

# **Genetiske aspekter ved utviklingshemming**



**Valeria Marton**  
**Overlege, Seksjon for voksenhabilitering, UNN**

# Utviklingshemming ulike benevnelser, historikk

- Intellectual disability (ID)
- Intellectual developmental disorder
- Psykisk utviklingshemming
- Utviklingshemming
- Intellektuell funksjonshemming
- Mental retardation

# 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

# Psykisk utviklingshemming etiologi og risikofaktorer

- Prenatal

genetisk årsak, infeksjoner, miljømessige forhold inkludert stimulantia og medikamenter, sykdom hos mor, placenta sykdom

- Perinatal

prematuritet, rhesusuforlikelighet, fødselsasfyksi, alvorlige infeksjon, intrakraniell blødning, hodetraume, kjerneikterus

- Postnatal

CNS tumorer, infeksjoner, hodeskader, epileptisk encephalopati, intoksikasjon, underernæring, hypothyreoidisme

# Sentrale anamnesticke aspekter

- **Sosialanamnese:** Fritidsaktiviteter, venner, utdanning, arbeid, bosted
- **Familieanamnese** i 3 generasjoner/slektskart, Foreldre i slekt? Innvandrere? Adoptert?
- **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
- **Aktuell sykehistorie**
- **Tidligere sykdommer**

# Klinisk undersøkelse

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

# Dysmorphologi

- **HODE**
- Hode fasong: flat bakhode etc
- Hårfeste, hårkvalitet
- Ører: posisjon, konfigurasjon
- **Ansikt:**
- Panne: brei, fremskutt?
- Øyne: øyebryn, øyespalte, epicantus? avstand mellom øyne
- Nese: neserot, neserygg, nesetipp, philtrum
- Kinn: hengende etc. hypotoni?
- Munn: størrelse, åpen? gane, tenner
- hake
- **TRUNCUS**
- Nakke, hals: kort? brei?
- Ryggsøylen: scoliose?
- Brystben: trakt-, fyglebryst?
- Brystvortene: lateralstilt? Overtallige?
- **GENITALIA**
- Små, store, testikler
- **HENDER**
- Håndflate, håndrygg, fingrene, neglene
- **FØTTER**
- Tærne, neglene, fotsåler
- **HUD**
- Hudforandringer?

# Fotografering

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

filming av ufrivillige bevegelser, gangmønster

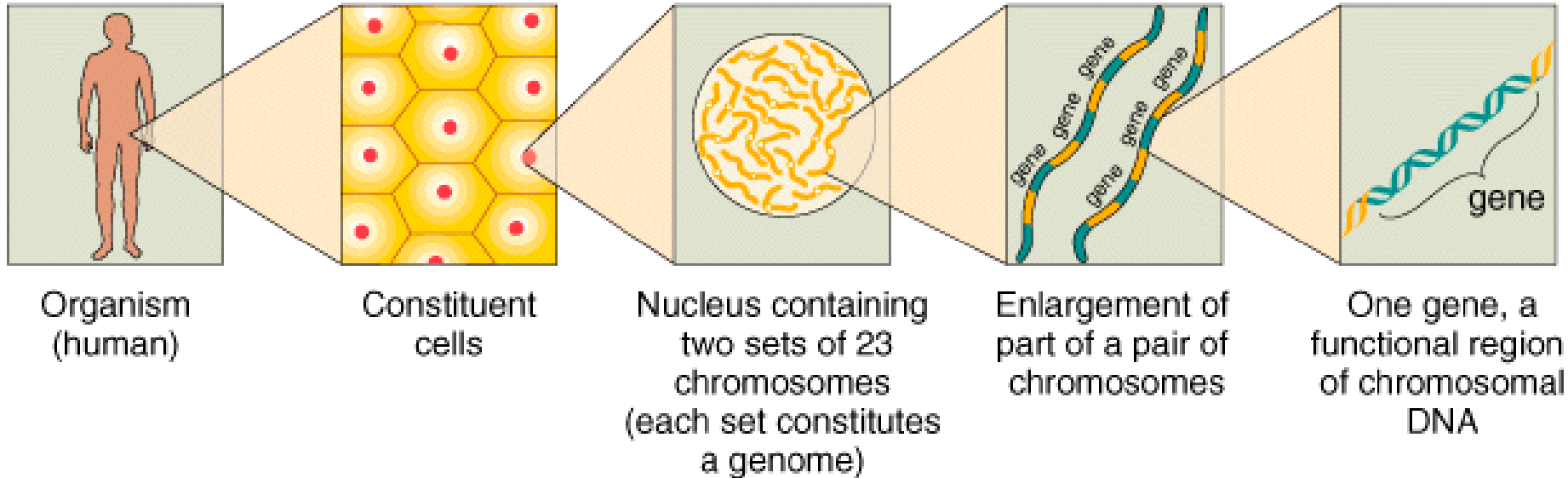
- Mest mulig nøytral bakgrunn, vær forsiktig med bruk av vidvinkel linse
- Bilder av familiemedlemmer kan av og til være aktuelt
- Spør om tillatelse til fotografering
- Informer om bruk og oppbevaring av bildene
- Bildene lagres i pasient journal
- Bildene slettes i kamera



# Supplerende undersøkelser

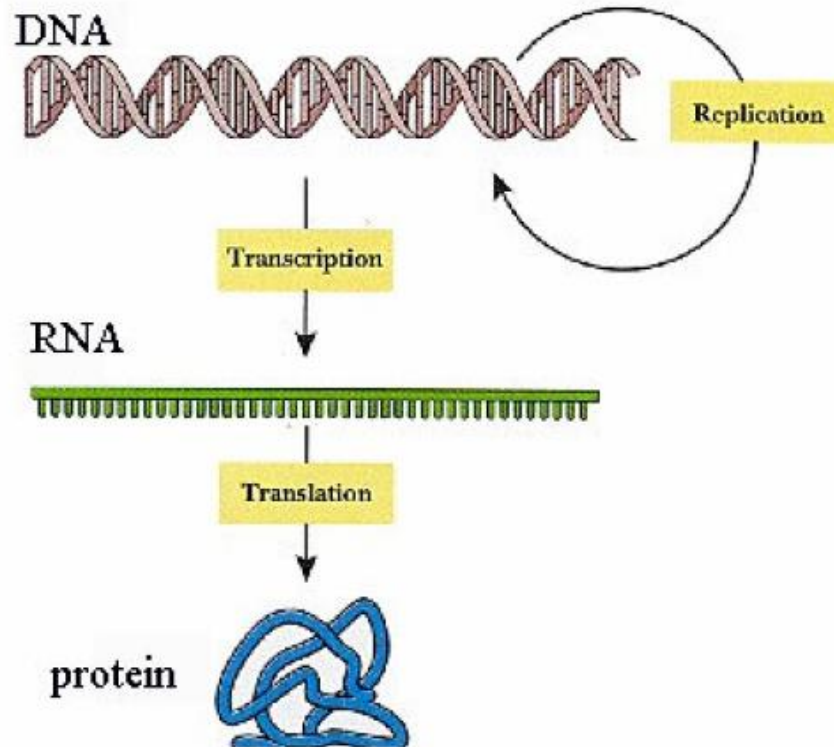
- **Standard blodprøver**
- **Metabolsk utredning**
- **Bilddiagnostikk**
- **Genetisk utredning**
  
- **Annen utredning på indikasjon** (EEG, ultralyd, røntgen totalskjelett, urinveier, nyrer, eco cor, muskelbiopsi)

# Genetisk undersøkelse

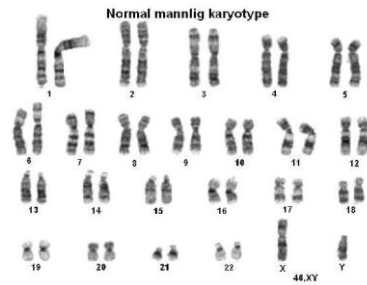


- **Hos mennesket har vi DNA i cellekjerna (og i mitokondriene)**
- **Mesteparten av genomet er DNA med ukjent funksjon**

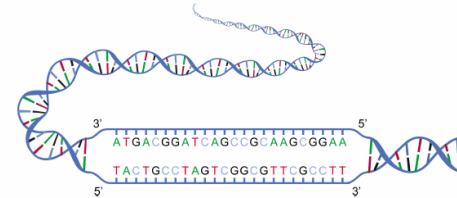
# Central Dogma



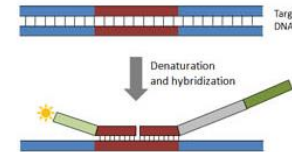
- **Kromosomanalyse**



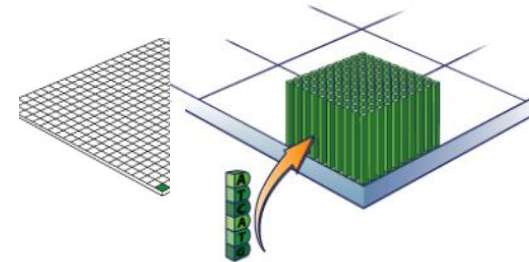
- **Enkelgensekvensering (punktmutasjoner)**



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



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



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



# Indikasjoner for genetiske analyser

- Utviklingsforstyrrelse/ lærevansker uten psykisk utviklingshemming/ uten syndrommistanke
  - Kromosomanalyse
  - MLPA kit for vanlige mikrotelesjoner/duplikasjoner som gir UF
  - FMR1 metyleringsspesifikk MLPA (fragilt X syndrom)
- Psykisk utviklingshemming, barneautisme, syndrommistanke
  - SNP array
  - FMR1 analyse
- Psykisk utviklingshemming moderat/ alvorlig eller syndrommistanke
  - Genpanel for utv. hem. med foreldreprøver og utfyllende kliniske opplysninger

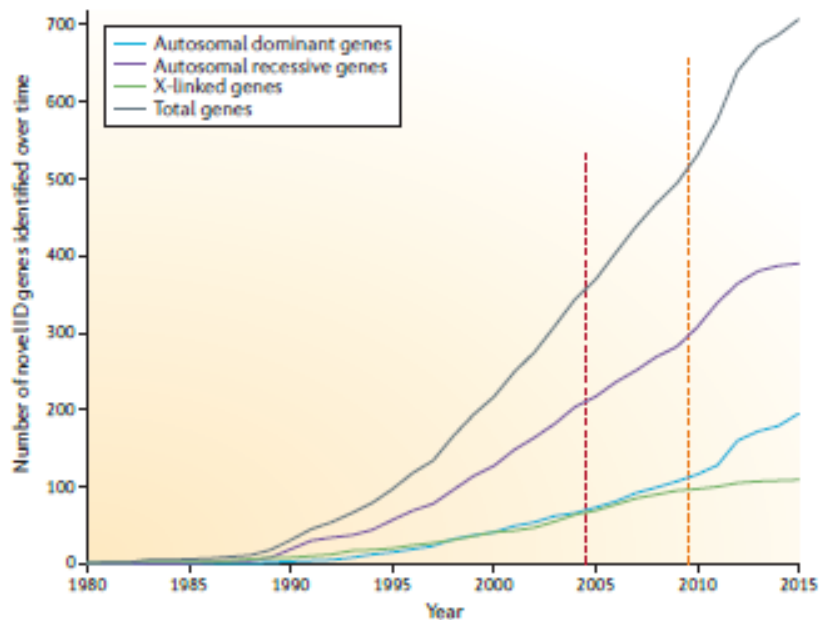
# Alvorlig vs mild utviklingshemming

- Alvorlig utviklingshemming
  - Oftere sporadisk, *de novo* dominante mutasjoner
  - Høyere utbytte ved genetiske analyser
- Mild utviklingshemming
  - Oftere multifaktorielt/komplekst
  - Lavere utbytte ved genetiske analyser (mangler gode tall)

*De novo* mutations hovedårsak til alvorlig ID

- Passer med fortsatt høy insidens selv om alvorlig fenotype/ redusert fitness

# Antall gener for psykisk utviklingshemming vs år



- SNP arrays
- NGS

Figure 1 | Increase of genes linked to isolated ID and ID-associated disorders. Graphical overview of the increase in gene discovery for isolated

# Psykisk utviklingshemming, genetiske avvik

- Numeriske kromosomavvik
- Delesjonsjoner (manglende del)
- Duplikasjoner
- Dynamiske gen avvik (mutasjon)
- Spesifikke sjeldne gen avvik (mutasjon)



# Numeriske kromosomavvik

## eks. Downs syndrom, trippel X, Klinefelters syndrom

- **Downs syndrom**

### Varierende grad av psykisk utviklingshemming

Ytre særtrekk, hjertemisdannelser forekommer, tidlig demens kan forekomme

- **Trippel X**

### Kan ha kognitive vansker som gir lærevansker og emosjonelle problemer

- Vanligvis normale fysiske trekk
- Motorisk utvikling kan være forsinket
- Språkutvikling kan være forsinket

- **Klinefelters syndrom**

### Kan ha lese- og skrivevansker og konsentrasjonsvansker

Ofte høyere enn gjennomsnittet

Fruktbarhet er manglende eller sterkt redusert

# Delesjoner

## eks. Williams syndrom

De fleste har forsinket utvikling med stor spredning i IQ

- Delesjon 7q11.23
- Syn
- Hørsel
- Dyp, hes stemme
- Kortvoksthet
- Økt nivå av kalsium i blodet
- Hjerte- karforandringer (SVAS)
- Ernæringsvansker
- Overbevegelige ledd
- Forekomst av angst, depresjon, tvangslidelser

# Delesjoner

## eks. Smith Magenis syndrom

- Ytre særtrekk
- Syn
- Hørsel
- Hjerte
- Atferd
- **Svært varierende grad av utviklingshemming**
- Delesjon 17p11.2 (ulik størrelse)

# Duplikasjoner

## eks. 22g11.2 duplikasjon

- Stor variasjon i det kliniske bilde fra ingen/få symptomer til mer symptomer
- Generelt forsinket utvikling
- Ernæringsvansker
- Medfødt hjertefeil
- **Nedsatt kognitiv funksjon og lærevansker**
- Oppmerksomhetsforstyrrelse
- autismspektervansker

# Dynamiske gen avvik (mutasjon) eks. Fragilt X-syndrom

## Varierende grad av psykisk utviklingshemming, lærevansker

- Avlangt ansikt, stor hodeomkrets
- Utstående ører
- Høy gane
- Lav muskel tonus
- Store testikler
- Dårlig blikkontakt, forsinket motorisk og språkutvikling
- X bundet arv

Trinukleotid repeat ekspansjon: CGG i FMR-1 genet på X kromosomet

Normalt: 5-53 CGG repeats

Premuterte bærere: 54-200 repeats

Full mutasjon: over 200 repeats

# Spesifikke sjeldne genetiske avvik

eks. *DDX3X* gen assosiert utviklingsforstyrrelse

- **Pasient 1** Kvinne, **alvorlig psykisk utviklingshemming**, betydelig forsinket psykomotorisk utvikling, språkløs, ustø og brei gange, tynne lepper, tettsittende øyne, skjeling, liten hodeomkrets
- **Pasient 2** Kvinne, **moderat psykisk utviklingshemming**, sen psykomotorisk utvikling, epilepsi, syn: +7,+8, tettsittende øyne, skjeling, tyn overleppe, sen språkutvikling
- **Pasient 3** Kvinne, **moderat psykisk utviklingshemming**, hypoton etter fødselen, bemerket liten hake, forsinket psykomotorisk utvikling, spisevegring i de første leveårene, betydelig forsinket språkutvikling, syn: +9,
- **Pasient 4** Kvinne, **alvorlig psykisk utviklingshemming**, hypoton etter fødsel, hypermobile ledd, utydelig og nasal tale, atferdsvansker med utagering, autistiske trekk, ADHD i barnealderen, tettsittende øyne, smale lepper

# **DDX3X gen assosiert utviklingsforstyrrelse**

- Forsinket utvikling
- **Variierende grad av psykisk utviklingshemming**
- Variierende grad av nevrologiske symptomer
- Hypotoni
- Mikrokefali
- Bevegelsesforstyrrelser
- Atferdsvansker (autisme, ADHD)
- Leddhypermobilitet
- Hørsels- og synshemming
- Sprækforstyrrelser, noen forblir språkløs
- CNS forandringer
- Særtrekk i ansiktet