



Anbefalinger for patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af
Nationalt Genom Center

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer.....	4
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>svære arvelige hudsygdomme</i>	7

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Lars Juhl Petersen (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Hud- og kønssygdomme	Ulrikke Lei (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Hudsygdomme	Gregor Jemec
Region Syddanmark	Hudsygdomme	Annette Dr Schuster
Region Midtjylland	Hud- og kønssygdomme	Mette Sommerlund
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Malene Lundsgaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Malene Djursby
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Jenny Friis
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Stine Bjørn Gram
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram		Ingen udpeget
Danske Patienter		Ingen udpeget

Specialistnetværkets møderække: 15. marts, 4. april og 3. maj 2022 (referater kan findes [her](#)).

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

- Svære arvelige hudsygdomme

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til hel-genomsekventering, henvises til side 7-20. 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 svære arvelige hudsygdomme indeholder følgende indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Iktyosis2) Epidermolysis bullosa3) Ektodermal dysplasi4) Palmoplantar keratodermi5) Primært lymfødem6) Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse (efter MDT). <p>Det bemærkes, at der kan være overlap til indikationer i patientgruppen 'børn og voksne med sjældne sygdomme'.</p>
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 250 per år. Det er derudover estimeret, at ca. 1200 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der er behov for ca. 700 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, et antal trioanalyser samt ca. 10% af de tidligere henviste patienter per år.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik inden for de angivne indikationer.</p> <p>I særlige tilfælde vil der fortsat kunne være behov for at køre særlige separate analyser.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende genetiske diagnostik</u></p> <p>Gennemsnitligt vurderes det genetiske udbytte at være 50% ved den nuværende genetiske diagnostik. Udbyttet vil være afhængig af hvor klar en fænotype patienter skal have før tilbud om test.</p>

Ved overgang til helgenomsekventering

Det vurderes, at det samlede diagnostiske udbytte vil stige 10 procentpoint ved anvendelse af helgenomsekventering frem for de traditionelle metoder. Tallet er stærkt afhængigt af fænotype og sygdomsgruppe. Det estimeres, at det diagnostiske udbytte vil ligge mellem 60% og 90%. Dette er baseret på et skøn, idet der i litteraturen på nuværende tidspunkt foreligger lille evidens.

Klinisk effekt for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

I fremtiden forventes helgenomsekventering at medføre:

- øget diagnostisk præcision.
- mulighed for behandling af evt. associerede sygdomme eller iværksættelse af relevant opfølgingsprogram (f.eks. ved øget cancerrisiko).
- mulighed for skræddersyet behandling (personlig medicin).
- genetisk rådgivning med bedre mulighed for risikovurdering ved efterfølgende graviditeter, prædiktiv gentest af raske familiemedlemmer og prænatal diagnostik.
- potentielt øget livskvalitet på baggrund af at have fået en molekylærgenetisk verificeret diagnose.
- ensartet udredningstilbud nationalt.
- mulighed for at indgå i forskning og kliniske forsøg.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Analyse på blod
- SNV analyser
- CNV analyser
- Trio-analyser

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Ikke nødvendig for igangsættelse:

- Mosaikanalyse
- Analyse på DNA fra hudbiopsi (i forbindelse med undersøgelse for mosaiktilstande)
- Akut svartid (i sjældne tilfælde)

Bemærkninger til ovenstående:

Ved mistanke om mosaicisme kan der være behov for yderligere analyser i lokalt klinisk genetisk regi, grundet behov for dyb sekventering.

I yderst sjældne tilfælde er der behov for akut svartid. I disse tilfælde foretages genetisk udredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger.

Specialistnetværket ønsker endvidere, at NGC's generelle procestid nedbringes.

Anbefalinger fra specialistnetværket for svære arvelige hudsygdomme

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, 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 klinisk effekt patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetiske udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Indikationer for svære arvelige hudsygdomme	
Indikationer	<ol style="list-style-type: none">1. Iktyosis2. Epidermolysis bullosa3. Ektodermal dysplasi4. Palmoplantar keratodermi5. Primært lymfødem6. Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse (efter MDT). <p>Der kan være overlap til sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år. Her vælges i det enkelte tilfælde den gruppe der vurderes mest dækkende.</p>
Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)	<ol style="list-style-type: none">1. DQ80 – Medfødt iktyose (flere undertyper)2. DQ81 – Epidermolysis bullosa (flere undertyper)3. DQ82.4 – Ektodermal dysplasi (flere undertyper)4. DQ82.8L – Keratoderma palmare og DQ82.8M – Keratoderma plantare5. DQ82.0 – Arveligt lymfødem (flere undertyper)6. Ikke muligt at navngive.
Beskriv kort og forståeligt for ikke-fagpersoner, hvilke sygdomme og/eller tilstande der er omfattet af indikationen. Beskriv herunder symptomer, gener og følger af sygdommen for patienten.	<p>Enkeltvis er de svære former af disse sygdomme sjældne. Der er stor variation inden for grupperne. Sygdommene har stor betydning for patienternes hverdag og livskvalitet samtidig med, at der kan være øget dødelighed. Der kan både være tale om isoleret sygdom og om et syndrom med yderligere associerede sygdomme eller misdannelser.</p> <p>1) Iktyosis/fiskehud: Skyldes en defekt barrierefunktion i huden, med tør og skælende hud, rødme, evt. revner, blæredannelser, sårddannelser</p>

og kløe. Der kan være øget risiko for andre sygdomme som infektioner og allergi forbundet hermed. Sygdommen starter typisk ved fødslen og kan være associeret med svær livstruende sygdom. Der er mere end 50 kendte gener.

2) Epidermolysis bullosa:

Er en gruppe af smertefulde sygdomme med medfødt sårbarhed i huden. Hud eller slimhinder kan skride af eller danne blærer grundet mekanisk svaghed af nedbindingen til underhuden/vævet. Langvarig sår dannelse medfører skrumpning af vævet med deformitet af hænder og fødder. Der er øget risiko for infektioner og dødelig pladecellekræft. Der er mere end 40 kendte gener.

3) Ektodermal dysplasi:

Er en gruppe af sygdomme med det fællestræk, at der er medfødt misdannelse af 2 eller flere væv (hud, hår, tænder, negle, svedkirtler, centralnervesystem, kirtler, øret og øjet) udviklet fra samme kimlag i fostertilværelsen. Mangel på svedkirtler kan medføre risiko for kritisk overophedning. Tandmangel kan medføre behov for omfattende kirurgisk, tandlæge og protetisk behandling. Der er mere end 100 kendte gener og en stor gruppe hvor den genetiske årsag ikke er afklaret.

4) Palmoplantar keratodermi:

Er en gruppe af sygdomme med svært fortykket hud på håndflader og i fodsåler. Det kan give mekaniske gener og smerter ved revnedannelse. Der kan også være ledsagende misfarvning af huden og ildelugt grundet infektion. Det kan være komplekse tilstande med associeret høretab, øjensygdom, tandanomali, mental retardering, kardiale komplikationer og kræft. Der findes mere end 70 kendte gener med association til fænotypen.

5) Primært lymfødem:

Er en kronisk tilstand med ophobning af proteinrig væske især i underhuden pga. misdannelse i lymfesystemet. Misdannelsen er medfødt, men symptomer kan starte når som helst i livet. Tidlig behandling forebygger irreversible skader. Der findes 44 kendte gener med association til fænotypen.

6) Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse:

De arvelige dermatologiske sygdomme (genodermatoser) er en bred vifte af sygdomme, med det til fælles, at huden og/eller organer udviklet fra/med huden er inddraget. Det kan være svært at placere en patient entydigt i en kategori. Der er derfor

brug for at kunne indstille en uafklaret patient til helgenomsekventering. Patienten skal have været drøftet og indstillet til WGS via MDT konference med både dermatologer og klinisk genetikere.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja.

Skal der være familiær disposition? Nej.

Er der særlige alderskriterier? Nej.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Der skal generelt være tale om svær sygdom eller mistanke om syndromlignende tilstand, hvor sværhedsgraden påvirker hverdag og trivsel. Hos børn kan der, i de tidlige stadier, være mild sygdom, men der skal være mistanke om potentielt alvorlig/svær sygdom på sigt. Kliniske fund og symptomer skal være forenelige med diagnosen. Sværhedsgraden skal påvirke patientens hverdag, barnets trivsel eller medføre forringet livskvalitet.

- Iktyosis: se ovenfor. Se desuden: Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one / two. Mazereeuw-Hautier 2019 (1, 2).
- Epidermolysis bullosa: se ovenfor. Se desuden: Nature Reviews, Disease Primers: Epidermolysis bullosa, Bardhan et al. 2020 (3).
- Ektodermal dysplasi: se ovenfor. Se desuden: Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. Wright et al. 2019 (4).
- Palmoplantar keratodermi: moderat til svær sygdom vurderet af en dermatolog eller forekomst af sygdom hos en patient med arvelig disposition. Se desuden: Diagnosis and Management of Inherited Palmoplantar Keratodermas. Review article. Thomas et al. 2020 (5).
- Primært lymfødeme, alle tilfælde af genetisk betinget lymfødeme: se ovenfor. Se desuden: Nature Reviews, Disease Primers: Primary lymphoedema, Brouillard et al. 2021 (6).
- Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse: se ovenfor. Se desuden: A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. Askin et al 2020 (7).

Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratoriediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?)

(Lav gerne flowchart)

Genetiske undersøgelser: Det er ikke et krav, at der forud for helgenomsekventering har været foretaget andre genetiske undersøgelser. Der kan være undersøgelser, som er oplagte før helgenomsekventering for de enkelte sygdomsenheder. Der er tale om en vurdering fra gang til gang.

Histologiske undersøgelser: Intet krav herom

Parakliniske undersøgelser: Intet krav herom, fraset ved primært lymfødeme.

Lymfeskintigraf: Ved mistanke om primært lymfødeme (fraset på små børn). Kan suppleres med ultralydsundersøgelse. Ved patologisk lymfeskintigrafi uden forklaring, er der indikation for helgenomsekventering.

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

Nej.

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?

Ved:

- epidermolysis bullosa, med symptomdebut efter barndommen, skal erhvervet epidermolysis bullosa være udelukket. Dette foregår ved klinisk undersøgelse inklusive almindelig histologi og immunfluorescens undersøgelse.
- primært lymfødeme, skal ødem eller lymfødeme af anden årsag være udelukket. F.eks. ødem som følge af venøs insufficiens, medicinbivirkning, hjertesygdom, cancer eller operation. For alle, undtaget små børn, skal der foretages lymfeskintigrafi og eventuelt ultralyd.

Ved øvrige tilstande er der ikke differentialdiagnose, der skal udelukkes.

Er der særlige krav til forudgående behandling?

Nej.

Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)

Patienter med kliniske symptomer forenelige med iktyosis, epidermolysis bullosa, ektodermal dysplasi, palmoplantar keratodermi eller primært lymfødeme kan indstilles til helgenomsekventering i NGC-regi. Indikationen udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse skal være drøftet ved MDT konference. Hvis der ikke er tid til at afvente ordinær MDT-konference, kan indikation for helgenomsekventering også afklares imellem planlagte MDT-konferencer i tværfagligt regi mellem de samme specialer.

Er der særlige krav til kompetence-niveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)

Ordination af helgenomsekventering, hos patienter hvor de faglige krav er opfyldt, kan foretages af alle speciallæger med særligt kendskab til arvelige hudsygdomme, der deltager i MDT konferencerne. Ved delegering fra speciallæge kan ordinationen også foretages af læger under uddannelse.

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

Patient / pårørende / forældre skal forud for igangsættelse at genetiske undersøgelser informeres ved indhentning af NGC samtykke.

Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data samt klinisk varetagelse af analysesvar, herunder anbefaling om MDT?

Dataanalysen skal foretages af personer, som har særligt kendskab til omfattende genetiske analyser, og som har erfaring og kendskab til genetik i forbindelse med hudsygdomme. Analysesvar bør ligeledes varetages af personer med særligt kendskab til genetik i forbindelse med hudsygdomme. Ved behov kan analysesvaret drøftes på MDT konference.

Andet?

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

Der forventes ca. 250 nyhenviste. Det forventes, at cirka 200 nyhenviste er børn. Ved cirka halvdelen af disse børn vil der være behov for trioanalyse.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: Der vurderes at være 1200 patienter.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Beskriv hvilken genetisk diagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

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

Afhængig af den enkelte patient anvendes aktuelt enten analyse af enkelte gener, genpaneler, kromosommikroarray, MLPA eller exomsekventering. Hos en lille del af patienterne anvendes aktuelt exomsekventering med dyb sekventering grundet mistanke om mosaicisme.

Der er også en gruppe, der i dag ikke får tilbudt genetisk diagnostik.

Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik inden for de angivne indikationer. Hvor der er behov for hasteanalyser varetages de i lokalt klinisk genetisk regi. Hos gruppen der er mistænkt for mosaicisme, kan der være behov for yderligere analyser i lokalt klinisk genetisk regi grundet behov for dyb sekventering.

I særlige tilfælde vil der fortsat kunne være behov for at køre separate analyser, f.eks. MLPA. STS-MLPA kan udføres før Iktyosisgenpanel hos mænd pga. estimeret høj hitrate (90% af mænd med X-bunden Iktyosis). Screening for X-bunden iktyosis kan også gøres med arylsulfatasemåling på blod.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/indexpatient?

Ved hver enkelt patient overvejes, om der er behov for analyse af flere familiemedlemmer. Når det skønnes hensigtsmæssigt udføres trio-analyser. Når der er tale om en familie med dominant sygdoms segregation, kan afficerede, og i nogle tilfælde uafficerede, familiemedlemmer med fordel sekventeres frem for en trio. Hvem der med størst fordel kan tilbydes sekventering for at optimere og lette dataanalysen vil bero på en vurdering af den enkelte familie.

Hos børn vil der, hvis barnet er den eneste afficerede i familien, kunne være behov for trioanalyse (se felt herunder). Vurdering af affektion hos andre familiemedlemmer varetages med fordel af dermatolog.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behov og antal)

Hos børn (alder <18 år) og hvor barnet er den eneste afficerede i familien, kan trioanalyser overvejes. Der forventes, et behov for trioanalyser for 100 børn (dvs. 300 analyser).

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

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja
Der kan være behov for undersøgelse af hudbiopsi, ved mistanke om mosaicisme.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja

Ved ja, beskriv behov:

Hos alle eller en delmængde (beskriv):

Analyse af mosaicisme Nej Ja

Behov for anden dækning af genomet (standard = 30x) Nej Ja

Ved mistanke om mosaicisme kan der være behov for dybere dækning af genomet. Det vil her være acceptabelt med en dybde på >200x. Hvis denne dækning ikke kan opnås i NGC regi, afklarer de klinisk genetiske afdelinger, hvordan analyserne foretages. Indtil der foreligger mulighed for dybere sekventering vil der ikke blive sendt hudbiopsier til WGS undersøgelse.

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja

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

Kun i yderst sjældne tilfælde. I disse tilfælde foretages genetisk udredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger

Andre behov Nej Ja

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering af 30x per år fordelt på:

- nyhenviste patienter
- tidligere henviste/diagnosticerede patienter

Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for nyhenviste patienter:

- Germline: 450
- Somatisk: 0

Ønskede antal helgenomsekventeringer af 30x per år for tidligere henviste/diagnosticerede patienter:

- Germline: 240 (120 gen-henviste, hvoraf der laves trioanalyse på cirka halvdelen)
- Somatisk: 0

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

Gennemsnitligt vurderes det genetiske udbytte at være 50% ved den nuværende genetiske diagnostik. Udbyttet vil være afhængig af hvor klar en fænotype patienter skal have før tilbud om test.

Der er følgende erfaringer:

(Indsæt referencer)

- Indikation 1. Iktyosis: Ifølge tal fra de klinisk genetiske afdelinger på AUH og RH er det diagnostiske udbytte 60%. Et studie af 34 patienter, hvor der er anvendt exomsekventering til analyse af 40 kendte gener finder man genetisk årsag hos 80% (Sitek et al 2018) (8).
- Indikation 2. Epidermolysis bullosa: Ifølge tal fra klinisk genetisk afdeling på AUH er det diagnostiske udbytte 81% (personlig meddelelse).
- Indikation 3. Ektodermal dysplasi: Ifølge tal fra klinisk genetisk afdeling på AUH er det diagnostiske udbytte 53% (personlig meddelelse).
- Indikation 4. Palmoplantar keratodermi: Diagnostisk udbytte ligger imellem 49 og 75%. Der er i et pågående studie på OUH fundet det høje diagnostiske udbytte i projektregi. I et nyligt finsk studie fra 2021 er der desuden fundet patogene mutationer i 48% i en kohorte af patienter med palmoplantar keratodermi (Harjama et al. 2021)(9).
- Indikation 5. Primært lymfødem. Ved undersøgelse af højt selekterede lymfødempatienter med genpanel, er der fundet genetisk ætiologi hos 41% (Gordon et al. 2020)(10).
- Indikation 6. Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse: Det er ikke muligt at komme med estimater.

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

(Indsæt referencer)

Vurdering af den diagnostiske gevinst ved litteratursøgning er vanskeliggjort af, at der kun foreligger lille evidens. Den diagnostiske gevinst ved omfattende sekventering forventes generelt øget med tiden, i takt med at viden om nye sygdomsfremkaldende gener øges.

Vi vurderer, at det samlede diagnostiske udbytte vil stige 10 procentpoint ved anvendelse af helgenomsekventering (WGS) frem for de traditionelle metoder. Tallet er stærkt afhængigt af fænotype og sygdomsgruppe.

Det estimeres, at det diagnostiske udbytte vil ligge mellem 60% og 90%.

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. ovenfor), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling?

(Indsæt referencer)

Det er ikke muligt at vurdere samlet.

Generelt går gennembrud i genterapi hånd i hånd med teknologisk udvikling. Forståelsen for ætiologien af genodermatoser er nødvendig for at udvikle targeteret behandling (se f.eks. Silverberg 2020 (11), De Rosa 2020(12))

1. Iktyosis: En heterogen sygdomsgruppe. Eksempel på mere specifik behandling er CHILD syndrom behandlet med topikal magistrelt fremstillet simvastatin/lovastatin i kolesterol creme (Alexopoulos 2015)(13). Flere antistofbehandlinger udviklet til psoriasis og atopisk eksem har vist effekt ved svære iktyoser (Paller 2020)(14). Ved genetisk afklaring, kan der opnås større viden om hvilken antistofbehandling der har effekt.
2. Epidermolysis bullosa: Flere genterapier er udviklet og under udvikling. F.eks. stamcelle terapi til junctional epidermolysis bullosa (Hirsch et al 2017)(15). Mange teknikker er i brug inkl. CRSPR/Cas9 og HDR (homology directed repair). Der er behov for molekylærgenetisk viden før disse behandlinger kan iværksættes eller patienter kan indgå i kliniske studier (Subramaniam 2022)(16).
3. Ektodermal dysplasi: En heterogen sygdomsgruppe. Eksempel på specifik behandling er intrauterin behandling med rekombinant ectodysplasin (receptorbindende domæne for EDA) ved hypohidrotisk ektodermal dysplasi (Schneider et al 2018) (17).
4. Palmopantar keratodermi: Afklaring af ætiologisk årsag er vigtig, da kun nogle subtyper har effekt af retinoider (Bodemer et al 2020)(18).
5. Primært lymfødeme: Genetisk diagnose vigtig i monitorering af patienter med mutationer i GATA2, da disse har øget risiko for udvikling af akut myeloid leukæmi (Ostergaard et al. 2011) (19) Genetisk diagnose kan ydermere hjælpe til mere specifik behandling patienter med PIK3CA overgrowth spectrum (Venot et al. 2018) (20).
6. Udiagnostiseret, alvorlig, mistænkt genetisk hudlidelse: Hvis der opnås en diagnose, kan der muligvis gives specifik behandling. Hvis der ikke findes en diagnose, er der ingen behandlinger til rådighed.

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi) fx ved at:

For alle genodermatoser er en præcis genetisk diagnose meget vigtig for patienten, familien og sundhedsvæsenet. Det giver viden om prognose, eventuelle associerede sygdomme og mulighed for behandling af associerede sygdomme eller iværksættelse af screeningsprogrammer.

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose

- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre praksis for patientgruppen**

(Indsæt referencer)

Det giver bedre genetisk rådgivning med mulighed for risikovurdering ved efterfølgende graviditeter, prædiktiv gentest af raske familiemedlemmer og prænatal diagnostik (herunder præimplantationsgenetisk testning, PGT).

Det kan give patienten mulighed for skræddersyet behandling (personlig medicin) eller mulighed for at indgå i forskning og kliniske forsøg.

Det kan også give patienten øget livskvalitet at have en diagnose.

Helgenomsekventering, indført på landsplan og i landsdækkende samarbejde, vil også sikre et ensartet udredningstilbud og vil dermed give væsentlig værdi for alle danske patienter.

For de patienter, der i dag lever med en klinisk diagnose uden genetisk afklaring, og dem der lever med sygdom uden tilbud om genetisk udredning vil adgang til helgenomsekventering bidrage væsentligt til diagnostikken og øge sandsynligheden for en molekylærgenetisk verificeret diagnose.

1. Iktyosis: Specifik sygdomsgivende variant kan have betydning for behandlingsvalg. For undergruppen keratinopatisk iktyosis, tyder det på at genotypen er betydende for behandlingsresponsen på retinoid (Vahlquist et al. 2018) (21)
2. Epidermolysis bullosa: For svært syge nyfødte kan en sikker genetisk diagnose inklusive specifikke sygdomsgivende variant være afgørende for behandlingsvalg. Visse former for epidermolysis bullosa med svær livstruende sygdom ved fødslen, bedres efterfølgende betydeligt, mens andre former forværres (Lalor et al. 2019) (22).
3. Ektodermal dysplasi: Ved hypohidrotisk ektodermal dysplasi er der mulighed for præ- eller neonatal behandling med rekombinant ektodysplasin A, der medfører væsentlig forbedring af fænotypen postnalt (Holm Schneider et al 2018)(17). Ved præcis og tidlig diagnose af hypohidrotisk ektodermal dysplasi kan risiko for neonatal hypertermi nedsættes og morbiditet og mortalitet reduceres. Herudover kan tidlig behandling ved odontologisk videntcenter iværksættes. Komorbiditet som atopisk dermatitis og tør hud samt høfeber og astma kan behandles.
4. Palmoplantar keratodermi: En sikker diagnose inklusive specifikke sygdomsgivende variant kan afklare om der er øget cancer risiko eller risiko for anden betydende sygdom. Det er væsentligt at kunne tilbyde deltagelse i screeningsprogram. Det vil også være væsentligt for patienter at få afklaring om, at der

ikke er øget cancerrisiko hvilket vil give øget livskvalitet. Eksempelvis er der øget cancerrisiko ved RHBDF-mutationer (Ellis et al. 2015)(23). Der vil for gruppen af patienter med sygdomsforklarende mutationer i f.eks. DSP-genet være associeret risiko for alvorlig hjertesygdom (kardiomyopati/arytmi). Det vil være livsforlængende med tidlig diagnostik og mulighed for behandling, pacemaker eller hjertetransplantation.

5. Lymfødem: Tidligere og hurtigere diagnose vil give bedre behandling og resultat. Den nødvendige kompressionsbehandling har bedre effekt jo tidligere den påbegyndes og man mindsker samtidig risikoen for udvikling af irreversible forandringer i bindevævet.
6. Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse: En diagnose er altafgørende for prognose, behandlingsmuligheder, mulighed for familieudredning og genetisk rådgivning.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?
- Hvorfra skal data hentes? Finnes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.
- Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?

Det anbefales, at der etableres en national database over udførte WGS analyser for svære arvelige hudsygdomme på de enkelte indikationer.

Det anbefales, at følge om WGS medfører en specifik diagnose for tilstanden. Da der er tale om en stor gruppe af sjældne sygdomme, der ikke alle har en specifik diagnosekode, så kan disse oplysninger kun tilgås via en journalaudit.

Endvidere anbefales, at følge om WGS medfører et specifikt behandlings-, opfølgings-, eller rådgivningstilbud. For en del af sygdommene er genetisk baserede behandlinger under udvikling men er ikke aktuelt klinisk tilgængelige. Det anbefales derfor, at der etableres mulighed for at overvåge om WGS medfører fremtidige behandlingstilbud, eksempelvis i form af deltagelse i forskningsprojekter.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.

Der tilbydes aktuelt ikke helgenomsekventering til alle de beskrevne indikationer.

Der tilbydes aktuelt helgenomsekventeringer på Rigshospitalet til akut syge børn.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?	Som led i forskningsprojekt på OUH, søges i øjeblikket tilladelse til at tilbyde helgenomsekventering på patienter med palmoplantar keratodermi.
Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.	Der kendes ikke i dag i udlandet steder, hvor der systematisk foretages helgenomsekventeringer på de beskrevne indikationer.
Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?	

Referencer:

1. Mazereeuw-Hautier J, Hernandez-Martin A, O'Toole EA, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):484-95.
2. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol.* 2019;180(2):272-81.
3. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):78.
4. Wright JT, Fete M, Schneider H, Zinser M, Koster MI, Clarke AJ, et al. Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):442-7.
5. Thomas BR, O'Toole EA. Diagnosis and Management of Inherited Palmoplantar Keratodermas. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00094.
6. Brouillard P, Witte MH, Erickson RP, Damstra RJ, Becker C, Quere I, et al. Primary lymphoedema. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):77.
7. Askin O, Engin B, Gencebay G, Tuzun Y. A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. *Clin Dermatol.* 2020;38(4):399-407.
8. Sitek JC, Kulseth MA, Rypdal KB, Skodje T, Sheng Y, Retterstol L. Whole-exome sequencing for diagnosis of hereditary ichthyosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):1022-7.
9. Harjama L, Karvonen V, Kettunen K, Elomaa O, Einarsdottir E, Heikkila H, et al. Hereditary palmoplantar keratoderma - phenotypes and mutations in 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1874-80.
10. Gordon K, Varney R, Keeley V, Riches K, Jeffery S, Van Zanten M, et al. Update and audit of the St George's classification algorithm of primary lymphatic anomalies: a clinical and molecular approach to diagnosis. *J Med Genet.* 2020;57(10):653-9.
11. Silverberg N. Emerging therapies in genodermatoses. *Clin Dermatol.* 2020;38(4):462-6.
12. De Rosa L, Latella MC, Secone Seconetti A, Cattelani C, Bauer JW, Bondanza S, et al. Toward Combined Cell and Gene Therapy for Genodermatoses. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(5).
13. Alexopoulos A, Kakourou T. CHILD Syndrome: Successful Treatment of Skin Lesions with Topical Simvastatin/Cholesterol Ointment--A Case Report. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(4):e145-7.

14. Paller AS. Pathogenesis-Based Therapy With Repurposed Biologics for Monogenic Inflammatory Skin Disorders. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):839-41.
15. Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551(7680):327-32.
16. Subramaniam KS, Antoniou MN, McGrath JA, Lwin SM. The potential of gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):609-19.
17. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Korber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1604-10.
18. Bodemer C, Steijlen P, Mazereeuw-Hautier J, O'Toole EA. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):393-400.
19. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet.* 2011;43(10):929-31.
20. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* 2018;558(7711):540-6.
21. Vahlquist A, Fischer J, Torma H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):51-66.
22. Lalor L, Titeux M, Palisson F, Fuentes I, Yubero MJ, Tasanen K, et al. Epidermolysis bullosa simplex-generalized severe type due to keratin 5 p.Glu477Lys mutation: Genotype-phenotype correlation and in silico modeling analysis. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):132-8.
23. Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kelsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:126.



**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