

Audiogenetik

Indikationer og kriterier for rekvirering af
helgenomsekventering



Indhold

Non-syndromisk hørenedsættelse	1
Syndromisk hørenedsættelse.....	3

Non-syndromisk hørenedsættelse

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Konduktiv, perceptiv eller blandet hørenedsættelse med mistanke om en monogen eller digen ætiologisk komponent. (bl.a. DH90.0-91.9).

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Ja, og der skal være mistanke om en genetisk ætiologi til hørenedsættelsen.
Familiær disposition	Nej, men en familiær disposition øger sandsynligheden for en genetisk ætiologisk komponent. Derfor bør der spørges ud til hørenedsættelse hos første og anden grads slægtninge. En grundig familieanamnese er også et vigtigt værktøj når data skal fortolkes, eksempelvis ved fund af varianter af ukendt klinisk betydning.
Alderskriterier	Nej. Der er ikke særlige alderskriterier, men jo ældre patienten er ved debut af hørenedsættelse, jo mindre er sandsynligheden for en monogen ætiologi. Oftest vil det kun være relevant at foretage helgenomsekventering på personer med hørenedsættelse debuterende i barnealderen.
Kliniske manifestationer til stede eller fraværende	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten skal have hørenedsættelse, der er klinisk bekræftet ved audiometri. • Hørenedsættelsen bør være bilateral og kun i særlige tilfælde bør patienter med unilateral hørenedsættelse tilbydes helgenomsekventering for non-syndromisk hørenedsættelse. • Der er ikke krav til sværhedsgraden af hørenedsættelsen, da en del kendte hørenedsættelsesgener disponerer til progredierende hørenedsættelse. • Der må ikke være tilstedeværelse af symptomer fra andre organsystemer, der giver mistanke om at hørenedsættelsen er del af et underliggende syndrom. Er dette tilfældet henvises til anden indikation. • Første symptom kan være tilsyneladende non-syndromisk hørenedsættelse, hvor der senere tilkommer andre symptomer (Usher, Pendred syndromer), hvilket betegnes som non-syndromic mimics, som kræver opfølgning. <p>Tilbud om helgenomsekventering vil altid bero på en konkret vurdering, hvor bl.a. mulig gavn af en genetisk diagnose for patienten og eventuelle familiemedlemmer også indgår.</p>
Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none"> • Hørenedsættelsen skal være klinisk bekræftet ved audiometri. • Undersøgelse for CMV-infektion bør være foretaget forud for helgenomsekventering. • Intrauterin CMV-infektion udelukker ikke genetisk betinget hørenedsættelse, hvorfor der i visse tilfælde stadig kan være indikation for at iværksætte helgenomsekventering hos disse patienter. • CT- og/eller MR-scanning af indre øre samt undersøgelse for Toxoplasmose, Rubella- og Herpes-infektion kan overvejes forud for helgenomsekventering, men behøver ikke være foretaget.

En grundig klinisk udredning er et vigtigt grundlag i forhold til at sikre høj kvalitet af den genetiske diagnostik med helgenomsekventering. I nogle tilfælde kan det være relevant at foretage undersøgelse af enkelte gener forud for helgenomsekventering hvis fænotypen og familiehistorien tilsiger det. Det kunne f.eks. være undersøgelse af *GJB2*-genet (DFNB1), *STRC*-genet (DFNB16) eller *SLC26A4*-genet (DFNB4+EVA/Pendred syndrom). Se flowchart herunder.

Det vil endvidere være en fordel i det fortolkningsmæssige arbejde hvis familie-stamtræ er tilgængeligt.

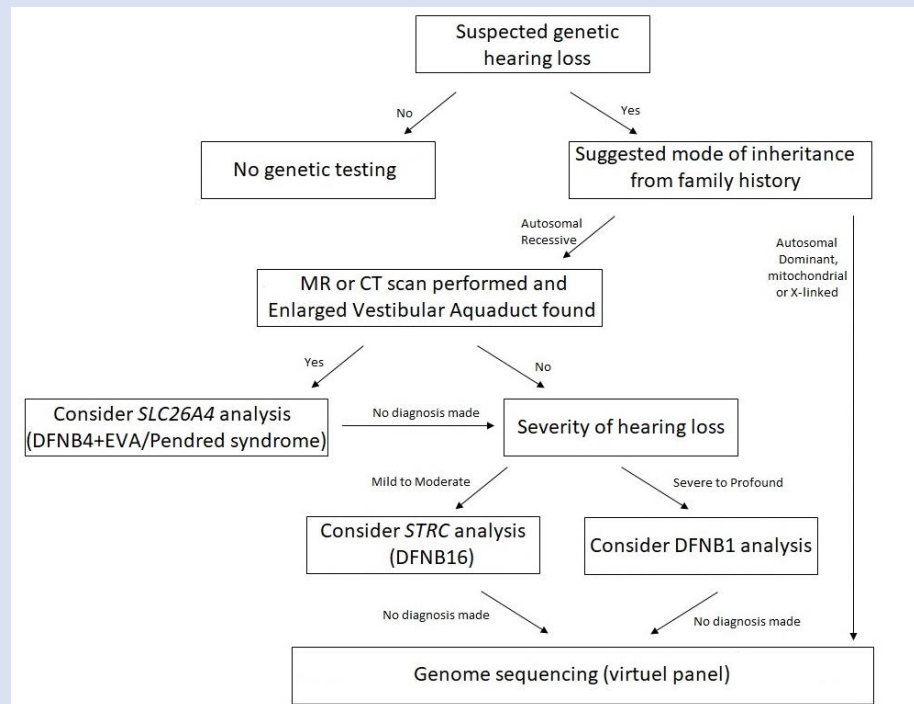


Fig. 1. Flowchart: parakliniske undersøgelser mm forud for helgenomsekventering. Flowchartet er vejledende og med mulighed for individuel tilpasning.

Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Nej, der kan dog overvejes udredning for intrauterin infektion, især CMV-infektion.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	Der er ikke krav til faglig drøftelse (se dog krav til kompetence niveau nedenfor) forud for rekvirering af helgenomsekventering.
Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering	Forud for rekvirering af helgenomsekventering bør patienten være vurderet af speciallæge i klinisk genetik med erfaring inden for arvelig hørenedsættelse og/eller speciallæge i Oto-Rhino-Laryngologi med fagområde inden for medicinsk audiologi og ansættelse i en afdeling, der ifølge specialeplanen for Oto-Rhino-Laryngologi må varetage udredningen af patienten.

Rekvirition og forsendelse

Gældende rekviritionsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk

Syndromisk hørenedsættelse

Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Konduktiv, perceptiv eller blandet hørenedsættelse samt manifestationer fra andre organsystemer og mistanke om en genetisk ætiologi.

Eksempelvis:

- DE071A Pendred syndrom
- DQ870M Waardenburg syndrom
- DQ878A Alport syndrom
- DH355 Usher syndrom (familiær retinadystrofi)

Kriterier	Opfyldelse
Patient med uafklaret patogenese/ætiologi	Ja, og med mistanke om genetisk årsag til syndromet.
Familiær disposition	Nej – Da syndromisk hørenedsættelse ofte kan være nedarvet autosomt recessivt, er der ikke krav om familiær disposition. Men der bør spørges ind til hørenedsættelse og klinik i øvrigt hos første grads slægtninge (forældre, søskende og børn) og anden grads slægtninge (bedsteforældre, forældres søskende, søskendes børn og børnebørn). En grundig familieanamnese er et væsentligt værktøj i forbindelse med datafortolkningen, f.eks. ved fund af varianter af ukendt klinisk betydning.
Alderskriterier	Nej – Oftest vil der dog være tale om medfødte tilstande eller debut af kliniske symptomer i barnealderen.
Kliniske manifestationer til stede eller fraværende	<ul style="list-style-type: none">• Patienten skal have hørenedsættelse, der er klinisk bekræftet ved audiometri.• Der skal være tilstedeværelse af symptomer fra andre organsystemer, hvorved en form for syndromisk hørenedsættelse mistænkes. Hørenedsættelsen kan være unilateral.• Der er ikke et krav til sværhedsgrad af hørenedsættelse.• Hørenedsættelsen kan være første og i lang tid eneste symptom (non-syndromisk mimics), men med senere udvikling af symptomer fra andre organer (Usher syndrom og Pendred syndromer er eksempler (Gooch al. 2021)).• Hovedparten af denne gruppe vil i praksis komme til at tilhøre gruppen for non-syndromisk hørenedsættelse ved tidspunktet for den genetiske udredning. <p>Tilbud om helgenomsekventering vil altid bero på en konkret vurdering, hvor bl.a. mulig gavn af en genetisk diagnose for patienten og eventuelle familiemedlemmer også indgår.</p>
Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering	<p>Hørenedsættelsen skal være klinisk bekræftet ved audiometri, CT- og/eller MR-scanning af indre øre samt undersøgelse for især CMV-infektion, men også Toxoplasmose-, Rubella- og Herpes-infektion kan overvejes forud for helgenomsekventering, men behøver ikke at være foretaget.</p> <p>I nogle tilfælde kan det overvejes at foretage mindre targeterede eller virtuelle NGS genpaneler, som første diagnostiske trin forud for genomsekventering f.eks. ved stærk klinisk mistanke til:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Pendred syndrom • CHARGE syndrom • Usher syndrom <p>En grundig klinisk udredning er et vigtigt grundlag i forhold til at sikre høj kvalitet af den genetiske diagnostik med genomsekventering. Det vil desuden være en fordel i datafortolknings-sammenhængen hvis familiestamtræ/anamnese er tilgængelig.</p>
Krav om varighed af tilstand før henvisning	Nej
Differentialdiagnoser, der skal udelukkes	Nej, der kan dog overvejes udredning for intrauterin infektion, især CMV-infektion.
Krav til forudgående behandling	Nej
Krav til faglig drøftelse inden rekvirering	Der er ikke krav til faglig drøftelse forud for rekvirering af helgenom-analyse. Det anbefales dog at der er mulighed for drøftelse af komplekse tilfælde i tværfagligt forum.
Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering	<p>Forud for rekvirering af helgenomsekventering bør patienten være vurderet af speciallæge i klinisk genetik med erfaring inden for arvelig hørenedsættelse og/eller speciallæge i Oto-Rhino-Laryngologi med fagområde inden for medicinsk audiologi og ansættelse i en afdeling, der ifølge specialeplanen for oto-rhino-laryngologi må varetage udredningen af patienten</p> <p>I nogle tilfælde kan det endvidere være relevant med pædiatrisk vurdering eller vurdering ved andet speciale afhængigt af hvilket syndrom der kan være tale om.</p>

Rekvirition og forsendelse

Gældende rekviritionsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på ngc.dk