, se nærmere i NBV.• Ved MEN1/MEN4 skal patogen variant i MEN-1 og CDKN1B genet være udelukket.• Ved MEN2 skal patogen variant i RET genet være udelukket med relevante genpaneler (exom eller targeteret panel). patogene varianter kan ses her: http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php• Se i øvrigt NBV, som undergår konstant opdatering - https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/men/
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvirering og forsendelse

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Under alle omstændigheder.
Familiær disposition	Nej. Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Alderskriterier	Nej
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 svedtendens. Mange ptt har dog ingen symptomer, og tumor findes som tilfældighedsfund efter en CT af hele kroppen.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	<ul style="list-style-type: none"> • 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-ogbinyresygdomme/faekromocytom-og-paragangliom/
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Nej, ikke efter gennemført biokemisk og billeddiagnostisk udredning.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvirering og forsendelse

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Monogen diabetes

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Monogen diabetes (DE13.X)

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Ja
Familiær disposition	Nej. Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Alderskriterier	Nej
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om diabetes.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	<p>Objektive fund og biokemiske analyser, som peger på diabetes. De biokemiske analyser vil oftest inkludere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoantistoffer, • C-peptid • Insulinmåling <p>Disse biokemiske analyser samt familieanamnese skal bidrage til at udelukke type 1 og type 2 diabetes.</p> <p>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 dette vurderes mest hensigtsmæssigt.</p>
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Type 1 og 2 diabetes mellitus skal være udelukket.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvision og forsendelse

Gældende rekvissionseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Sjældne thyroideasygdomme

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Sjældne thyroideasygdomme

- k. Hyper- og hypothyreose samt struma (DE03, DE04, DE05, DE07 herunder specielt øget calcitonin sekretion [DE070] (obs. Se eventuelt også under Multipel Endokrin neoplasi).
- l. C-celle hyperplasi [DE070A] (obs. Se eventuelt også under Multipel Endokrin neoplasi).
- m. Pendreds syndrom [DE071A]).
- n. Kongenit hypothyreose (DE030) og
- o. nedsat sensitivitet til thyroideahormon-syndromer.

Kriterier	Opfyldelse
Patient med 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.
Familær disposition	Nej, ikke nødvendigvis. Dette er dog meget hyppige sygdomme, hvorfor der bør være fokus på betydende familær ophobning (\geq tre 1. gradsslægtninge pga. risiko for "pseudoarv" ved tilfældig ophobning f.eks. af struma).
Alderskriterier	< 40 år
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Ja, forenelige med hyper- eller hypothyreose og/eller struma samt evt. syndromale træk.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	Målinger af thyroideahormoner og thyroidea billeddiagnostik (thyroideaskintigrafi eller UL) skal foreligge. Der kan foreligge normal screening af: <ul style="list-style-type: none">• Enkeltgen US• NGS-panel(er)• Array• Imprinting-analyse (f.eks. Pendrin, NKX2-1, PAX8, FOXE1, TSHR) Patogen variant i Pendrin eller DICER1 og PTEN ved struma hos individ < 20 år. Udelukkelse af RET protoonkogen ved medullær thyroideacancer.
Krav om varighed af tilstand før henvisning	-
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Nej, kan være monogen med senere debut.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvision og forsendelse

Gældende rekvissionseddell og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

- a. Idiopatisk hypoparathyroidisme E200
- b. Primær hyperparathyroidisme E210-5
- c. Forstyrrelser i fosforomsætningen og fosfataser E833
- d. Hypofosfatæmi E833A
- e. Familiær hypofosfatæmi E833A1
- f. D-vitaminresistent raktis E833B
- g. Forstyrrelser i calciumomsætningen E835, E835C, E835D
- h. Familiær hypokalcurisk hyperkalcæmi E835A
- i. Osteoporose M80, M81

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	<ul style="list-style-type: none"> • Ved meget hyppige sygdomme som osteoporose (M80+M81) skal der 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.
Familiær disposition	<ul style="list-style-type: none"> • 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 lavenergifrakturer.
Alderskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	<ul style="list-style-type: none"> • 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 lavenergifraktur.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej

Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Alle sekundære tilstande som: <ul style="list-style-type: none">• Steroidinduceret osteoporose,• Lithiuminduceret hyperparathyroidisme,• Jerninduceret hypofosfatæmi Lignende tilstande til ovenstående skal også udelukkes
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Requisition og forsendelse

Gældende requisitionseddell og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Organisk hypoglykæmi

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Organisk hypoglykæmi

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

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Ja
Familiær disposition	Nej, men familieanamnese er vigtig
Alderskriterier	Nej
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Ja, forenelige med hypoglykæmi og/eller ketose. Evt. syndromale træk.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykæmi +/- patologisk hyperketose. • Metabolisk og hormonal udredning inkonklusiv. 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).
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Ja: <ul style="list-style-type: none"> • Kendt monogen årsag. • Fysiologisk ketotisk hypoglykæmi hos småbørn • Transitorisk neonatal hypoglykæmi • Hypoglykæmi af exogen årsag
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvirering og forsendelse

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Disorders of sex development

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Disorders of sex development (DSD)

a. Q56.0 – Q56.9 Indeterminate sex and pseudohermaphroditism.

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Under alle omstændigheder.
Familiær disposition	Nej, men familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Alderskriterier	Nej
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Tilstedeværelse af klinisk symptomer eller fund i overensstemmelse med mistanke om DSD.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	<ul style="list-style-type: none">• 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. <p>Se i øvrigt specialeplan for DSD.</p>
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Ja, og disse vil normalt være udelukkede ved initiale karyotype, biokemiske og genetiske analyser, ex.: <ul style="list-style-type: none">• Turner syndrom (inkl. varianter)• Klinefelter syndrom• Adrenogenitalt syndrom med kendt genetisk årsag
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvision og forsendelse

Gældende rekvissionseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Vækst- og fedmesyndromer

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Vækst- og fedmesyndromer

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

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

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Under alle omstændigheder.
Familiær disposition	Nej, men familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Alderskriterier	Nej
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af genetisk årsag til overvægt og ændret vækst. Følgende kan være afprøvet inden WGS: <ul style="list-style-type: none"> • Karyotype, • Array • Genetiske paneler/exom Der er ikke i alle tilfælde krav om forudgående paneler eller exom.
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	<ul style="list-style-type: none"> • Familiær nanismus eller gigantisme uden syndromale træk • Sempel adipositas uden familiær ophobning • Prader Willi syndrom.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvirering og forsendelse

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Hypogonadotrop hypogonadisme

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Hypogonadotrop hypogonadisme

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

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Under alle omstændigheder.
Familiær disposition	Nej, men familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.
Alderskriterier	Nej
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om hypogonadotrop hypogonadisme.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	<ul style="list-style-type: none">• Biokemiske analyser / radiologiske fund som tyder i retning af sjælden hypogonadotrop hypogonadisme.• Genetiske paneler/exom kan være udført før helgenomanalyse. Men man kan også skride direkte til helgenomsekventering.
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Ja, hypogonadotrope hypogonade tilstande der kan forklares på anden baggrund, som f.eks.: <ul style="list-style-type: none">• Morfika brug• Anorexi• Overtræning• Konstitutionel sen vækst og pubertet• Hypergonadotrop hypogonadisme• Multipel hypofysehormon deficiens
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvision og forsendelse

Gældende rekvissionsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.

Medfødt multipel hypofysedefekt

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Medfødt multipel hypofysedefekt

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

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Under alle omstændigheder.
Familiær disposition	Nej
Alderskriterier	Nej
Kliniske symptomer til stede eller fraværende	Ja. Kliniske symptomer der godtgør mistanken om genetisk årsag til multipel hypofysehormonmangel.
Parakliniske undersøgelser, der skal være udført før helgenomsekventering tilbydes.	Biokemiske analyser / radiologiske fund MR som tyder i retning af genetisk årsag til multipel hypofysesvigt. Følgende kan være afprøvet før WGS: <ul style="list-style-type: none">• Karyotype• Array• Genetiske paneler/exom Der er ikke i alle tilfælde krav om forudgående paneler eller exom
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	<ul style="list-style-type: none">• Tilstande med erhvervede årsager til multipel hypofysehormonmangel.• Konstitutionel sen vækst og pubertet.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	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).

Rekvision og forsendelse

Gældende rekvissionseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk.