

**Anamnese og etiologisk utredning av psykisk
utviklingshemming
Håndtering av svar på genetiske analyser**

Valeria Marton
Regional overlege
Seksjon for voksenhabilitering
UNN

Utviklingshemming/kognitiv svikt

Utviklingshemming er en tilstand der utviklingen har stoppet opp eller gått saktere enn normalt når det gjelder intellektuelle ferdigheter og evne til selvstendighet i dagliglivet før 18 års alder.

- Evnetester med resultat i området for utviklingshemming (IQ under 70) før fylte 18 år (kognitiv utredning, utredning av adaptive ferdigheter)
- Alltid hatt vansker med å fungere selvstendig sammenlignet med jevnaldrende på ett eller flere områder (språklig, sosial og /eller praktiske ferdigheter)

Lett, moderat, alvorlig og dyp utviklingshemming

Personer med utviklingshemming har høyere forekomst av psykiske og kroppslige tilleggsvansker sammenlignet med befolkningen forøvrig

Psykiske og kroppslige tilleggsvansker

- Epilepsi, medfødte misdannelser, CP, muskeldystrofier, cerebrale abnormiteter, syn og hørselsendringer, smerte, overvekt, obstipasjon, tannstatus
- Autisme, ADHD, læringsevne, Touretts syndrom, atferdsendring
- Anst, depresjon, OCD, psykoser, bipolar lidelse, demens
- Genetiske tilstander/syndromer, mitokondrielle sykdommer, medfødte metabolske sykdommer

Anamnese

- **Sosialanamnese:** Fritidsaktiviteter, venner, utdanning, arbeid, bosted
- **Familieanamnese** i 3 generasjoner/slektskart, Foreldre i slekt? Innvandrere? Adoptert? Etnisitet? OBS: evt ulik sykdomsgrad
- **Svangerskapsanamnese:** Tidligere spontan aborter, dødfødsler, aktuell svangerskap: fosterbevegelser, sykdom hos mor, spesielt infeksjoner, bruk av medikamenter, rusmidler, andre eksponeringer
- **Fødselsanamnese:** Langvarig fødsel, forløsning, mistanke om surstoffmangel, barnets lengde, vekt og hodeomkrets
- **Utviklingsanamnese:** De ulike milepælene: motorisk (grov- og finmotorisk), sosial (kontakt, smil, lek, samspill med andre), atferdsmessig (stereotypier, uro, økt aktivitet, passivitet, aggresjon), språkmessig (kom., tegn etc), vekst, pubertet, tap av ferdigheter, ernæringsvansker

Anamnese fort.

- **Tidligere sykdommer:** inkludert tidligere utredninger (når, hvor, journalgjennomgang) både utviklingsmessig, somatisk og psykiatrisk
- **Aktuell sykehistorie:** Utviklinganamnese, nåværende helse/funksjon: motorisk, sosialt, evnemessig, språklig-kommunikativt, ernæringsmessig, ADL funksjon. Beskrives grundig, med kort og konsis oppsummering.
- **Naturlige funksjoner**
- **Faste medisiner / medikamenthistorie**
- **Allergier**
- **Stimulantia**
- **Nevropsykiatrisk anamnese**

Klinisk undersøkelse

- **Somatisk status**
- **Nevrologisk status**
- **Psykiatrisk/nevropsykiatrisk status**
- **Dysmorfologisk status**

Klinisk undersøkelse forts.

- **Somatisk status:**

Høyde, vekt, BMI, hodeomkrets, hals, BT, puls, cor, pulm, abdomen, columna, ekstremiteter, reflekser, syn, hørsel

- **Nevrologisk status:**

Generell undersøkelse inkludert tale / kommunikasjon, orientering, bevissthet. Hjernenerver, caput, collum, columna, motilitet, gangmønster, ataksi, hypotoni, spastisitet, koordinasjon, sensibilitet, reflekser, rektaleksplorasjon (full us. eller orienterende n. us.)

- **Psykiatrisk/nevropsykiatrisk status:**

Stemningsleie, atferd, tegn på vrangforestillinger, hallusinasjoner, intelligensnivå, persepsjon, hukommelse, samarbeidsevne, sykdomsinnsikt, tics, stereotypier

Klinisk undersøkelse fort.

Dysmorfologisk status

Høyde, Vekt, Hodeomkrets, Hodefasong, Vekstmønster (symmetrisk, proporsjonalt), Evt. skostørrelse, armspennvidde etc (ved mistanke om bindevevssykdom)

Ansikt (generelt inntrykk, familiære trekk):

Panne (høy, brei, bossing, hårfeste)

Øyne (dyptliggende/utstående, avstand mellom øyne, epichantus, farge, øyespalte, øyenbryn),

Nese (lang/kort, nesebro, nesetipp, nesebor),

Kinn, (hengende etc. hypotoni),

Munn (stor/liten, lepper, tunge, gane inkl. uvula, tannkjøtt, philtrum, åpen munn),

Tenner (størrelse, form, antall, plassforhold)

Ører (størrelse, posisjon, groper, hudfliker, folder)

Hals/nakke (kort/lang/bred, fistler, cyster), Brystkasse, Mamiller, Rygg, Hofter (skoliose)

Klinisk undersøkelse fort.

Dysmorfologisk status forts.

Hud (fødselsmerker, café au lait, pigmentstriper, løs/stram, svettetendens), Hår (tekstur, tett/sparsomt, farge, depigmenterte områder)

Hender/føtter (polydactyli, syndactyli, lengde, negler, furemønster), Armer/ben (anisomeli), Ledd (hypermobilitet, spastisitet, kontrakturer)

Abdomen, genitalia, anus (brokk, hypospadi, atresi)

Nervesystem (hypotoni, gangmønster, ataksi, spastisitet), Orienterende nevrologisk undersøkelse

Kommunikasjon (tegn, forståelige ord, setninger)

Atferd (stereotype bevegelser, uro, aggresjon, passivitet)

Fotografering

- ansikt front (uten briller)
- høyre og venstre sidebilde (ørene må ses)
- nakke
- helfigur (hvis mulig uten genser og bukse)
- hender og føtter
- bilder av funn i tillegg

filming av ufrivillige bevegelser, gangmønster

- Mest mulig nøytral bakgrunn, vær forsiktig med bruk av vidvinkel linse
- Bilder av familiemedlemmer kan av og til være aktuelt
- Spør om tillatelse til fotografering
- Informer om bruk og oppbevaring av bildene
- Bildene lagres i pasient journal
- Bildene slettes i kamera

Den lange veien til diagnose

”watchfull waiting”

”grow into”

”serial documentation”

Supplerende undersøkelser

- **Standard blodprøver**
- **Metabolsk utredning**
- **Bilddiagnostikk**
- **Genetisk utredning**

- **Annen utredning på indikasjon** (EEG, ultralyd, røntgen totalskjelett, urinveier, nyrer, eco cor, muskelbiopsi)

Standard blodprøver

- Hematologi: Hb, Leuc, Trc
- Elektrolytter og metabolitter: Na, K, Ca, Mg, F, Kreatinin, Urea
- Enzymer og proteiner: CK, ALAT, g-GT
- Jernstoffsiftet: Ferritin, Transferrin, Jern, Transferrinreseptor
- Lipider og glukose: Fastende glukose, HbA1c, Lipidprøver
- Endokrinologi: TSH, f-T4
- Vitaminer, sporelementer, annet: Folat, Vitamin B12, vitamin D, Homocystein

Metabolsk utredning

- Nedarvede sykdommer (familieanamnese), ofte flere søsken affisert i evt ulik grad
- Tidlig død/dødfødsel/spontanabort av ukjent årsak
- Psykisk utviklingshemming, forsinket utvikling, diffuse muskelplager, multiorganaffeksjon (CNS, hjerte, lever, hud), progresjon av symptomer, forverring i fasteperioder, ved akutt sykdom og vaksinasjon
- Døvhhet
- Dysmorfologi/avleiringspreg
- Psykiatrisk eller nevrologisk symptomer med ukjent etiologi og uvanlig forløp

Metabolsk utredning

- Generelle blodprøver
- laktat, glukose (hypo/hyperglykemi), ammoniakk (hyperammonemi), Hb (anemi), Diff (neutropeni), trc (trombocytopeni)
- Blodutstryk: vakuoliserte lymfocytter
- Ceruloplasmin
- Porfyrier
- Generell metabolsk screening fra blod og urin

Bilddiagnostikk

Cerebral MR indisert ved:

- Utviklingshemming av ukjent årsak, nevrologiske utfall, epilepsi, tap av ferdigheter, cerebral parese, psykiatriske symptomer, ADHD-spekteret. Ved mistanke om metabolske sykdommer rekvireres MR spektroskopi (leukodystrofier, Leigh syndrom, cerebellumatrofi, mitokondriesykdom).

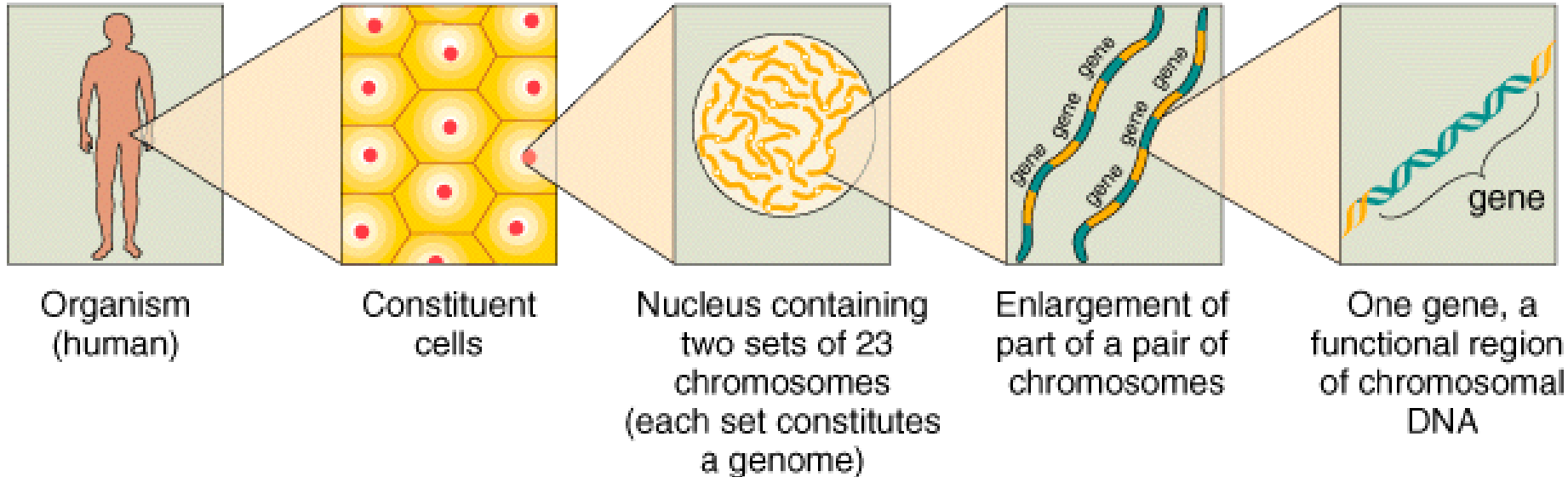
CT indisert ved:

- Påvisning av kalk (tuberøs sklerose, medfødt CMV eller toxoplasmose), mistenkt hydrocephalus, normaltrykkshydrocephalus, tumor, subduralt hematom

Fordel MR fremfor CT:

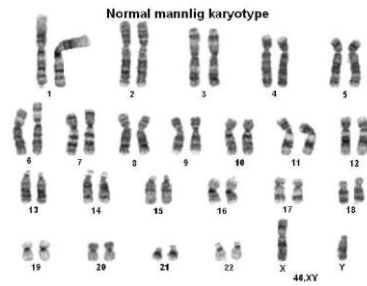
- Kan vise migrasjonsforstyrrelser, misdannelse, avleiringer ved nevrodegenerative sykdommer.

Genetisk undersøkelse

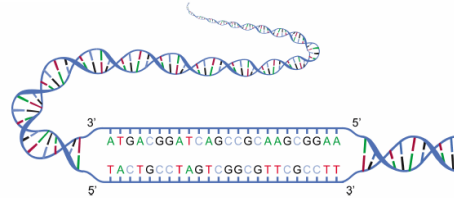


- **Hos mennesket har vi DNA i cellekjerna (og i mitokondriene)**
- **Mesteparten av genomet er 'junk' DNA med ukjent funksjon**

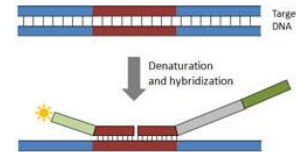
- **Kromosomanalyse**



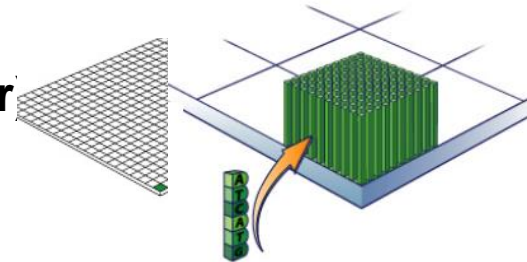
- **Sekvensering (punktmutasjoner)**



- **MLPA (større delesjoner, større duplikasjoner)**



- **Array-analyse (mikrodelesjoner, mikroduplikasjoner)**



- **Eksomsekvensering (NGS) (sekvensere mange utvalgte gener samtidig) (trio analyse, genpanel analyse)**



Genetisk undersøkelse

- **Karyotyping** (kromosomanalyse) av blodceller (1 glass Natrium heparin blod), ved mistanke om kjønnskromosomavvik og translokasjon
- **Fragilt x** syndrom hos alle med lærevansker/ID/ASD/ADHD (2 glass EDTA blod)
- **SNP array** (høyoppløselig kromosomanalyse) – (2 glass EDTA blod + fyll ut SNP array tilleggsskjema) ved medfødte misdannelser, ID, dysmorfologi, alvorlig autisme
- **MLPA** undersøkelser ved lærevansker/ASD/ADHD/syndrommistanke (2 glass EDTA blod) (mikrodelesjonssyndromer og sårbarhetsvarianter)
- **Målttede enkeltgen** undersøkelser (MLPA, sekvensering) (2 glass EDTA blod). Når en mistenker ett bestemt syndrom.
- Vurdere **genpaneler** (for eks. microcephalipanel, epilepsipanel og lignende) (2 glass EDTA blod).
- **Eksomsekvensering** dersom SNP array og Fragilt x analyse viser normale resultater. (TRIO foretrekkes dersom foreldreprøver er tilgjengelig)

Syndrom

- Sammenstilling av symptomer og tegn som ofte opptrer sammen og er eller antatt for å være resultat av en etiologi
- Deskriptiv, empirisk: Observert gjentatte ganger, publisert/beskrevet i flere artikler
- Redefineres over tid: anomalier legges til/trekkes fra
- Varierende mengde kjennemerker (knagger)
- Dysmorphologi, mental utvikling

Spennvidde i det kliniske bilde

Williams syndrom

- Karakteristiske ansiktstrekk
- Varierende grad av psykisk utv.hemming
- Medfødt hjertefeil (60%)
- Forhøyet calciumverdier
- Sosial/utadvendt personlighet



knagger

Syndromdiagnostikk – hvorfor?

- **Prognose**
- **Oppfølging** (kontroller)
- **Behandling** (kirurgi etc)
- **Arvelige aspekter** (risikovurdering for slektninger)
- **Sosiale aspekter** (identitet, gruppetilhørighet, sosiale og økonomiske rettigheter)
- **Unngå eksponering for langvarige utredninger** ("runddans")

Genetiske analyser, vær varsom

- arv
- ”uønsket” diagnose (pasient, pårørende)
- klinisk spennvidde, penetrans
- formidling (muntlig, skriftlig, til hvem?)

Eksempler på ulike svar på genetiske analyser

22 år gammel kvinne

- Alvorlig PUH,
- Sterkt forsinket motorisk utvikling,
- I barndommen åpen munn, siklet mye
- Balanseproblemer, bredbaset gange,
- Betydelig forsinket språkutvikling, per i dag meget begrenset språk
- Observert personlighetsendring, episode med psykose
- MR cerebrum viste frontal atrofi
- Store ører, lite dysmorfologi

Trio analyse: Heterozygot mutasjon i *AHDC1* gen. Analyseresultatet kan være forenlig med Xia-Gibs syndrom. Nyoppstått mutasjon (foreldrene er undersøkt)

Xia-Gibson syndrom: forsinket utvikling -særlig språk, hypotoni, koordinasjonsproblemer (ataxi), atferdsproblemer, søvnapnè, store ører, autistiske trekk, epilepsi, strukturelle hjerneforandringer, autosomal dominant arvegang

55 år gammel mann

- Alvorlig, vanskelig regulerbar epilepsi, første anfall ved 3 års alderen
- Lett psykisk utviklingshemming
- Autistiske trekk
- Medikamentelt utløst psykose
- Forsinket psykomotorisk- og språkutvikling
- MR cerebrum viste uttalt grad av hippocampussklerose

SNP array: [1p36 mikrolelesjon, variant av sannsynlig klinisk betydning](#)

1p36 mikrolelesjonssyndrom er godt beskrevet

Forsinket utvikling, lærevansker, ulik grad av psykisk utviklingshemming, hypotoni, epilepsi (to tredjedel, enkelte med alvorlig grad, vanskelig behandlingsbar, debu ved ca. 3 års alder) kardiomyopati, hørselshemming, alvorlige grad av ernæringproblemer (enkelte spiser kun moset mat i sped- og småbarnsperioden), ca 60% har ostipasjon (noen ganger i alvorlig grad), dyptsittende øyne, rette øyebryn

56 år gammel mann

- Alvorlig psykisk utviklingshemming
- Ingen språk
- Kraftig forsinket psykomotorisk utvikling, begynte å gå ved 10 års alder
- Kroniske mageplager med obstipasjon, noen ganger diare (utredet)
- Alvorlige ernæringsproblemer (moset mat i tidlig barnealder)
- Dysmorfe trekk, blant annet dyptsittende øyne, uttalt brei, høy og fremstående panne som dominerer bilde
- Søsters sønn med PUH og lignende ansiktsrekk, dog ikke så uttalt som hos pasienten, fungerer bedre enn pasienten

SNP array: ubalansert translokasjon med 1p36 deleksjon og 9q34 duplikasjon. Vi foreslår at man ser nøye på fenotypen og avgjøre om fenotypen passer med kromosomavviket

1p36 mikroleksjonssyndrom er godt beskrevet

Forsinket utvikling, lærevansker, ulik grad av psykisk utviklingshemming, hypotoni, epilepsi (to tredjedel, enkelte med alvorlig grad, vanskelig behandlingsbar), kardiomyopati, hørselshemming, rette øyebryn, dyptsittende øyne, alvorlige ernæringsproblemer (enkelte spiser kun moset mat i sped og småbarnsperioden), ca 60% har obstipasjon (noen ganger i alvorlig grad)

9q34 dyplikasjon: psykisk utviklingshemming, fremstående panne

36 år gammel kvinne

- Alvorlig psykisk utviklingshemming
- Sen motorisk utvikling
- Betydelig vektøkning i barnealderen
- Tidlig pubertetsutvikling, kraftig behåring
- Psykisk lidelse

SNP array: [sårbarhetsvariant 15q11.2 delesjon](#).

DNA forandringen sannsynligvis bare delvis forklarer pasientens PUH

Assosiert med språkforstyrrelse, forsinket utvikling, atferdsvansker, epilepsi, hjertefeil. Stor variasjon i fenotype, penetransen er lav (ca. 10%) slik at den også vil finnes hos mange friske personer.

14 år gammel jente

- Moderat PUH
- Nyretransplantert pga atrofi/nyresvikt
- Kortvokst
- Nedsatt hørsel
- Medfødt karakt
- Lymfødem i nyfødtp perioden
- Dysmorfe trekk (Turner/Nonnan lignende trekk)

- SNP array : 4 homozygositetsområder
- Trio analyse: vi har ikke funnet forklaring for pasientens kliniske bilde
- Ny trioanalyse anbefales om ca. to år

18 år gammel jente

- Moderat psykisk utviklingshemming
- Sen psykomotorisk utvikling,
- Forsinket språkutvikling
- Epileptogen aktivitet på EEG
- Dysmorfe trekk
- Makrosefali
- Adipositas
- Arachnoidalcycte
- Biter negler, også tånegler, biter gjenstander
- Ticslignende bevegelser rundt munnen
- Uklare nevrologiske utfall

Trio analyse: [Ingen sykdomsassosierte sekvensvarianter påvist](#), men en nyoppstått variant [med mulig klinisk betydning](#) (heterozygot mutasjon i *DDX3X* genet) pasientens kliniske bilde bør vurderes opp mot klinikk beskrevet i vedlagt artikkel

Variierende grad av PUH, hypotoni, atferdsvansker, aggresjon, spastisitet, bredbaset gange, bevegelsesforstyrrelser (dyskinesilignende bevegelser), epilepsi, cerebrale misdannelser, mikrocephali, autistiske trekk, hyperaktivitet, abnormale cerebrale funn, dysmorfe trekk