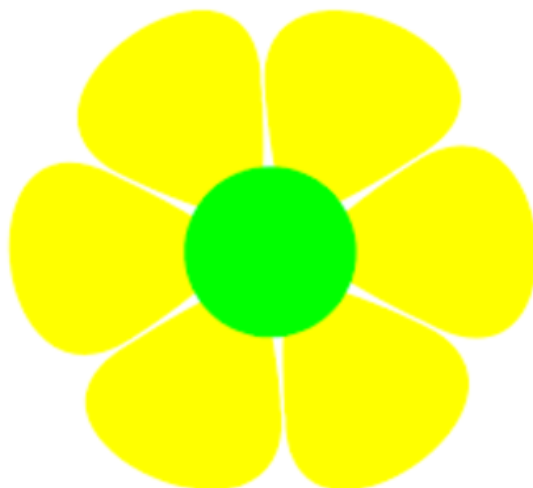


Kvalitetsdatabase for sjældne medfødte arvelige sygdomme



RAREDIS ÅRSRAPPORT

2018

**Årsrapport til Sundhedsdatastyrelsen og Databasernes
Fællessekretariat
Januar 2019**

Indholdsfortegnelse

0. Rapportens definitioner	3
1. Introduktion	3
2. Generelle oplysninger	8
Faste deltagere i 2018	9
3. Diagnoser og prævalens	9
4. Databasens resultater m.v.	15
4.1. Forskningsprojekter.	15
4.2. Awareness-aktiviteter	22
4.3. Foredrag og posters vedrørende RAREDIS	24
4.4 Publikationsliste	24
5. IT-løsning	26
6. Konklusioner og visioner	26
7. Appendiks	27
7.1. ICD10 diagnoser klassificeret på hoveddiagnoser	27
7.2. Eksempler fra løsningen	36

0. Rapportens definitioner

Emne	Definitioner
Orphanet	Klassifikationssystem og informationsportal for sjældne sygdomme https://www.orpha.net
OMIM	Klassifikationssystem som omfatter både sygdomme og molekylær genetiske diagnoser https://www.omim.org
SSIEM	Klassifikationssystem og informationsportal for medfødte stofskiftesygdomme http://www.ssiem.org/home/welcome.asp
ICD10	ICD10 er den mest anvendte klassifikation af sygdomme
Genodermatose	Database støttet af Dansk Dermatologisk Selskab indenfor sjældne arvelige dermatologiske diagnoser
EDS	Ehlers-Danlos syndrom
KFT	Kraniofaciale patienter
MF	Marfan syndrom.
NF	Neurofibromatosis von Recklinghausen
OI	Osteogenesis Imperfecta
PWS	Prader-Willi syndrom
Andet	Omfatter andre sjældne diagnoser, der ikke er omfattet af ovenstående
RH	Rigshospitalet
AU	Aarhus Universitetshospital
OU	Odense Universitetshospital

1. Introduktion

Hermed præsenteres årsrapporten vedrørende databasen RAREDIS, der omhandler danske patienter med sjældne sygdomme, som følges, behandles og registreres ved de to landsdækkende centre, ved hhv. Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet (CSS RH) og Center for Sjældne Sygdomme, Aarhus

Universitetshospital (CSS AU) samt på de to Odontologiske Videnscentre lokaliseret samme sted. I 2017 er registrering af data fra de klinisk genetiske afdelinger i Odense og Aalborg blevet initieret, og repræsentanter fra samtlige afdelinger deltager i RAREDIS styregruppe. Endvidere er styregruppen blevet udvidet med repræsentant fra patientforeningen "Sjældne Diagnoser" samt en repræsentant fra Kommunernes Landsforening (afventer specifikt udpegning)

RAREDIS er en database for sjældne genetiske og ofte medfødte sygdomme, der er udviklet på baggrund af anbefalingerne i Sundhedsstyrelsens redegørelse fra 2001, samt Strategi for Sjældne Sygdomme, (2018) og med støtte fra Nordisk Råd. RAREDIS har været fungerende siden 2007 ved de to Centre for Sjældne Sygdomme i Danmark. RAREDIS er forankret i Rigshospitalet i København. Sundhedsstyrelsen har, i den publicerede "Nationale Handlingsplan for Sjældne Sygdomme" (juni 2014), og i den nylige "Revision af Strategien for Sjældne Sygdomme" fra oktober 2018 anbefalet, at RAREDIS videreudbygges og støttes økonomisk - og RAREDIS har fra 2016 modtaget økonomisk støtte fra Region H. I 2018 blev RAREDIS bevilget en RKKP-ydelse for perioden 2019-2020.

De to centre for sjældne sygdomme er oprettet på anbefaling af Sundhedsstyrelsen som et tilbud til personer med sjældne, medfødte og svære handicap med multiorgan involvering, som har behov for en velkoordineret multidisciplinær og ofte tværfaglig indsats i sygehusvæsenet over en årrække. De diagnosegrupper, der følges på centrene, dækker langt fra alle sjældne, genetiske sygdomme; således er bl.a. sjældne, arvelige gigt-, lunge- eller cancersygdomme ikke omfattet, da disse sjældne sygdomme overvejende manifesterer sig mono-symptomatisk, og kontrol, behandling og registrering sker derfor mest hensigtsmæssigt på relevant specialafdeling.

RAREDIS udfylder imidlertid et behov for registrering af sjældne og ultra-sjældne patienter med de mest komplekse og multifacetterede manifestationer, som ikke tidligere er blevet registreret systematisk, og som i vidtgående omfang mangler specifik ICD10 diagnosekodning.

Registreringen af patienterne med en korrekt diagnose er en specialistopgave for centrene, og RAREDIS er specifikt tilrettet således, at selv ultra-sjældne diagnoser kan registreres specifikt i et diagnosesystem, der er søgbart, når data skal trækkes ud.

Der er blandt andet tale om fakomatøse sygdomme, skeletale sygdomme ledsaget af dværgvækst, sjældne bindevævs- og knoglesygdomme, retarderingssyndromer, syndromer ledsaget af dysmorfi, kraniofaciale

misdannelse og neurodegenerative sygdomme. Kvaliteten af data er god, idet den diagnostiske sikkerhed er høj, da diagnoserne er stillet af ekspertlæger i sjældne centre.

Databasens formål er at danne grundlag for forbedring af behandlingskvalitet ved at følge udviklingen i behandlingen over tid for patienter med sjældne diagnoser herunder også sjældne arvelige tandsygdomme.

Da diagnoserne er sjældne og ultra-sjældne og patienterne diagnosticeres geografisk spredt, er det databasens formål at fremme samarbejdet mellem de danske afdelinger - og for visse sygdomme - de nordiske centre (hospitaller), for derved at sikre et tilstrækkeligt datagrundlag til brug for udvikling af behandling, benchmarking, best practice og kvalitet.

I databasen registreres patienter, den sjældne diagnose og relevante kliniske data, hvilket giver mulighed for samarbejde og forskning på tværs af Danmark.

Med udgangspunkt i RAREDIS som fælles national database faciliteres fælles forskningsprojekter og brug af behandlingsprotokoller. Dette er konkretiseret f.eks. i fælles norsk/dansk behandlingsprotokol og monitorering af bisfosfonat behandling til svære tilfælde af osteogenesis imperfecta. Kliniske og behandlingsdata registreres fortløbende i RAREDIS med det formål at kunne følge effekten af behandlingen for såvel den individuelle patient som for kohorten som helhed. Det bidrager til at sikre kvalitet herunder "best practise" i patientbehandlingen.

Med udgangspunkt i RAREDIS som fælles national database faciliteres dansk implementering af internationalt anbefalede kodesæt, jf. eksempelvis dette initiativ i EU-regi:

<https://ec.europa.eu/jrc/en/news/pooling-data-combat-rare-diseases>

Patientforeningerne har traditionelt stor indflydelse på organiseringen af behandlingen for de sjældne sygdomme. Gennem RAREDIS' hjemmeside er det muligt at orientere om igangværende forskningsprojekter, og hvis der igangsættes projekter vedr. specifikke sjældne diagnose, er det muligt via RAREDIS at finde patienter, der kan tilbydes at indgå i sådanne projekter. Hvis det ønskes, kan RAREDIS udvides således, at den enkelte patient kan se og opdatere egne helbredsdata.

Databasen er kun nordisk i den forstand, at der er et nordisk samarbejde på området. Der deles ikke

data på tværs af landene, og de danske data indsamles og bearbejdes uafhængigt af de øvrige nordiske lande. Der udarbejdes en separat dansk årsrapport.

Sammenfattende er RAREDIS formål:

- at systematisk registrere patienter med sjældne og ultra-sjældne genetiske sygdomme i et enstrenget, enkelt og let søgbart system, og dermed tilvejebringe overblik over prævalens og incidens
- at danne grundlag for forbedring af behandlingskvalitet ved at følge udviklingen i behandlingen og sygdommens udvikling over tid for patienter med sjældne diagnoser herunder også sjældne arvelige tandsygdomme
- at sikre korrekt og rettidig kontrol og opfølgning af f.eks. cancer disponerende sjældne sygdomme
- at facilitere forskningsprojekter, herunder ph.d.-projekter, indenfor sjældne genetiske sygdomme, der følges på centrene
- at registrere i fælles nationale/nordiske/europæiske behandlingsprotokoller for derigennem at opnå stort patientantal og evidensbaseret viden om behandlingseffekt
- at monitorere tidsrummet fra 1. henvisning til diagnosen bekræftes
- at styrke samarbejdet med patientforeningerne gennem information om projekter og dermed bedre mulighed for rekruttering af patienter, f.eks. i forbindelse med afprøvning af ny medicinsk behandling

RAREDIS blev introduceret i 2006 og blev i 2007 godkendt som kvalitetsdatabase af Sundhedsstyrelsen.

Godkendelsen blev bekræftet i februar 2014 samt senest i september 2017. Sundhedsstyrelsens godkendelse indebærer, at indberetninger, som er personhenførbare, kan ske uden samtykke fra patienten.

Rapporten omfatter patienter, som er registreret i de to centre siden databasens start i 2006 frem til den 31. december 2018.

I 2018 blev RAREDIS bevilget et betinget tilsagn om RRPK-ydelse for perioden 2019-2020. Betingelsen er at styregruppen senest i 2019 udvides med et medlem der repræsenterer kommunerne.

Ydelsen er en såkaldt minimumsydelse der vedr. klinisk koordination og datamanagement.

Formålet med nærværende rapport:

- At offentliggøre antallet af registrerede patienter for de af databasen omfattede diagnoser
- At præsentere databasens resultater ved kvalitetsudviklingsprojekter og forskningsprojekter igangsat med udgangspunkt i databasens grundregistrering af patienterne
- At introducere nye måder at opgøre diagnoser baseret på Orphanet, OMIM og SSIEM
- At give indblik i særlige awareness-aktiviteter som skal fremme hurtigere diagnose afklaring bl.a. gennem hurtigere henvisning.

Kodesystemer for RAREDIS

Orphanet kodning (www.orpha.net) forventes fremadrettet at være standard diagnostisk registreringssystem for RAREDIS, idet dette kodesystem er meget finmasket og indeholder stort set alle sjældne diagnoser.

Hvis relevant ift. specificering af genetisk bestemt diagnose, benyttes OMIM kodning.

For metaboliske sygdomme benyttes SSIEM kodning som er udviklet af Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (<http://www.ssiem.org/home/welcome.asp>).

RAREDIS dataindsamling har været genstand for stor interesse i de faglige miljøer. Der er fremlagt data ved nationale og internationale møder for specialister og patientforeninger. Også Sundhedsstyrelsen, de Klinisk Genetiske afdelinger i Danmark og patientforeningerne, samt de Odontologiske Videnscentre samt medierne har vist interesse for databasen og dens potentiale.

I 2016 er der etableret et formaliseret samarbejde med Klinisk Genetisk afd., Aalborg Universitetshospital, Klinisk Genetisk afd., Odense Universitetshospital samt de to Odontologiske Videnscentre på Aarhus Universitetshospital samt på Rigshospitalet. Nævnte centre vil fremadrettet registrere sjældne patienter med diagnoser og personoplysninger. For det dermatologiske område er - med selvstændig styregruppe - etableret Genodermatose database som har været pilotdrift i 2018 og udrulles fuldt i 1. kvartal 2019.

RAREDIS afholder et årligt møde med deltagelse af repræsentanter fra hvert af de deltagende centre, hvor nye forskningsprojekter og videreudvikling af RAREDIS diskuteres. Der er været en høj grad af kontinuitet i fremmødet hos medlemmerne med deltagelse af læger og tandlæger.

RAREDIS har etableret en styregruppe med repræsentanter fra hvert af de deltagende centre (se

nedenfor).

Årsrapporten er udarbejdet af overlæge Hanne Hove, Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet. Talgrundlaget i Årsrapporten er tilvejebragt af Henrik Holm Kjær og Niels Steen Krogh, begge fra ZiteLab ApS.

2. Generelle oplysninger

Databasen tegnes af styregruppen, som består af følgende personer:

- Hanne Hove, overlæge, leder af styregruppen, Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet
- Trine Bjørg Hammer, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- Birgitte Diness, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- Eva Fejerskov Lauridsen, Odontologisk Videnscenter, Rigshospitalet
- Mette Møller Handrup, Center for Sjældne Sygdomme, Aarhus Universitetshospital
- Irene Kibæk Nielsen, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Christina Fagerberg, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Hans Gjørup, Odontologisk Videnscenter, Aarhus Universitetshospital
- Liselotte Wesley Andersen, patientorganisationen "Sjældne Diagnoser"
- Kommunernes Landsforening, udpegning mangler

Efter behov inddrages eksterne eksperter ved vurdering af forskningsprojekter.

RAREDIS er geografisk placeret i Center for Sjældne Sygdomme på Rigshospitalet.

Nordisk Ministerråd har finansieret RAREDIS med et tilskud for 2007/2008 på DKK 500.000 samt endnu et tilskud for 2009/2010 på DKK 300.000. Fra 2012-2016 er RAREDIS finansieret af Norske

Helsedirektoratet samt af midler fra mindre forskningsprojekter. Fra 2016 og frem er RAREDIS finansieret af et årligt tilskud fra Region H via Juliane Marie Centret på DKK 50.000 samt bidrag fra de deltagende centre. Der er ikke modtaget økonomisk tilskud fra sponsorer. I 2018 blev RAREDIS bevilget RRPK-ydelse for perioden 2019-2020 til assistance med bl.a. dataudtræk. Ydelsen er en såkaldt minimumsydelse til klinisk koordination og datamanagement.

RAREDIS er anmeldt til og godkendt af Datatilsynet (Journalnummer 2006-54-2086). Databasen har sin egen hjemmeside (www.raredis.eu), hvorfra denne årsrapport kan downloades.

I årsrapporten opgøres de registrerede sjældne diagnoser som antal patienter fordelt på de to centre

samt Odense Universitetshospital. Siden 2007 er der registreret patienter med udvalgte sjældne, genetiske sygdomme f.eks. Prader-Willi syndrom, Ehlers-Danlos syndrom, Marfan syndrom og kraniofaciale misdannelser (f.eks. Apert og Crouzon syndrom), men også mange andre sjældne sygdomme. I materialet indgår opgørelser fra hele landet på baggrund af data registreret i hele databasens levetid frem til og med den 31. december 2018.

Faste deltagere i 2018

- Hanne Hove, overlæge, Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet
- Liselotte Wesley Andersen, patientorganisationen "Sjældne Diagnoser"
- Eva Fejerskov Lauridsen, Odontologisk Videnscenter, Rigshospitalet, Københavns Universitet
- Irene Kibæk Nielsen, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Christina Fagerberg, Klinisk Genetisk afd., Odense Universitetshospital
- Mette Møller Handrup, Center for Sjældne Sygdomme, Aarhus Universitetshospital
- Christina Fagerberg, Klinisk Genetisk afd., Odense Universitetshospital
- Hans Gjørup, Odontologisk Videnscenter, Aarhus Universitetshospital
- Trine Hammer, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- Birgitte Diness, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

3. Diagnoser og prævalens

RAREDIS har langtfra kendskab til alle sjældne patienter, idet det som tidligere angivet kun er den mest komplekse og multifacetterede fraktion af de sjældne patienter der følges og registreres i centrene på Rigshospitalet og i Aarhus samt på Klinisk Genetisk Afdeling i Odense. Der anslås at være 800 sjældne komplicerede sygdomme, herfra vil kun en fraktion af de anslåede mellem 40.000-50.000 mennesker der lider af en sjælden sygdom have behov for opfølgning og koordineret indsats på centrene.

Tallene i dette afsnit omhandler alene registreringer fra patienterne, der følges i de tre steder der har foretaget registrering i RAREDIS frem til udgangen af 2018.

Der er på landsplan i alt registreret knap 6000 patienter med sjældne sygdomme i RAREDIS, hvilket svarer til ca. 10% af den totale anslåede antal med sjælden sygdom i Danmark.

Der varetages diagnostik og kontrol af både børn, unge og voksne. De voksnes andel (>18 år) af den samlede patientpopulation er steget og udgør ca. 1/2, og voksne >40 år udgør ca. 10 % af populationen. Andelen af ældre patienter > 60 år er beskedene (<5%).

Andelen af voksne patienter er stigende på de to centre. For definitioner af nedenstående diagnose

forkortelser m.m. se venligst afsnit 0 *Rapportens definitioner*.

Den højeste dækningsgrad findes for Prader-Willi syndrom, der er 100% og skyldes at denne patientgruppe er blevet fulgt i årevis i et fagråd med særlig opmærksomhed på incidensen.

For kraniofaciale sygdomme skønnes tilsvarende at være en høj dækningsgrad.

Endvidere vil der i de tilfælde, hvor der har pågået forskningsprojekter, være en dækningsgrad tæt på 100%, hvilket gør f.eks. sig gældende for Münke syndrom i øst-Danmark.

Tabel 1A – RAREDIS nye klassifikationssystem: Orphanet, OMIM, SSIEM, ICD-10, Phenotype

Kodesystem	RH	AU	OU	I alt
Orphanet (antal pt)	1699	69	5	1773
Orphanet (antal unikke diagnoser)	179	35	5	213
OMIM (antal pt)	1635	6	3301	4942
OMIM (antal unikke diagnoser)	171	5	722	842
SSIEM (antal pt)	1707	1	0	1708
SSIEM (antal unikke koder)	146	1	0	147
ICD-10 (antal pt)	1736	77	3423	5326
ICD-10 (antal unikke diagnoser)	77	36	60	167
Phenotype (antal pt)	0	2	0	2
Phenotype (antal unikke diagnoser)	0	2	0	2
I alt (antal pt)	1778	85	3441	5277*

* Korrigeret for ca. 30 patienter der indgår i tal fra mere end eet hospital. Øvrige tal i tabellen er uden

denne korrektion.

**Tabel 1B – RAREDIS hoveddiagnoser ICD10 Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital
(samme rubricering som i tidligere rapporter)**

Diagnosegruppe**	RH	AU	Total*
EDS	70	70	125
KFT	1016	263	1269
MF	161	152	305
NF	291	567	825
OI	125	68	190
PWS	62	96	144
UAFKLARET	70	69	134
I alt	1795	1285	2992
Andet	285	1060	1302
I alt inkl. andet	2080	2345	4294

Dækningsgraden skønnes at ligge mellem 50 og 90 % for diagnosegrupperne. For subgrupper omfattet af forskningsprojekter 80-100 %.

* Grundet patienter som er dobbelt registrerede kan totalen for diagnoser afvige fra summen af de to hospitaler.

** Omfatter dels ovenstående diagnoser og dels andre sjældne sygdomme.

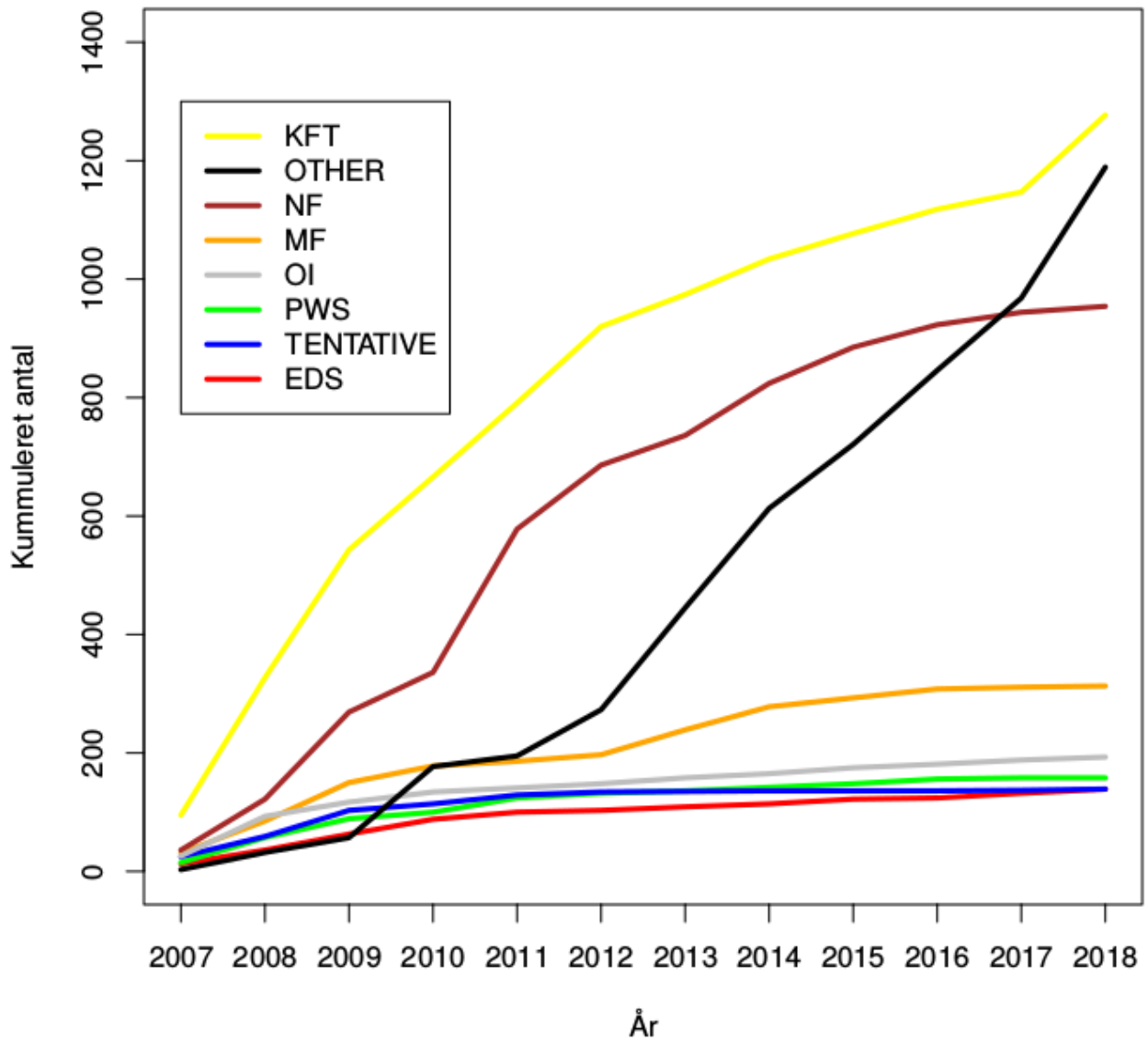
De viste data er numeriske data vedrørende specifikke sjældne sygdomme opgjort fra centrene i Aarhus Universitetshospital og på Rigshospitalet.

Kvaliteten af data, dvs. korrekt diagnosticering, er god, da registrering af data på centre og klinisk genetiske afdelinger varetages af læger på ekspertniveau.

Dataregistrering fordelt på alder er vist nedenfor.

Antal patienter fordelt på hoveddiagnoser i årene 2007-2018 (kumuleret) er angivet foruden i Figur 1.

Figur 1 - Antal patienter fordelt på hoveddiagnoser prævalens 2007-2018



Tabel 1C – Aldersfordeling på centre og Klinisk Genetisk afdeling OUH

Alders gruppe*	hospital_id	antal	Pct Hospital	Pct Total
0-7	RH	587	15	6
0-7	AU	480	20	5
0-7	OU	173	5	2
0-7		1240	13	13
8-14	RH	949	25	10
8-14	AU	639	27	7
8-14	OU	339	9	3
8-14		1927	20	20
15-17	RH	277	7	3
15-17	AU	216	9	2
15-17	OU	137	4	1
15-17		630	6	6
18-39	RH	1221	32	12
18-39	AU	700	30	7
18-39	OU	1230	34	13
18-39		3151	32	32

40-59	RH	581	15	6
40-59	AU	237	10	2
40-59	OU	1117	31	11
40-59		1935	20	20
60	RH	220	6	2
60	AU	85	4	1
60	OU	617	17	6
60		922	9	9
Total	RH	3839	100	39
Total	AU	2358	100	24
Total	OU	3614	100	37

* Alder pr 1. juni 2018. Opgørelsen omfatter også patienter, som ikke mere følges, så der er en vist overvurdering af patienter over 18 år. Opgørelsen er ikke korrigeret for patienter der er talt med på flere hospitaler.

4. Databasens resultater m.v.

4.1. Forskningsprojekter.

RAREDIS-relaterede forskningsprojekter

Afsluttede:

Angelman syndrom, ph.d.- projekt ved CSS AUH

Nordisk multicenterstudie for scaphocephali, artikel fremsendt til peer-review

Igangværende:

* Database for Genodermatoser

* Fælles nordisk ph.d.-projekt vedr. kranie- og ansigts asymmetri hos børn opereret for kraniosynostose

* Forekomsten af kraniesynostose i Danmark og Norge med fokus på genetiske faktorer (Nordsyn projekt)

* Database for neuromuskulære og sjældne neurologiske sygdomme hos børn og unge (Nemu).

Projekt vedr. Angelman syndrom:

Ansvarlig: Line Granhild Ble Mertz, læge, ph.d., Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital.

Ph.d.-afhandlingen "Angelman Syndrome in Denmark. Birth Incidence and Genotype-Phenotype Correlation" blev forsvaret i november måned 2013. Angelman syndrom (AS) er en genetisk sygdom karakteriseret ved manglende sprogudvikling, mental retardering og epilepsi. De deltagende børn var registreret i RAREDIS, der bruges som database for forskningsresultaterne. Syndromet skyldes en fejl på kromosom 15. Det kan være en deletion, en mutation eller det forhold, at man har fået begge kromosom 15 fra sin far (pUPD).

Formålet med projektet var at finde fødselsincidensen af AS i Danmark og at undersøge den genetiske baggrunds sammenhæng med vækst, spiseadfærd, autisme, mental udvikling og epilepsi.

Vi fandt 51 patienter med genetisk verificeret AS, svarende til en fødselsincidens på 1:24.580.

Vi inkluderede 42 børn med Angelman syndrom; 12 med en stor deletion, 18 med en lille deletion, 3 med atypiske deletioner, 5 med pUPD og 4 med mutation.

Vi fandt en signifikant vægtøgning efter de første to leveår hos børn med pUPD sammenlignet med normalværdier hos danske børn og børn med AS på anden genetisk baggrund.

Næsten 60% af børnene opfyldte kriterierne for autisme. Vi fandt signifikant højere kognitiv udvikling og lavere forekomst af autisme hos børn med UBE3A mutation eller pUPD sammenlignet med børn med deletion.

Epilepsi debuterede tidligere hos patienter med deletion. Et follow-up studie med follow-up tid på 12 år, omfattende 7 deletions patienter, viste ingen forskel i autistisk adfærd, men derimod en forbedring af både det impressive og det ekspressive sprog.

Nordisk multi-center studie for scaphocephali:

Ansvarlig: Sven Kreiborg, professor, dr. odont., Rigshospitalet og Tandlægeskolen, København Universitet, og Hanne Hove, overlæge dr. med., Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet.

Scaphocephali (for tidlig lukning af den sagittale sutur i kraniet) er den hyppigst forekommende ikke-syndromale kraniesynostose i de nordiske lande. Ætiologien er ikke fuldt klarlagt, men genetiske faktorer og ydre påvirkning har betydning. Tilstanden medfører ofte en betydelig afvigelse i hovedformen (dolichocephali), og neurologiske symptomer er beskrevet, formodentlig sekundært til forhøjet intrakranielt tryk. Andre studier viser, at tilstanden overvejende forårsager kosmetiske gener. Scaphocephali behandles efter fælles retningslinjer med operativ korrektion i de nordiske lande indenfor det første leveår. Rundspørge undersøgelse har imidlertid også vist, at operationsteknik og timing af operationstidspunkt varierer inden for de nordiske lande, hvor befolkningen og sygehusbehandlingen er sammenlignelig. Formålet med dette nordiske multi-center studie er således at klarlægge årsagssammenhæng for scaphocephali og best practise for behandling. Der er rekrutteret mere end 100 nordiske patienter. Databearbejdelse er tilendebragt, og er publiceret i ACPA 2015 (abstract) og J Craniofac Surg. 2017 (in preparation).

Delrapport vedrørende Odont-modulet i RAREDIS

Delrapporten udarbejdet af overtandlægerne Eva Lauridsen og Hans Gjørup, den 6. nov 2018.

Til Raredis er udviklet et særskilt modul, som muliggør registrering af oro-dentale og kraniofaciale karakteristika på patienter, der er henvist til et af de to Odontologiske Landsdels- og Videntcentre (OVIC). De to odontologiske videntcentre er placeret på henholdsvis Rigshospitalet (RH) og Aarhus Universitetshospital (AUH), og de er samarbejdspartnere for Centrene for Sjældne Sygdomme (CSS) ved samme hospitaler. Modulet er udviklet i et samarbejde mellem Zitelab, overlæge dr. med. Hanne Hove og lederne af OVIC på hhv. RH (overtandlæge, ph.d. Eva Lauridsen) og AUH (overtandlæge, ph.d. Hans Gjørup)

Målgruppen for OVIC er 1) personer med sjældne medfødte sygdomme, hvor der i tand-, mund- og kæbeområdet er nogle særlige forhold, som er direkte relateret til den sjældne sygdom, og 2) børn og unge med sjældne dentale udviklingsforstyrrelser (sjældne dentale anomalier). Derudover modtager OVIC også henvisning af patienter med omfattende, erhvervede tanddannelsesforstyrrelser, f.eks. efter tidlig medicinsk behandling af maligne lidelser (kemoterapi, strålebehandling) eller ved svær dental fluorose.

Det er beskrevet som en af opgaverne for OVIC at sikre oprettelsen af kliniske databaser med henblik på kvalitetssikring af diagnostik og tandlægelig behandling på målgruppen. Da en stor del af målgruppen for

OVIC er sammenfaldende med målgruppen for CSS, er det fundet hensigtsmæssigt at indrapportere odontologiske data i samme database som CSS, dvs. RAREDIS.

OVIC benytter Raredis diagnose modul til registrering af den enkelte patients overordnede diagnose (den sjældne medfødte sygdom eller den sjældne medfødte tandanomali). Hvis patienten allerede er oprettet i Raredis, foretages alene en opdatering af diagnosen hvis behov. Som det primære diagnosesystem anvendes Orphanet. Sekundært anvendes ICD10 kodesystemet. Det angives hvorvidt diagnosen alene er klinisk verificeret eller om den også er patologisk og/eller molekylærgenetisk verificeret.

I forbindelse med patientens konsultation i OVIC klinikken kan der i Odont-modulet v h j a VAS-skalaer registreres graden af kæbeledssymptomer og smerter i kæbemuskulatur, hypersensitivitet i tænder og patientens overordnede tilfredshed med tand- mund- og kæbeforhold. På tandniveau registreres tilstedeværelse eller fravær af tænder (agenesi, ekstraktion, afventende eruption) og eruptionsafvigelse (retention, impaktation). På individniveau registreres DFT (antal tænder med fyldning eller caries) emaljemisdannelse, parodontiets tilstand (sundt, gingivitis, parodontitis), patologi i kæbernes ossøse strukturer (cyster ol.), gabeevne, størrelsen af overbid og graden af lateralt åbent bid. På individniveau registreres type og karakter af udført behandling, og der registreres en status på antal artificielle kroner, antal implantater og antal endodontisk afficerede tænder.

OVIC ser det som sin opgave at dokumentere tand- og kæbeudviklingen hos den enkelte patient. Odontmodulet er derfor indrettet på, at der kan foretages gentagne indrapporteringer på den enkelte patient. Dette vil typisk ske hvert 2.-4. år.

OVIC på AUH har implementeret indrapportering til Raredis i den daglige klinik drift. Ny-henviste patienter med sjældne sygdomme eller sjældne dentale anomalier bliver indrapporteret. Tidligere henviste patienter bliver indrapporteret i forbindelse med opfølgingskonsultationer i OVIC klinikken. OVIC på Rigshospitalet har endnu ikke fuldt implementeret indregistreringen i det daglige arbejde. Der planlægges overførsel af data fra tidligere OVIC-database til Raredis omfattende generel patientinformation og diagnose.

Database for Genodermatoser:

Ansvarlig: Uffe Koppelhus, Klinisk lektor, afdelingslæge, cand.scient., ph.d., Dermatologisk Afd., Aarhus Universitetshospital

Gruppen af genodermatoser er svær definatorisk at afgrænse, men kan defineres som en medført hudsygdom med klar arvegang. Der er flere tilgængelige tentative opgørelser over de sygdomme og

syndromer, der kan klassificeres som genodermatoser. Det drejer sig i øjeblikket om 250-600 navngivne tilstande alt efter, hvordan definitionen tolkes og diagnoserne underopdeles. Uanset hvilken klassifikation der vælges, omfatter begrebet genodermatoser et bredt spektrum af tilstande fra relative almindelige og milde tilstande som ichtyosis vulgaris over eksempelvis Neurofibromatose type 1 og morbus Darier til de mere sjældne og meget alvorlige sygdomme såsom Epidermolysis Bullosa af dystrofisk type. De fleste genodermatoser kan, i varierende grad, frembyde overordentlig store gener for patienterne, og de nuværende behandlingstilbud er få og mange gange helt insufficiante. En forudsætning for at akkumulere større erfaring både med hensyn til udredning og behandling af de mest sjældne genodermatoser er, at vi får et større overblik over prævalensen af sygdommene og derved får mulighed for systematisk at indhente erfaringer med de forskellige behandlingstilbud. Derudover vil afprøvning af nye protokoller samt basalforskning i specifikke, men sjældne, genodermatoser kræve, at patienterne let kan identificeres og lokaliseres på landsplan, ellers bliver patientgrundlaget for småt. På denne baggrund startede vi i 2014 oprettelsen af "Dansk Database for Genodermatoser", som en særskilt del (særligt modul) af RAREDIS. "Dansk Database for Genodermatoser" oprettes som en forskningsdatabase i et samarbejde mellem alle landets dermatologiske afdelinger samt udvalgte klinisk genetiske afdelinger. Der er søgt og opnået forskellige eksterne bevillinger til projektet, hvilket har muliggjort etablering af det nye modul i RAREDIS. Funktionsbeskrivelsen for det nye modul omfatter bl.a. integration af OMIM diagnosenumre i databasen samt direkte opslag til OMIM databasen. På denne baggrund er vi ved at skabe en ny og unik database med relevant klinisk og paraklinisk (herunder molekylær genetisk) information, som er en forudsætning for systematisk indhentelse og udbredelse af ny diagnostisk samt klinisk og terapeutisk viden inden for genodermatoser i Danmark.

Forskellige epidemiologiske studier er allerede udført eller er under planlægning og vil medføre data indhentelse til databasen. Det er planen, at initiativtagerne til denne database på lidt længere sigt vil etablere et nationalt center for genodermatoser. Desuden vil vi på et lidt senere tidspunkt udveksle erfaringer med lignende databaser i udlandet, i første omgang de andre nordiske lande. Både databasen, og siden hen centret, vil naturligvis blive udviklet i samarbejde med nøglepersoner fra alle landets dermatologiske afdelinger.

Eksistensen af RAREDIS og introduktionen til denne af overlægerne Hanne Hove og Stense Farholt har muliggjort oprettelsen af Dansk Database for Genodermatose langt hurtigere og billigere, end det ellers kunne lade sig gøre.

Forekomsten af kraniesynostose i Danmark og Norge med fokus på genetiske faktorer (Nordsyn projekt):

Ansvarlig: Daniel Nyboe Jensen, stud. med., Odense Universitet, Hanne Hove, overlæge dr. med., Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet, Sven Kreiborg, professor, dr. odont., Rigshospitalet og Tandlæge skolen, Københavns Universitet, Ketil Heimdal, overlæge, Medicinsk genetisk afdeling, Rikshospitalet, Oslo.

Kraniesynostose skyldes for tidlig lukning af en eller flere kranielle vækstzoner (suturer). Tilstanden kan opdeles i simple og komplekse kraniesynostoser afhængig af den/de lukkede vækstzone(r). Komplekse kraniesynostoser har ofte en genetisk baggrund, hvilket skal tages i betragtning ved de foranliggende behandlingsmuligheder. De kraniofaciale teams, som følger og behandler patienter med kraniesynostoser, er placeret i alle nordiske lande. I Danmark ligger de to kraniofaciale teams under Center for Sjældne Sygdomme på hhv. Rigshospitalet i København og på Aarhus Universitetshospital, som begge forventes at deltage i projektet. Kraniesynostose rammer 1:1800 nyfødte, hvilket svarer til ca. 30 diagnosticerede patienter om året. Patienter følges ambulant for følgetilstande (dette værende forhøjet intrakranielt tryk, synsproblemer og søvnapnø) og der foretages genetisk udredning af patienten og dennes familie.

Formålet med studiet er at:

- estimere incidensen af patienter med simple og komplekse kraniesynostoser i Danmark (og Norge), og prævalensen af genotypiske mutationer i danske (og norske) patienter.
- udbygge en oversigt til fremtidigt brug for læger og patienter i Center for Sjældne Sygdomme samt skabe grundlag for fremtidig forskning indenfor korrelation mellem genotype og fænotype forhold; først i Danmark og siden i de øvrige nordiske lande.

Vurdering af den kraniofacial asymmetri før og efter kirurgisk rekonstruktion hos børn med kraniosynostosis. Nordisk phd projekt med deltagelse af kraniofaciale centre i København, Aarhus, Helsinki, Göteborg, Oslo:

Ansvarlig: Louise Öwall, cand. med., Københavns Universitet, Hanne Hove, overlæge dr. med., Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet, Tron Darvann, seniorforsker, 3D lab, Rigshospitalet, Tandlægeskolen, Københavns Universitet og Danmarks Tekniske Universitet samt Sven Kreiborg, professor, dr. odont. Rigshospitalet og Tandlægeskolen, Københavns Universitet.

Det primære formål med denne undersøgelse er at vurdere graden af kraniofacial asymmetri før og efter kirurgisk rekonstruktion hos børn med non-syndromal uni-coronal synostose (UCS) og børn med Muenke positiv UCS. Projektet vil være et samarbejde mellem de nordiske lande, København og Aarhus i Danmark, Oslo i Norge, Helsinki i Finland og Göteborg i Sverige. Der foreligger skriftlig godkendelse fra alle involverede centre om deltagelse i projektet og brug af deres data. Kraniofacial asymmetri vil blive undersøgt regions-vist, opdelt i følgende seks regioner: Calvariet, basis cranii, orbita, maxil, mandibel og pande. Asymmetrien er defineret som forskellen mellem venstre og højre side af det midt-sagittale plan. Vi udgår fra, at kraniofacial symmetri er den naturligt forekommende tilstand blandt raske individer, idet tidligere studier har vist, at kraniofacial asymmetri er forekommende i en meget lille grad i den raske befolkning og derfor kan opfattes som negligerbar. De inkluderede UCS patienter i dette studie er sine egne kontroller, idet vi vil vurdere graden af afvigelse fra symmetri hos det enkelte individ.

Undersøgelsen kan opdeles i tre dele:

1. Evaluering af den præ-kirurgiske kraniofaciale asymmetri. Kraniofacial asymmetri før det operative indgreb vil blive vurderet ud fra CT-scanninger, der er foretaget på samtlige UCS patienter før operationen. Samlet for de involverede nordiske lande vil denne del af studiet omhandle omkring 100 individer. Hypotesen er, at børn med UCS har en betydelig asymmetri i alle de undersøgte regioner sammenlignet med normalbefolkningen.
2. Sammenligning af den kraniofaciale asymmetri før og efter kraniofacial rekonstruktion. Til denne del af undersøgelsen vil der bruges CT-scanninger fra før og CT-scanninger og/eller 3dMD overflader fra efter operationen. Hypotesen er, at mængden af den resterende kraniofaciale asymmetri efter operationen ligger indenfor den grad af asymmetri, der er observeret i tidligere undersøgelser af normalbefolkningen, hvilket vil sige af negligerbar grad. Vi forventer, at der er en individuel sammenhæng mellem

sværhedsgraden af den kraniofaciale asymmetri hhv. før og efter operationen. Antallet af inkluderede patienter er estimeret til cirka 100.

3. Sammenligning af den kraniofaciale asymmetri hos non-syndromal UCS og Muenke positiv UCS. Den kraniofaciale asymmetri vil vurderes for de nævnte regioner og sammenlignes mellem de 2 grupper. Materialet vil bestå af CT-scanninger foretaget før operationen og involverer omkring 15 individer med Muenke positiv UCS. Hypotesen er, at patienter med Muenke positiv UCS har en sværere grad af asymmetri i alle seks regioner, før det operative indgreb end patienter med non-syndromal UCS.

Phenotypic presentations of Hajdu-Cheney syndrome according to age – 5 distinct clinical presentations

Ansvarlig: Overlæge Pernille Gregersen, klinisk genetisk afdeling og Center for Sjældne sygdomme ved Århus universitetshospital

Forskningsprojekter omkring achondroplasia

Ansvarlig: Læge, ph.d.-studerende Merete Ljungberg og overlæge Hanne Hove, Center for Sjældne sygdomme, Rigshospitalet

Natural History studie:

Det er et beskrivende nationalt studie med fokus på forekomst af komplikationer, vækst og udvikling hos børn med achondroplasi. I studiet vil indgå 25-35 børn fra hele landet med achondroplasi i aldersgruppen fra 2-10 år. Børnene er fundet via Raredis og via deres kontaktlæge orienteret om studiet. Hvis familierne har vist interesse for at høre mere – er de blevet tilbudt at deltage. Studiet vil løbe over 5 år og der forventes at være en behandlingstilbud med et nyt lægemiddel, TA-46, fra 2019.

Biomarkør studie:

Målet er at finde en biomarkør for højde og vækst således at væksten kan følges dels mere nøjagtigt og men med kortere intervaller end tilfældet er med højdemåling. Der vil formentlig indgå 25-40 børn (alderen 0-15 år) med achondroplasi fra hele landet fundet vha Raredis. Børnene vil blive set med 3-måneders intervaller, og der vil blive målt forskellige vækstfaktorer for at finde den bedst vækstindikator. En del af børnene vil blive tilbudt behandling med et nyt lægemiddel, Ta-46, formentlig allerede fra første halvår af 2019.

Solved - Unsolved-RD

Der er søgt økonomisk støtte hos Novo Nordisk Fonden og Danmarks Frie Forskningsfond til projektet Solved-Unsolved RD:

Formålet med projektet er at fastslå den molekylære genetiske årsag i sjældne arvelige sygdomme ved hjælp af dybdegående beskrivelse af fænotypen samt etablering af en landsdækkende database for uafklarede syndromer, dette ved at re-analysere eksisterende WES/WGS data og anvende nye bioinformatiske strategier.

Det ultimative mål er at fastslå diagnosen hos alle patienter hvor der er stor sandsynlighed for syndrom eller anden sjælden arvelig sygdom.

For at opnå dette vil vi etablere et landsdækkende netværk "solving unsolved rare genetic disorders" og foretage gennemgribende fænotypering af patienter, der mangler genetisk diagnose og dernæst re-analysere allerede eksisterende exom/genom data samt anvende nye bioinformatiske systemer i samarbejde med et stort og veletableret europæisk konsortium, "Solve-RD (www.solve-RD.eu), hvilket er et 5-årigt forskningsprojekt støttet af den Europa Kommissionen.

Indlejrede databaseprojekter

Sikring af orphan net kodning i DK ved udbredelse af databasen til Klinisk genetisk afdelinger i Odense, Ålborg, og Aarhus.

Raredis er i løbet af 2016/2017 blevet udbygget med et diagnosemodul der sikrer korrekt diagnose enten med ICD10 eller orphan/OMIM koder og opkobling til genetisk diagnose. Udbygningen er sket i tæt samarbejde med OUH Klinisk genetisk afdeling. Sideløbende er samarbejdet med de enkelte klinisk genetiske afdelinger i Danmark blevet styrket og Klinisk Genetisk afd. i Odense og Aarhus deltager nu i registrering i Raredis og har repræsentanter i styregruppen. Klinisk genetisk afd. i Ålborg har også repræsentanter i styregruppen men pga. manglende personaleressourcer er de endnu ikke påbegyndt registrering. Ålborg planlægger at prioritere lægelige ressourcer til registrering fra medio 2019. Databasen er således landsdækkende.

Endvidere er økonomien blevet sikret via bidrag fra de enkelte afdelinger, herunder også Rigshospitalet.

4.2. Awareness aktiviteter

Gennem de seneste år er viden om sjældne arvelige sygdomme i befolkningen øget. Dette skyldes en bedre organisering af patienter sjældne sygdomme gennem patientforeninger - samt paraplyorganisationen "Sjældne Diagnoser" og deres arbejde med at få sjældne sygdomme på den politiske dagsorden. Sociale medier og søgedatabaser har også en stor betydning for tilgængelig af viden som let kan hentes af pårørende. Generelt er der meget stor interesse for sjældne sygdomme og det kunne senest måles på de høje seertal og debat

der var i kølvandet på TV2 programserien “De sjældne danskere” der blev set af over 500.000 seere fra hele landet.

Programmerne har den vej været med til at skabe stor opmærksomhed i befolkning om et nicheområde af de sjældne sygdomme som normalt ikke nyder særlig meget opmærksomhed. Her har overlæge Hanne Hove, der har speciale i kraniofaciale misdannelser og skeletdysplasi og overlæge med speciale i medfødte stofskiftesygdomme Allan Lund, og ikke mindst de deltagende børn med sjældne sygdomme stillet op for at udbrede forståelsen for de ændret livsvilkår som følger en sjælden sygdom. I serien følger man blandt andet Piet og Hjalte med to forskellige sjældne skeletdysplasier samt Bastian med Crouzon syndrom. Man kan håbe at accept og forståelse for at leve med et anderledes udseende bliver udbredt derved.



På billedet ses drengene Hjalte, Bastian og Piet fra TV2 serien “De sjældne danskere”. Billedet er bragt efter tilladelse fra TV2.

4.3. Foredrag og posters vedrørende RAREDIS

- Conference in Nordic collaboration on registries 2017, 8 November 2017, Sky City, Arlandia Radisson Blue
- Epicare Workshop – Rom i marts måned 2014, RAREDIS blev præsenteret af Ketil Heimdal, Oslo
- Database-møde – Rom i oktober måned 2012, RAREDIS blev præsenteret af Ketil Heimdal, Oslo
- Rare Disease Conference – Reykjavik i juni måned 2012; RAREDIS blev præsenteret af Hanne Hove, København
- Databases CrossBorders – Oslo i juni måned 2012; RAREDIS blev præsenteret af Hanne Hove, København
- Nordic Database for Rare Diseases, 34th Congress of the Scandinavian Association of Plastic Surgeons, Helsinki i juni måned 2012; RAREDIS blev præsenteret af Arja Heliovaara; Helsinki
- Ekspertgruppe møde om muligheder og rammer for etablering af fælles nordiske databaser/registre, Sundhedsstyrelsen (SST), København i november måned 2012; RAREDIS blev præsenteret af Hanne Hove, København
- Arbejdsgruppen vedr. National Strategi for Sjældne Sygdomme, Sundhedsstyrelsen (SST), København i november måned 2012; RAREDIS blev præsenteret af Hanne Hove, København

4.4 Publikationsliste

- 1 Spatially detailed 3D quantification of improvement of facial symmetry after surgery in children with Unilateral Coronal Synostosis (UCS). Öwall, L., Darvann, T.A., Larsen, P., Hove, H.D., Hermann, N.V., Kreiborg, S. Accepted for publication: Cleft Palate-Craniofacial J.
- 2 Novel de novo mutation in ZBTB20 in Primrose syndrome with growth hormone deficiency. Grimsdóttir S, Hove H, Kreiborg S, Ek J, Johansen A, Darvann TA, Hermann NV. Clin Dysmorphol. 2018; pub ahead of print. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00019605-900000000-99550>
- 3 Improvement of Facial Symmetry after Surgery in Children with Unilateral Coronal Synostosis (UCS) Analyzed by Spatially Detailed 3D Quantification. Öwall L, Darvan TA, Hove HD, Hermann NV, Kreiborg S. The 37th Congress of the Scandinavian Association for Plastic surgeons. Copenhagen, June 2018. Abstract.
- 4 A study of familial Char syndrome involving the TFAP2B gene with focus on facial shape characteristics. Nyboe D, Kreiborg S, Darvann TA, Dunø M, Nissen KR, Hove H. Clin Dysmorphol. 2018;27:71-7. <https://oce-ovid-com.ep.fjernadgang.kb.dk/article/00019605-201807000-00001/HTML>
- 5 Germline mosaism, microphthalmia, hypopituitarism, facial dysmorphology, and dental anomalies in a family with a SOX3 missense variant. Jelsig AM, Diness BR, Kreiborg S, Main KM, Larsen VA, Hove H.. Eur J Hum Genet. 2018;61:168-72. https://www-clinicalkey-com.ep.fjernadgang.kb.dk/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1769721217304640.pdf?locale=en_US
- 6 Aortic events in a nationwide Marfan syndrome cohort. Groth KA, Stochholm K, Hove H, Kyhl K, Gregersen PA, Vejlstrup N, Østergaard JR, Gravholt CH, Andersen NH. Clin Res Cardiol. 2017 Feb;106(2):105-112.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27550511>

- 7 Facial Asymmetry in Children with Unicoronal Synostosis Who Have Undergone Craniofacial Reconstruction in Infancy.
Öwall L, Darvann TA, Larsen P, Hove HD, Hermann NV, Bøgeskov L, Kreiborg S.
Cleft Palate Craniofac J. 2016 Jul;53(4):385-93.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26418148>
- 8 Monozygotic twins presenting with isolated sagittal and bicoronal synostosis, respectively.
Hove HD, Dunø M, Larsen P, Kreiborg S.
Clin Dysmorphol. 2016 Apr;25(2):86-9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925815>
- 9 Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome.
Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrup N, Stochholm K, Østergaard JR, Andersen NH, Gravholt CH. Orphanet J Rare Dis. 2015 Dec 2;10:153.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631233>
- 10 Familial craniosynostosis associated with a microdeletion involving the NFIA gene.
Nyboe D, Kreiborg S, Kirchhoff M, Hove HB.
Clin Dysmorphol. 2015 Jul;24(3):109-12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109418>
- 11 Eating behavior, prenatal and postnatal growth in Angelman syndrome
Mertz LG, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Østergaard JR.
Res Dev Disabil. 2014 Nov;35(11):2681-90.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064682>
- 12 Neurodevelopmental outcome in Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations.
Mertz LG, Thaulov P, Trillingsgaard A, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Østergaard JR.
Res Dev Disabil. 2014 Jul;35(7):1742-7.
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656292>
- 13 Angelman syndrome in Denmark. Birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis.
Mertz LG, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Nielsen KB, Grønskov K, Østergaard JR.
Am J Med Genet A. 2013 Sep;161(9):2197-203.
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913711>

5. IT-løsning

RAREDIS.eu er baseret på Plone (plone.org), R (www.r-project.org) og mysql (mysql.org), som alle er open- source projekter, hvilket indebærer, at den bagvedliggende programkode enkelt og effektivt kan genbruges på tværs af en række løsninger anvendt indenfor det medicinske område i Danmark og i udlandet i projekter som:

danbio-online.dk (leddegigt)

euromyositis.eu (muskelgigt)

sitsinternational.org (apoplexi)

dermbio.dk (psoriasis)

gastro.zitelab.eu (gastroentologi)

eurospa.zitelab.eu (samarbejde mellem reumatologiske databaser)

visionregister (synsdatabase for højt specialiserede øjensygdomme for patienter under 18 år - under implementering i samarbejde med Kennedy centret og CIMT under Region H)

Databasens IT-plattform udvikles og vedligeholdes af firmaet ZiteLab Aps.

Databasen er sikret i overensstemmelse med krav til denne type af løsninger, herunder med krypteret adgang (https), logning af al adgang og dataindtastning samt 3-dobbelt backup-system.

6. Konklusioner og visioner

Kvaliteten i RAREDIS ligger primært i at opnå de bedst mulige og mest kvalificerede numeriske data for forekomsten af medfødte sjældne genetiske sygdomme i Danmark for dermed at kunne facilitere nationale og nordiske forskningssamarbejder indenfor specifikke sjældne, arvelige sygdomme. Netop fordi prævalensen af de enkelte sygdomme er lav, er nationalt og internationalt samarbejde vigtigt.

Planer og visioner for fremtiden:

- **At udvikle og implementere kvalitetsindikatorer**
- **Færdiggøre arbejdet med at etablere en bredere styregruppe med repræsentation fra klinikere, kommuner og patientorganisationer.**
- **Inkludere yderligere specialiserede databaser**

7. Appendiks

7.1. ICD10 diagnoser klassificeret på hoveddiagnoser

Tabel 2 Oversigt over registrerede patienter og diagnoser ved Centre for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital. Patienter med metaboliske sygdomme indgår ikke i opgørelsen.

Kilde: RAREDIS.eu, datatræk ultimo 2018 (med patienter oprettet efter 1.1. 2019 fjernet) og national strategi for sjældne sygdomme.

Sygdomsgruppe	Sygdom	RH	AU	OU	TOTAL
Overvækst syndromer	Beckwith-Wiedemann (A01)	6	14	0	20
Overvækst syndromer	Sotos (A03)	36	2	0	37
Kromosomale afvigelser med kompleks symptomatologi	22q11 deletion/duplikation (B01)	28	9	0	37
Kromosomale afvigelser med kompleks symptomatologi	Cat eye (B02)	2	1	0	3
Kromosomale afvigelser med kompleks symptomatologi	Deletions syndromer til vurdering (B03)	34	166	0	198
Retarderingssyndromer med kompleks symptomatologi	Albright hereditary osteodystrophy (C01)	4	1	0	5
Retarderingssyndromer med kompleks symptomatologi	Angelman (C02)	2	49	0	49

Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Ataxia-telangiectasia (C04)	3	5	0	7
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	ATR (C05)	1	0	0	1
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Bardet-Biedl (C06)	14	11	0	24
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Bohring trigonocephaly (C07)	2	0	0	2
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Cornelia de Lange (C08)	5	3	0	8
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Cri-du-chat (C09)	0	7	0	7
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Pallister-mosaik (C12)	1	1	1	2
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Prader-Willi (C13)	59	95	0	141

Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Rubinstein-Taybi (C14)	4	12	0	16
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Smith-Magenis (C17)	2	1	0	3
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Toriello-Carey (C18)	1	0	0	1
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	William (C19)	8	0	0	8
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Wolff-Hirschorn (C20)	2	6	0	8
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Aarskog (C21)	4	4	0	8
Retarderingsyndromer med kompleks symptomatologi	Rett (C22)	2	8	0	10
Kollagoser	Beals (D01)	1	0	0	1
Kollagoser	Loyes-Dietz (D04)	1	1	0	2

Kollagnoser	Marfan (D05)	141	152	0	290
Kollagnoser	Osteogenesis imperfecta (D06)	115	62	0	174
Kollagnoser	Sphritzen-Goldberg (D07)	2	1	2	3
Kollagnoser	Stickler (D08)	33	2	0	35
Harmatomastøse sygdomme:	CFC (E03)	5	1	1	6
Harmatomastøse sygdomme:	Leopard (E07)	12	1	0	13
Harmatomastøse sygdomme:	Neurofibromatosis von Recklinghausen (E08)	273	570	99	909
Harmatomastøse sygdomme:	NF2 (E09)	3	0	0	3
Harmatomastøse sygdomme:	Noonan (E10)	21	9	0	30
Harmatomastøse sygdomme:	Tuberøs sclerose (E11)	11	35	0	45
Harmatomastøse sygdomme:	Schwannomatosis (E12)	1	0	0	1
Harmatomastøse sygdomme:	Cowden (E13)	4	4	1	8
Kraniofaciale syndromer	Apert (F01)	14	14	0	26
Kraniofaciale	Charge (F03)	17	4	0	18

syndromer					
Kraniofaciale syndromer	Crouzon (F04)	36	9	0	45
Kraniofaciale syndromer	Goldenhar/hemifacial microsomia (F08)	64	14	0	76
Kraniofaciale syndromer	Kraniesynostoser (F09)	226	229	0	453
Kraniofaciale syndromer	McCune-Albright (F10)	6	2	0	8
Kraniofaciale syndromer	Muenke (F13)	4	0	0	4
Kraniofaciale syndromer	Multiple (poplitea) pterygium (F14)	1	0	0	1
Kraniofaciale syndromer	Oral-facial-digital (F18)	1	1	0	2
Kraniofaciale syndromer	Saethre-Chotzen (F20)	4	0	0	4
Kraniofaciale syndromer	Syndromer med sjædne ansigts- og komplicerede spalter (F21)	11	0	0	11
Kraniofaciale syndromer	Treacher-Collins (F24)	23	1	0	24
Kraniofaciale syndromer	Branchi-oto-renalt (F25)	3	2	0	5
Kraniofaciale	Sturge-Webers (F26)	5	2	0	7

syndromer					
Kraniofaciale syndromer	Scleroderma lineare/en cup de sabre (F27)	3	0	0	3
Kraniofaciale syndromer	CranioFrontonasal/fron tonasal dysplasi (F28)	7	0	2	7
Kraniofaciale syndromer	Char (F29)	2	0	0	2
Kraniofaciale syndromer	Gorlin (F30)	3	8	1	10
Skeletdysplasier	3M (G01)	5	1	0	6
Skeletdysplasier	Achondroplasia (G02)	35	17	0	52
Skeletdysplasier	Arthrogrypose (G03)	6	27	0	32
Skeletdysplasier	Cleidocranial dysplasi (G05)	15	1	0	16
Skeletdysplasier	Dysplasier (G06)	28	2	0	30
Skeletdysplasier	Floating-Harbor (G08)	5	0	0	5
Skeletdysplasier	Holt-Oram (G09)	1	0	0	1
Skeletdysplasier	Jeune (G10)	0	1	0	1
Skeletdysplasier	Kabuki (G11)	4	0	0	4
Skeletdysplasier	Klippel-Treanunay-(Weber) (G12)	3	22	0	25

Skeletdysplasier	Multiple exostoser (G14)	9	7	0	16
Skeletdysplasier	Nail-patella (G15)	3	1	0	4
Skeletdysplasier	Osteopathia striata med kranial sclerosering (G17)	2	0	0	2
Skeletdysplasier	Pyknodysostosis (G18)	1	0	0	1
Skeletdysplasier	Robinow (G19)	3	0	0	3
Skeletdysplasier	Silver-Russell (G21)	14	4	0	18
Skeletdysplasier	Sygdomme med øget knogle densitet (G23)	6	2	0	8
Skeletdysplasier	Tricho-dento-ossøs (G24)	1	0	0	1
Skeletdysplasier	Tricho-rhino-phalangeal (G25)	0	1	0	1
Skeletdysplasier	Wiedemann-Rautenstrauch (G26)	0	1	0	1
Skeletdysplasier	Thanatofor (G27)	3	0	0	3
Skeletdysplasier	Geleofysisk (acromicrisk) dysplasi (G28)	3	0	0	3
Skeletdysplasier	Syndromer med dværgvækst og misdannelser (G29)	21	25	0	45

Skeletdysplasier	Campomeletisk dysplasia (G30)	13	6	0	19
Skeletdysplasier	Hypochondroplasia (G31)	0	7	0	7
Dermatologiske sygdomme	Aplasia cutis (H01)	2	0	0	2
Dermatologiske sygdomme	Ectodermal dysplasia (H02)	9	11	0	20
Dermatologiske sygdomme	EEC (H03)	7	1	0	8
Dermatologiske sygdomme	Epidermolysis bullosa (H04)	3	1	0	4
Dermatologiske sygdomme	Incontinentia pigmenti (H05)	3	0	0	3
Metaboliske sygdomme	includeret i center for medfødte stofskifte sygdomme (I01)	19	16	0	22
Andre	Albinisme (J01)	1	11	0	11
Andre	Odine (J02)	1	12	0	13
Andre	Spielmeyer-Vogts (J03)	0	25	0	25
Andre	Von Hippel-Lindaus (J04)	4	11	0	15
Andre	Blæreektopia (J05)	2	0	0	2
Muskelsygdomme	spinal muskeldystrofi (K01)	0	13	0	13

Muskelsygdomme	dystrofi (K02)	0	1	0	1
Muskelsygdomme	Limb-girdle (K03)	1	3	0	4
Muskelsygdomme	Becker (K04)	0	8	0	8
Muskelsygdomme	Duchenne (K05)	0	22	0	22
Muskelsygdomme	myotonica (K06)	0	13	0	13
Muskelsygdomme	cong myopathia (K07)	0	13	0	13
Neurodegenerative sygdomme	Hallervorden-Spatz (L01)	0	1	0	1
Neurodegenerative sygdomme	Demyelinisering (L02)	0	3	0	3
Misdannelsessyndromer	Phocomeli (M01)	1	0	0	1
Total		1507	1809	107	3329

Noter:

Herudover er der registreret samlet godt 500 patienter, der ikke er anført og klassificeret i tabellen ovenfor. Hovedparten heraf er vurderet efter udredning som faldende udenfor den specialiserede funktion varetaget af centrene.

7.2. Eksempler fra løsningen

Diagnoseskema inklusiv aenetisk klassifikation og verifikation:

default Diagnosis Subdiagnosis

diagnosetype	diagnose (klinisk)	instruction	action
Orphanet	-	Add/Edit diagnosis in the diagnosis tab using one or more diagnose-classification systems. Subdiagnosis can be added in 'tab' subdiagnosis using same classification systems [ACTIVE FORM]	edit
OMIM	-		
ICD-10 (sks)	-		
Phenotype	-		

orphanet details

Diagnose skema dato (dato for udfyldelse af skemaet)
(Året for diagnosen udfyldes i andet felt nederst på siden.)

-- / -- / --

Status for diagnose

Obs
 Endelig

Er patient afficeret (Aktiv) / U-afficeret (Passiv bærer)?

Aktiv sygdom
 Passiv bærer

Dato for seneste vurdering af afficering

-- / -- / --

Arvegang (AD, AR, XR, XD, mitokondriel arv)

AD
 AR
 XR
 XD
 Mitokondriel arv

A. Klinisk verificeret

Ja
 Nej

B. Patologisk verificeret

Ja
 Nej

Patologisk rekvisitions nr.

C. Molekylær genetisk verificeret

Ja
 Nej

Gen.: Brug OMIM klassifikation


Omim-baseret diagnoseopslag:

Systemet foreslår selv Omim-diagnoser ud fra indtastning af diagnosens for bogstaver.






Her: "neurofi". Dette letter diagnosesøgningen.

Omim diagnose

Main omim codes. Multiple selection possible.

 remove selected items

Use live search to find and select a reference:

-  | [Neurofibrosarcoma \(3\)](#)
-  | [Neurofibromatosis-Noonan syndrome, 601321 \(3\)](#)
-  | [Neurofibromatosis, familial spinal, 162210 \(3\)](#)
-  | [Neurofibromatosis, type 1, 162200 \(3\)](#)
-  | [Neurofibromatosis, type 2, 101000 \(3\)](#)

Scaphocephali projektets forside

Eksempel på oversigtsside for adgang til skemaer "under" røde/grønne knapper, der markerer status for indtastning. I det aktuelle tilfælde er komplette dataindtastninger markeret med grøn knap og manglende eller in-komplette data med rød. Dette giver en god oversigt over forløbet og sammen med den lille tabel under et overblik over patientens status i projektet. Tidsforløbet i indtastningerne er angivet med 3 m, 1y

mv. after operation.

you are here: home → intranet → raredisbase → rigshospitalet → ~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

CF ~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~ ~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~ search

hospital

Add patient

Output

Search page
Hospital-table
Hospital-summary
KFT-table

patient

Add new

Add visit

Assessment ▾
Analyses ▾
Treatment ▾
Diagn. crit. forms ▾
Projectrel. forms ▾
Images ▾

Navigator

Scaphocephaly
 Patientdata
Visits ▾
 Actions ▾

Output

Patient-table
Patient-actions
Patient-photos
Growthchart (testdata only)

Log out

S Scaphocephaly project. Add forms below - reedit already created forms.

Project starts october 1st 2008.

	inclusion	surgery	3m	1y	2y	3y	5y	8y
parents	●							
surgery		●						
evaluation	●		●	●	●	●	●	●

Details from registrations

Date	Cranial circumference	Cranial width	Cranial length	Cephalic Index
<u>BASELINE EVALUATION</u> (25-11-2009)	45,2	12	16,5	72.73

© 2010 Nordisk databasesamarbejde. Powered by Plone.
Supportadresse: support@zitelab.dk

Søgeinterface f.eks. for at vurdere om der er tilstrækkeligt antal specifikke

patienter til stede for igangsætning af forskningsprojekter:

Search page

Search criteria

Main diagnosis(Type to search)	<input type="text"/>
Main diagnosis	Please Select
10 most used diagnoses	Please Select
Form type	Please Select
Raredis Subdiagnose	<input type="text"/>
Referral date <small>Date of referral (DD-MM-YYYY)</small>	From <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> To <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
Discharge date <small>Date of discharge (DD-MM-YYYY)</small>	From <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> To <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
Patient Birth Year	<input type="text"/> - <input type="text"/>
Activity Status	Please Select
Hospital	Please Select
Doctor Initials	Please Select
Patient Projects	Please Select
Patient Without Birth Date	Please Select

Output criteria

Select Output Type	Patient List	<input type="button" value="cancel"/> <input type="button" value="search"/>
--------------------	--------------	---

Søgeresultat:

Search Criteria was:

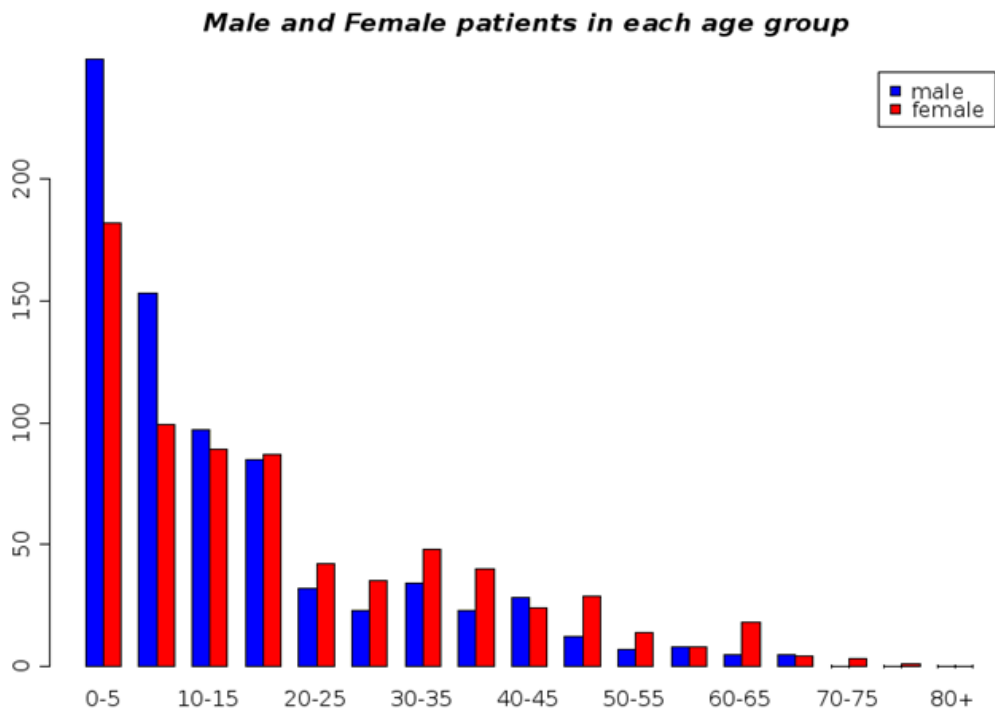
Search Criteria	Search Value
-----------------	--------------

Search results

Report results — 1637 items matching your search terms

Age	Male	Female	Unknown Sex	Total	Unrestricted Total
0-5	249	182	0	431	431
5-10	153	99	0	252	252
10-15	97	89	0	186	186
15-20	85	87	0	172	172
20-25	32	42	0	74	74
25-30	23	35	0	58	58
30-35	34	48	0	82	82
35-40	23	40	0	63	63
40-45	28	24	0	52	52
45-50	12	29	0	41	41
50-55	7	14	0	21	21
55-60	8	8	0	16	16
60-65	5	18	0	23	23
65-70	5	4	0	9	9
70-75	0	3	0	3	3
75-80	0	1	0	1	1
80+	0	0	0	0	0
Age Unknown				153	0
Total	761	723	0	1637	1484

Number of patients by gender and agegroups.



Skema med diagnosekriterier til hjælp for diagnosticering af Marfan syndrom (MF):

MFS diagnostic checklist (note 1)

Skeletal

(Major: At least 4 of major criteria)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Pectus carinatum |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Pectus excavatum requiring surgery |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Reduced upper to lower segment ratio <0.85 (note 2) OR Increased arm span to height ratio >1.05 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Wrist (note 3) and thumb (note 4) signs |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Scoliosis > 20 degrees or spondylolisthesis |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Reduced extension at the elbows <170 degrees |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Medial displacement of the medial malleolus causing pes planus |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Protrusio acetabulae of any degree (ascertained on X-ray) |

(Minor)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Pectus excavatum of moderate severity |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Joint hypermobility |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | High arched palate with crowding of the teeth |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Facial appearance (dolichocephaly, malar hypoplasia, enophthalmus, retrognathia, down-slanting palpebral fissures) |

Involvement: 2 major criteria or 1 major and 2 minor criteria

Eyes

(Major)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ectopia lentis |

(Minor)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Flat cornea |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Increased axial length of the globe |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Hypoplastic iris OR hypoplastic ciliary muscle causing decreased miosis |

Involvement: 2 minor criteria

Cardiovascular

(Major)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dilatation of the ascending aorta with or without regurgitation and involving at least the sinuses of Valsalva |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dissection of the ascending aorta |

(Minor)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mitral valve prolapse with or without mitral valve regurgitation |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dilatation of the main pulmonary artery, in the absence of valvular or peripheral pulmonary stenosis below the age of 40 years |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Calcification of the mitral annulus below the age of 40 years |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta below the age of 50 years |

Involvement: 1 minor criterion.

Pulmonary

(Minor)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Spontaneous pneumothorax |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Apical blebs |

Involvement: 1 minor criterion

Skin and integument

(Minor)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Striae atrophicae |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Recurrent or incisional hernia |

Involvement: 1 minor criterion

Dura

(Major)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lumbosacral dural ectasia confirmed by CT or MRI |

Family/genetic history

(Major)

- | Ja | Nej | NA | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | First degree relative who independently meets the diagnostic criteria |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Presence of mutation in the FBN1 gene known to cause MFS |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Presence of haplotype around the FBN1 gene inherited by descent and unequivocally associated with diagnosed MFS in the family |

MF checklist result

(push button below for auto-update or click the checkboxes)

marfan syndrom. calculate

Ja	Nej	NA	Checklist result
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

If no, the diagnosis is...

Impossible	Possible	Likely	If checklist result is "No"
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Note 1. De Paepe A et al. Am J Med Genet. 1996, 62(4):417-426

Note 2. Upper segment is from top of head to top of pubic bone. Lower segment is from top of pubic bone to the floor

Note 3. A positive wrist sign requires that the thumb overlaps the terminal phalanx of the 5th digit when grasping the contralateral wrist

Note 4. A positive thumb sign requires that the entire nail of the thumb projects beyond the ulnar border of the hand when the hand is clenched without assistance

Supplementary notes
Kommentar

Date (dd-mm-yyyy)

Skema med diagnosekriterier til hjælp for diagnosticering af Ehlers-Danlos (EDS):

Date of form <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>		Other skin criteria	
Joint		Yes No NA	Umbilical hernia
Joint mobility (Beighton)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Inguinal hernia
L <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Incisional hernia
Passive dorsiflexion of the little fingers beyond 90 degrees		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Thin, translucent skin
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Passive apposition of the thumbs to the flexor aspect of the forearm		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Smooth, velvety skin
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hyperextension of the elbows beyond 10 degrees		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Soft doughy skin
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hyperextension of the knees beyond 10 degrees		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Hyperpigmentation
Yes <input type="checkbox"/> Forward flexion of the trunk with knees fully extended so that the palms of the hand rest flat on the floor		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Hypopigmentation
Other joint criteria		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Subcutaneous spheroids
Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	Molluscoid pseudotumors
Small joint hypermobility (MCP, PIP and DIP joints)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Acrogeria
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Other hypermobile joints		Eye	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dislocation one occasion		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dislocation recurrent		NA <input type="checkbox"/>	Microcornea
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Subluxation		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Scleral fragility and rupture of the ocular globe
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Clubfoot		Birth and neonatal period	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Congenital dislocation of the hips		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sprains		NA <input type="checkbox"/>	Premature rupture of membranes
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pes planus		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Severe neonatal hypotonia
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Arthralgia > 3 months in 1-3 joints or in the back		Others	
Columna		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	Hypotonia with delayed gross motor development
Congenital scoliosis		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Hiatal hernia
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Scoliosis		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Anal prolapse in childhood
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Kyphoscoliosis		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Cervical insufficiency
Skin		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Arterial, intestinal and/or uterine rupture
Skin extensibility		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Early-onset varicose veins
Skin hyperextensibility should be tested at a neutral site, meaning a site not subjected to mechanical forces or scarring, e.g., the volar surface of the forearm. It is measured by pulling up the skin until resistance is felt.		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Arteriovenous, carotid-cavernous fistula
<input type="checkbox"/> < 4 cm (0p)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pneumothorax, pneumohemothorax
<input type="checkbox"/> = 4 cm (1p)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Gingival recession
<input type="checkbox"/> = 5 cm (2p)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Osteopenia
<input type="checkbox"/> = 6 cm (3p)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Marfanoid habitus
<input type="checkbox"/> = 7 cm (4p)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Vascular EDS facial appearance
<input type="checkbox"/> = 8 cm (5p)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Muscle rupture
Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Mitral valve prolapse
Sagging, redundant skin		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Positive family history
Bruising		EDS result (push button below for auto-update)	
<input type="checkbox"/> No history and no clinical findings (0p)		<input type="button" value="eds synonom. calculate"/>	
<input type="checkbox"/> Slight history and no clinical findings (1p)		Holzberg score	
<input type="checkbox"/> Moderate history and no clinical findings (2p)		<input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Moderate history and some clinical findings (2p)		Beighton score	
<input type="checkbox"/> Moderate bruising (3p)		<input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Noticeable bruising (4p)		EDS diagnosis a.m. Villefranche	
<input type="checkbox"/> Severe bruising (5p)		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/>	
Scaring		EDS classical type	
Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	EDS hypermobility type
Left elbow and forearm ≥ 1 cm (1p)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	EDS vascular type
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Right elbow and forearm ≥ 1 cm (1p)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	EDS other type
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Left knee and leg ≥ 1 cm (1p)		Note: Beighton P et al. Am J Med Genet 1995;77:31-37	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Right knee and leg ≥ 1 cm (1p)		Note: Holzberg M et al. J Am Acad Dermatol 1988;19:656-66	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Forehead ≥ 1/2 cm (1p)			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Chin ≥ 1/2 cm			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Trunk			
Supplementary notes			
<input type="button" value="add new row"/>			
<input type="button" value="save"/> <input type="button" value="cancel"/>			

Skema med diagnosekriterier til hjælp for diagnosticering af Neurofibromatosis von Recklinghausen (NF):

<p>hospital</p> <p> Add patient</p> <p>Output</p> <p>Search page Hospital-table Hospital-summary KFT-table</p> <hr/> <p>patient</p> <p>Add new</p> <p> Add visit</p> <p>Assessment Analyses Treatment Diagn. crit. forms Projectrel. forms Images</p> <p>Navigator</p> <p> Scaphocephaly Patientdata Visits Actions</p> <p>Output</p> <p>Patient-table Patient-actions Patient-photos Growthchart (testdata only)</p> <hr/> <p>Log out</p>	<p>Date of form</p> <p><input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/></p> <p>NF 1 and NF 2 diagnostic checklists</p> <p>NF 1 checklist Condition: any 2 or more criteria</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Yes</th> <th>No</th> <th>NA</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Six or more café-au-lait lesions over 5 mm in diameter before puberty and over 15 mm in diameter afterward</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Freckling in the axillary or inguinal areas</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Optic glioma</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Two or more neurofibromas or one plexiform neurofibroma</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>A first degree relative with NF1</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Two or more Lisch nodules</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>A characteristic bony lesion (sphenoid dysplasia, thinning of the cortex of long bones, with or without pseudarthrosis)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>UBO</td> </tr> </tbody> </table> <p>Supplementary notes</p> <p><input type="button" value="Add new row"/></p> <p><input type="button" value="save"/> <input type="button" value="cancel"/></p>	Yes	No	NA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Six or more café-au-lait lesions over 5 mm in diameter before puberty and over 15 mm in diameter afterward	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Freckling in the axillary or inguinal areas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Optic glioma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Two or more neurofibromas or one plexiform neurofibroma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A first degree relative with NF1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Two or more Lisch nodules	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A characteristic bony lesion (sphenoid dysplasia, thinning of the cortex of long bones, with or without pseudarthrosis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	UBO	<p>NF 2 checklist Condition: any 2 or more criteria</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Yes</th> <th>No</th> <th>NA</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Bilateral VIII nerve tumor (shown by MRI, CT, or histologic confirmation)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>A first degree relative with NF2 and a unilateral eighth-nerve tumor</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>A first degree relative with NF2 and any two of the following lesions: neurofibroma, meningioma, schwannoma, glioma, and juvenile posterior subcapsular lenticular opacity</td> </tr> </tbody> </table> <p>NF 1 and NF 2 checklist result (push button below for auto-update or click the checkboxes)</p> <p><input type="button" value="nf syndrom. calculate"/></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Yes</th> <th>No</th> <th>NA</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Checklist Neurofibromatosis 1 result</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Checklist Neurofibromatosis 2 result</td> </tr> </tbody> </table>	Yes	No	NA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bilateral VIII nerve tumor (shown by MRI, CT, or histologic confirmation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A first degree relative with NF2 and a unilateral eighth-nerve tumor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A first degree relative with NF2 and any two of the following lesions: neurofibroma, meningioma, schwannoma, glioma, and juvenile posterior subcapsular lenticular opacity	Yes	No	NA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Checklist Neurofibromatosis 1 result	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Checklist Neurofibromatosis 2 result
Yes	No	NA																																																																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Six or more café-au-lait lesions over 5 mm in diameter before puberty and over 15 mm in diameter afterward																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Freckling in the axillary or inguinal areas																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Optic glioma																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Two or more neurofibromas or one plexiform neurofibroma																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A first degree relative with NF1																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Two or more Lisch nodules																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A characteristic bony lesion (sphenoid dysplasia, thinning of the cortex of long bones, with or without pseudarthrosis)																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	UBO																																																															
Yes	No	NA																																																																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bilateral VIII nerve tumor (shown by MRI, CT, or histologic confirmation)																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A first degree relative with NF2 and a unilateral eighth-nerve tumor																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A first degree relative with NF2 and any two of the following lesions: neurofibroma, meningioma, schwannoma, glioma, and juvenile posterior subcapsular lenticular opacity																																																															
Yes	No	NA																																																																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Checklist Neurofibromatosis 1 result																																																															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Checklist Neurofibromatosis 2 result																																																															
<p>© 2010 Nordisk databasesamarbejde. Powered by Plone. Supportadresse: support@zitelab.dk</p>																																																																		