

Udredning af arveligt betingede øjensygdomme

Holdningspapiret er udarbejdet i 2020 af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Oftalmologisk Selskab og Dansk Selskab for medicinsk Genetik

Arbejdsgruppens medlemmer

Mette Bertelsen, klinisk genetiker, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

Tue Diemer, klinisk genetiker, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Line Kessel, øjenlæge, Øjenklinikken, Rigshospitalet

Dorte Ancher Larsen, øjenlæge, Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Laura Roos, klinisk genetiker, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

Lotte Welinder, øjenlæge, Øjenafdelingen, Aalborg Universitetshospital

Formål

Formålet med dette holdningspapir er at skabe en fælles referenceramme for forløb og indhold i udredning af arvelige øjensygdomme med særlig fokus på at identificere de grupper, der kan tilbydes behandling nu og i fremtiden.

Kommissorium

Arvelige øjensygdomme består af en lang række forskellige sygdomsgrupper. Særligt de retinale sygdomme er fokus for intens forskningsindsats i disse år for at udvikle nye genetisk baserede terapier og det er derfor de retinale sygdomme, der er fokusområdet for dette holdningspapir.

Luxturna genterapi (Voretigene neparvovec) anbefales af medicinerådet som standardbehandling af patienter med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi.

Udover kommercielt tilgængelig genterapi målrettet RPE65, er en lang række andre genterapier og genetisk baserede terapiformer nået langt i klinisk afprøvning. Genetisk baserede terapier må således antages at spille en stigende rolle i behandlingen af patienter med arvelige øjensygdomme i fremtiden og dermed øges nødvendigheden af genetisk udredning. Der er derfor behov for et ensrettet tilbud til patienterne uanset hvor i landet, de bor.

Holdningspapiret kan fungere som "anerkendt faglig standard" på området, og har tilslutning fra de forskellige faggrupper inden for de relevante specialer.

Introduktion

Arvelige, retinale sygdomme viser sig ofte tidligt i livet. Det danske synsregister indeholder oplysninger om alle børn og unge (<18 år) med et betydeligt synshandicap eller progressive øjenlidelser. I 2018 var 222 børn og unge registreret med en retinal dystrofi svarende til 12% af alle børn/unge med synshandicap (Horan, 2019), heraf har >40% et syndrom, dvs. en sygdom der ikke kun rammer øjnene (Bertelsen *et al.*, 2013). I alt anslås 1600 personer at have en

generaliseret retinal dystrofi i Danmark (Bertelsen *et al.*, 2014). Denne sygdomsgruppe er oftest forbundet med et betydeligt synshandicap og har således en stor indflydelse på de ramtes livsvalg og livsmuligheder.

Retinal dystrofi er genetisk heterogent. I øjeblikket kender man >200 gener, der er forbundet med udvikling af nethindesygdhed. Der er et stort overlap mellem genotype og fænotype, dvs. man som regel ikke ud fra de kliniske træk alene kan forudsige hvilket eller hvilke gener, der er ansvarlige for sygdommen. Undersøgelse med genpaneler indeholdende en større gruppe gener med forbindelse til nethindesygdhed har vist sig at have et højt diagnostisk udbytte på 40-60% (Jespersgaard *et al.*, 2019).

Genetisk baserede terapier tegner sig i øjeblikket som den mest lovende behandlingsmulighed i fremtiden for denne gruppe patienter, og eftersom genetikken danner grundstenen for behandlingen, er det væsentligt at genetisk udredning er tilgængelig på samme niveau som anden klinisk udredning. Den genetiske udredning er endvidere afgørende for den genetiske rådgivning af familierne, herunder forståelse for arvegang og klinisk spektrum, som endvidere muliggør en relevant klinisk opfølgning af patienter med risiko for systemisk involvering.

Klinisk udredning

Hos patienter hvor man mistænker arveligt betinget nethindesygdhed indgår nedenstående elementer som væsentlige led i udredningen. For alle undersøgelser gælder det, at de må tilrettes patientens alder og formåen, samt den tentative diagnose.

- Familieanamnese, herunder øvrige afficerede familiemedlemmer.
- Anamnese: herunder uddybning af den oplevede synsdysfunktion, f.eks. orienteringsproblemer, natteblindhed, dagsblindhed, fotofobi eller farvesynsforstyrrelser. Symptomer fra andre organsystemer, herunder eksempelvis malabsorption, medfødte misdannelser eller kendte sygdomme.
- Funktionelle undersøgelser: herunder måling og kvantificering af synsfunktionen ved synsmåling (visus), synsfeltsundersøgelse, farvesynsundersøgelse samt relevant elektrofysiologisk udredning.
 - o Elektrofysiologisk udredning: det anbefales at alle patienter tilbydes udredning med full-field ERG efter ISCEV standard, samt suppleret med målrettede protokoller, f.eks. s-cone ved mistanke om enhanced s-cone, eller pattern ERG ved mistanke om makulær dysfunktion.
- Strukturelle undersøgelser: herunder objektiv undersøgelse med spaltelampe og funduskopi, billeddannende undersøgelse eksempelvis fundusfotografering med og uden autofluorescens, optisk kohærens tomografi (OCT) med analyse af de retinale lag. Hos nogle patienter kan der være behov for afbildning af nethindens kargebet ved eksempelvis fluoresceinangiografi eller angio-OCT.

I nogle patientforløb kan der være behov for inddragelse af andre specialer, eksempelvis neuropædiatrisk eller almen pædiatrisk vurdering hos børn med markant synsnedsættelse fra tidligt i livet eller undersøgelse af andre organsystemer, eksempelvis MR-scanning af cerebrum eller ultralydsscanning af nyrer.

Genetisk udredning

Alle patienter mistænkt for arveligt betinget nethindesygdom bør tilbydes genetisk udredning med enten et større genpanel, indeholdende typisk >100 gener, herunder som minimum RPE65 og evt. øvrige gener, der i fremtiden viser sig at have en forbindelse med et gen-specifikt behandlingstilbud. Udredningen kan også foregå ved mere omfattende analyse som trio exomsekventering eller genomsekventering, der især er relevant ved syndromale tilfælde. Genetisk udredning bør kun iværksættes af afdelinger som indgår i MDT samarbejder om patientgruppen. Den rekvirerende læge/afdeling vil være ansvarlig for, at der foreligger skriftligt informeret samtykke til undersøgelsen, og der bør tages stilling til om NGC samtykke (Nationalt Genom Center) er påkrævet afhængig af analysemetode.

I mange tilfælde vil det være relevant at inddrage en klinisk genetisk afdeling allerede i forbindelse med at den genetiske udredning iværksættes. Det kan være i tilfælde af, at patienten/forældrene har behov for en grundig forudgående samtale, inden de beslutter sig for genetisk udredning, ved kompliceret familieanamnese, ved syndromale tilfælde, eller hvis familiemedlemmer planlægger graviditet og har ønske om at undgå sygdommen hos barnet. I alle tilfælde, hvor der påvises sygdomsdisponerende genetiske ændringer, bør familien tilbydes genetisk rådgivning på en klinisk genetisk afdeling. Henvisning til en genetisk afdeling kan også være relevant i nogle tilfælde ved fund af usikker betydning. I mange tilfælde vil det være relevant at drøfte forløbet på en tværfaglig MDT (med øjenlæger, genetikere og evt. molekylærbiolog), herunder især ved komplicerede kliniske og/eller genetiske fund.

Ved fund af varianter af ukendt betydning (VUS) bør disse som udgangspunkt ikke anvendes klinisk, herunder hverken til familieudredning, prænatal diagnostik eller behandling. Ved mistanke om muligt klinisk betydende VUS'er, hvor opklassificering f.eks. vil kunne medføre et behandlingstilbud, bør der så vidt muligt arbejdes videre med annoteringen. Herunder ved segregationsanalyser i familien, hvor det er muligt og eventuelt ved funktionelle analyser. Endvidere bør disse tilfælde drøftes på tværfaglig MDT.

Registrering af genetiske fund

Det anbefales at den kliniske diagnose og resultatet af den genetiske udredning registreres i Dansk Familiearkiv for Arvelige Øjensygdomme (DFAØ), der er et godkendt behandlingsregister oprettet i 1981 med det formål at skabe et nationalt overblik over patienter med arvelige øjensygdomme. Den svargivende læge kan henvise ved at sende oplysninger om de genetiske fund til Familiearkivet på Kennedy Centret, som er ansvarlige for, at de modtagne oplysninger bliver registreret. DFAØ kan desuden være behjælpelig med familieoplysninger i familier med kendt arvelig øjensygdom, herunder kendte påviste genetiske forandringer, hvilket kan afkorte og reducere udgifterne til udredning. DFAØ kan kontaktes med sikker digitalpost, der kan tilgås via link på hjemmesiden: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/hovedorto/oejenklinikken/for-fagfolk/familiearkivet/Documents/infolder-familiearkiv-oejensygdomme-sep-2019.pdf>

Konklusion

Arveligt betingede nethindesygdomme debuterer ofte tidligt i livet og er en hyppig årsag til synshandicap blandt børn og unge. I takt med at genetisk baserede terapier bliver tilgængelige er det nødvendigt, at genetisk udredning indtænkes på lige fod med øvrig klinisk udredning af patienter med mistænkt arvelig nethindesygdom. Det anbefales, at der er tæt samarbejde mellem øjenlæger og kliniske genetikere, så klinikken og genetikken tolkes i sammenhæng.

Referencer

- Bertelsen, M., Jensen, H., Bregnhøj, J. F. & Rosenberg, T. (2014). Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic epidemiology* **21**, 217-223.
- Bertelsen, M., Jensen, H., Larsen, M., Lorenz, B., Preising, M. N. & Rosenberg, T. (2013). Prevalence and diagnostic spectrum of generalized retinal dystrophy in Danish children. *Ophthalmic epidemiology* **20**, 164-169.
- Horan, Y. K., K-M.; Jensen, H. (2019).
- Jespersgaard, C., Fang, M., Bertelsen, M., Dang, X., Jensen, H., Chen, Y., Bech, N., Dai, L., Rosenberg, T., Zhang, J., Møller, L. B., Tümer, Z., Brøndum-Nielsen, K. & Grønskov, K. (2019). Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Sci Rep* **9**, 1219.