

# **Utvecklingsstörning/ Intellektuell funktionsnedsättning**

## **Riktlinjer för medicinsk utredning**

**Svensk neuropediatrik förening -  
arbetsgruppen för utvecklingsstörning**

**2015-02-02**

**Revidering 2018-11-02**

## Sammanfattning

Att genomföra en medicinsk utredning innebär att söka orsak till utvecklingsstörning. Etiologisk diagnos kan ge information om prognos och återupprepningsrisk, samt möjliggöra prenatal diagnostik och ibland riktad behandling.

Utredning av ett barn med utvecklingsstörning innefattar noggrann anamnes och status, tre-generationers släktträd, bedömning av dysmorfa drag och neurologisk undersökning. Resultatet av denna kartläggning kan inge misstanke om etiologi, och därmed styra utredningen. Vid IQ <50 anges att man kan finna säker orsak i ca 80 %, vid IQ 50-70 endast i ca 45 %. Detta har i ett kliniskt perspektiv betydelse för utredningens omfattning.

Vid födelsen kan misstanke om Downs syndrom uppkomma och detta kan bekräftas genetiskt. Under spädbarnsåret eller senare kan en utvecklingsförsening konstateras, utvecklingsstörning kan fastställas med begåvningsstest tidigast från ca 3 års ålder. Barn med såväl utvecklingsförsening som utvecklingsstörning ska bedömas av barnläkare/barnneurolog. Om etiologisk diagnos fortfarande är oklar efter detta bör analys med gendos-array och Fragilt X-analys genomföras. Båda dessa är DNA-baserade undersökningar. Ytterligare genetisk utredning genomförs därefter utifrån klinisk misstanke.

MR hjärna genomförs framför allt vid mikro-/makrocefali, neurologiska fynd (fokala fynd, ataxi, spasticitet) och specifika ögonfynd men kan övervägas hos alla utan klar diagnos.

Metabol utredning ska övervägas för alla barn med oklar utvecklingsstörning.

**Rekommenderad basal utredning innefattar: TSH, T3, T4, blodstatus, ferritin, CK (pojkar i småbarnsåren/förskoleåldern), gendos-array, Fragilt X-analys. Syn och hörsel bör undersökas av ögonläkare respektive audiolog.**

Specifika symtom kan föranleda ytterligare riktad provtagning. Vid misstanke om metabol sjukdom bör kontakt tas med exempelvis regionens metabola centra.

Vid oklar diagnos därefter kan klinisk genetiker konsulteras. Familjer där genetisk orsak till barnets utvecklingsstörning påvisats bör erbjudas genetisk vägledning

# Innehållsförteckning

Definition

Prevalens

Måttlig till svår utvecklingsstörning

Lindrig utvecklingsstörning

Samexisterande funktionsnedsättningar

Etiologi

Prenatala faktorer

Perinatala faktorer

Postnatala faktorer

Etiologi i relation till tidsfaktorn

Medicinsk utredning

Anamnes och status

Genetisk utredning

Kromosomanalys

FISH-analys

Fragilt X-analys

Övrig molekylärgenetisk diagnostik

Neuroradiologi

Metabol utredning

Övrigt

Sammanfattning

Referenser

Författare

## Definition

I Sverige använder vi International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) (1) och kriterier enligt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, nu DSM-5 (APA 2013) för att definiera utvecklingsstörning/intellektuell funktionsnedsättning (2). Den amerikanska terminologin enligt DSM-5 är Intellectual Disability/Intellectual Developmental Disorder. Den svenska termen Intellektuell funktionsnedsättning införs i svenska versionen av DSM-5. ICD-10 använder termen Psykisk utvecklingsstörning. För diagnosen utvecklingsstörning krävs att begåvningsstest visar IQ understigande ca 70 (70+/-5), och att det föreligger brister i adaptiva förmågor, det vill säga nedsatt förmåga att utifrån ålder och sociokulturell bakgrund kunna möta de krav på vardagsfärdigheter som ställs i det dagliga livet.

Utvecklingsstörningen ska ha visat sig under utvecklingsperioden (developmental period, DSM-5), det vill säga före 18 års ålder.

Utvecklingsstörning graderas i grav (IQ 0-20), svår (IQ 21-35), måttlig (IQ 36-50) och lindrig (IQ 51-70). I amerikansk litteratur anges ofta uppdelningen ”severe” (IQ <50) och ”mild” (IQ 50-70). Könsfördelningen visar övervikt för pojkar (ca 1,5:1) vilket delvis kan förklaras av förekomst av vissa x-bundna syndrom, som Fragilt X syndrom.

Länge har termen Psykomotorisk utvecklingsförsening använts för en generell utvecklingsförsening (Global developmental delay), hos yngre barn. Detta definieras som en signifikant försening i två eller flera områden inkluderande grov-/finmotorik, tal/språk, kognition, personligt/socialt och ADL-funktion (3-7). Termen gäller barn som är försenade i utvecklingens milstolpar vilket talar för brister i inlärning och adaptiv förmåga.

Utvecklingsförsening kan förutsäga framtida utvecklingsstörning men den kan också vara övergående. Det finns uppgifter på förekomst av utvecklingsförsening/utvecklingsavvikelse i storleksordningen 5-7% av förskolebarn (8). Det är att föredra att diagnoser som Specifik motorisk utvecklingsstörning-och/eller Specifik språklig utvecklingsstörning, används istället för termen ”psykomotorisk utvecklingsförsening” som antyder att det finns en intellektuell försening fast en sådan inte alltid kunnat bedömas. Den termen har inte heller någon tydlig koppling till vårt diagnosystem ICD-10 (1). Motorisk och/eller språklig utvecklingsstörning används för yngre barn där utvecklingsbedömning av psykolog inte kunnat utföras. Termen psykisk utvecklingsstörning/intellektuell funktionsnedsättning används för barn där

utvecklingsbedömning genomförts med begåvningsstest och adaptivt test och där resultatet talar för detta.

Inom kort kommer termen intellektuell funktionsnedsättning (i svenska versionen av DSM-5) att börja användas för det som idag i Sverige benämns psykisk utvecklingsstörning. I denna sammanställning används båda termerna; utvecklingsstörning och intellektuell funktionsnedsättning.

Utvecklingsstörning innebär en bestående funktionsnedsättning. Om ett barn har en påtaglig utvecklingsförsening kan det tidigt stå klart att barnet har en utvecklingsstörning. En utredning av psykolog med begåvningsstest och adaptiv bedömning kan bekräfta detta från ca 3 års ålder. Lindrig utvecklingsstörning kan inte diagnostiseras säkert förrän barnet är ca 5 år, ibland dock inte förrän barnet kommit i skolåldern. Det är angeläget att behandlingsbara orsaker till utvecklingsförsening, som till exempel hypotyreos och vissa metabola sjukdomar, uteslutits innan diagnos utvecklingsstörning fastställs. Det är också viktigt att vid utredningen beakta om ogynnsamma sociala faktorer påverkar barnets fungerande och i så fall initiera specifika åtgärder i samarbete med socialtjänst (9).

Att genomföra en medicinsk utredning innebär att söka etiologisk diagnos som orsak till utvecklingsstörningen. I de flesta rekommendationer anges att även barn med påtaglig utvecklingsförsening ska genomgå samma utredning. Tidpunkt för medicinsk utredning ska alltså inte skjutas fram för att man inte fastställt att barnet har utvecklingsstörning. Anledning till utredning är att etiologisk diagnos kan ge information om prognos och återupprepningsrisk, samt möjliggöra prenatal diagnostik (fosterdiagnostik eller preimplantatorisk diagnostik) och ibland riktad behandling (10). Den medicinska utredningen bör genomföras av barnläkare/barnneurolog.

## **Prevalens**

### **Måttlig och svår utvecklingsstörning**

Förekomsten av måttlig och svår utvecklingsstörning (IQ<50) varierar utifrån studerad population och demografiska förhållanden. Nordiska studier har visat en prevalens på ca 3/1000 barn (11,12). I utvecklingsländer med bristande pre-och perinatal vård, avsaknad av genetisk rådgivning, och i befolkningen en ökad andel av släktskap mellan föräldrar, är prevalensen högre (13).

Trots att medicinska framsteg i form av till exempel screening och vaccinationer medfört att flera tillstånd med svår utvecklingsstörning minskat; till exempel phenylketonuri (PKU), medfödd hypotyreos och prenatal rubellainfektion, så har detta inte påverkat den totala prevalensen. Andra faktorer som ökad överlevnad för barn födda extremt för tidigt (före 28 graviditetsveckor) och för barn med svåra CNS-skador gör att den totala prevalensen av måttlig och svår utvecklingsstörning inte gått ned. I en svensk studie fann man även att prevalensen påverkades av områdets demografi; i ett område med hög andel invånare från länder där ingifte är vanligt var prevalensen av måttlig till svår utvecklingsstörning högre än i tidigare svenska studier (14).

### **Lindrig utvecklingsstörning**

Förekomst av lindrig utvecklingsstörning varierar mellan studier, och är beroende av använd testmetod, definition, den undersökta populationens demografiska karaktäristika - till exempel socioekonomisk status och den studerade gruppens ålder. Statistiskt skulle ca 2 % av befolkningen ha en IQ < 70 (motsvarande ett värde under – 2 SD från medelvärdet 100). Då lindrig utvecklingsstörning inte enbart definieras med ett IQ-värde, utan också kräver att den adaptiva förmågan är påtagligt nedsatt och ger en funktionsnedsättning, blir andelen som uppfyller de diagnostiska kriterierna för lindrig utvecklingsstörning något lägre.

I Norden anges vanligen prevalenser mellan 0,4-1,3 % (12, 15-17). Sambandet mellan socioekonomisk status och prevalens av lindrig utvecklingsstörning i en studerad region kan förklaras med den betydande andel av lindrig utvecklingsstörning som har en hereditär bakgrund. I områden med låg socioekonomisk status kan fler föräldrar förväntas ha haft

svårare att klara teoretisk utbildning och därmed ha svårare på en arbetsmarknad, som idag är alltmer kognitivt krävande.

### **Samexisterande funktionsnedsättningar**

Vid funktionsnedsättningar som cerebral pares, epilepsi, autismspektrumtillstånd, ADHD och utvecklingsstörning/intellektuell funktionsnedsättning är det vanligt med andra, samtidigt förekommande funktionsproblem/svårigheter.

Samtidig cerebral pares förekommer hos 6-9 % av barn med lindrig utvecklingsstörning och hos ungefär det dubbla antalet, ca 20 %, vid måttlig och svår utvecklingsstörning. Epilepsi har beräknats hos 12-15 % respektive 35 % av barn med lindrig respektive måttlig eller svår utvecklingsstörning (11). Barn med svårbehandlad epilepsi har i hög utsträckning svår utvecklingsstörning och ytterligare funktionsnedsättningar. I en studie hade 45 % av barnen med svår utvecklingsstörning epilepsi med svårbehandlade anfall (18).

Symtom inom autismspektrum eller ett autismspektrumtillstånd har studerats och i en studie hade ungefär 20 % av barnen med utvecklingsstörning ett autismspektrumtillstånd, varav ca 10 % hade autism (19). ADHD är också starkt överrepresenterat vid utvecklingsstörning och viktigt att uppmärksamma (17, 20).

Syn- och hörselnedsättningar förekommer också i ökad omfattning hos grupper med utvecklingsstörning (11).

Olika typer av psykiatriska symtom som oro, depression och ångest är vanligt. I en studie där alla typer av psykiatriska symtom hos skolbarn med lindrig och måttlig till svår utvecklingsstörning studerades fann man att 50 % av dem med lindrig utvecklingsstörning och mer än 60 % av dem med måttlig och svår utvecklingsstörning hade sådana samexisterande psykiatriska symtom (21). Psykiatriska symtom kan med ökande grad av utvecklingsstörning ta sig annorlunda uttryck än vad som är välkänt och bör därför alltid övervägas.

# Etiologi

## Prenatala faktorer

Prenatala orsaksfaktorer är i särklass vanligast, ca 60-80 % av fallen, medan perinatal och postnatal orsak är ovanligare. Det finns en överlappning mellan dessa orsaker; ett foster med en prenatal avvikelser kan vara mer sårbart för perinatal skada.

Några olika diagnoser nämns här, inte för att de är vanligast utan som illustration till de olika genetiska mekanismerna. Omfattande information om ovanliga diagnoser finns på Socialstyrelsens hemsida:

[www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser)

Genetiska tillstånd kan vara kromosomala där Downs syndrom (trisomi 21) är i särklass vanligast med en incidens av 1/700 (1,3/1000). Ett kromosomalt tillstånd, som kan ge lindrig utvecklingsstörning är Klinefelters syndrom med könskromosomuppsättningen XXY. Det finns en rad tillstånd med deletion eller duplikation av del av kromosom, så kallade mikrodeletions- och mikroduplikationssyndrom.

Även mutationer i enskilda gener kan ge syndrom med dysmorfa drag och utvecklingsstörning. Ett monogent tillstånd är till exempel Fragilt X syndrom, detta tillstånd nedärvs X-bundet och är den vanligaste ärftliga orsaken till utvecklingsstörning. Ett annat monogent tillstånd är Retts syndrom, som efter Downs syndrom anges vara den näst vanligaste orsaken till svår utvecklingsstörning hos flickor. En del monogena tillstånd nedärvs dominant men de flesta ärvs recessivt, som Joubert syndrom (genmutation) och Smith-Lemli-Opitz syndrom (genmutation som ger defekt i kolesterol syntes).

Ärftliga metabola sjukdomar (Inborn errors of metabolism) är andra monogena tillstånd vilka ofta nedärvs recessivt. Diagnos av dessa tillstånd är särskilt viktiga då det kan finnas effektiv behandling och då prenatal diagnostik kan vara möjlig. Exempel är Phenylketonuri (PKU) och kongenital hypotyreoos som dock är ovanliga i västvärlden idag på grund av neonatal screening. Hos barn från andra delar av världen kan dessa diagnoser behöva övervägas. Maple syrup urine disease (MSUD), homocystinuri och andra aminosyra- och organiska syra-rubbningar är ovanliga men kan behandlas. En del metabola sjukdomar ger förutom utvecklingsstörning också grova ansiktsdrag drag, exempelvis mucopolysaccharidoser.

Neurokutana sjukdomar, som Tuberös scleros (TS) och Neurofibromatos typ 1 (NF1), nedärvs dominant och kan ge utvecklingsstörning, svår vid TS och lätt vid NF1 (vid NF1 ses ibland bara inlärningssvårigheter men normal begåvning). Vid båda dessa sjukdomar kan orsaken vara en nymutation, sjukdomen finns då således inte hos föräldrarna.

Avvikelser i hjärnans utveckling, t.ex. kortikala missbildningar, kan ses samtidigt med utvecklingsstörning, epilepsi och neurologiska avvikelser. Flera av dessa missbildningar har visat sig vara genetiska till exempel vissa former av lissencephali. De kan också vara förvärvade, till exempel orsakade av prenatal infektion. Bland de genetiska orsakerna till missbildningar finns flera metabola sjukdomar, till exempel perioxisomala sjukdomar och mitokondriella sjukdomar.

Det finns en grupp tillstånd med flera inre missbildningar kopplat till utvecklingsstörning som brukar kallas oklart missbildningssyndrom (multiple congenital anomaly/mental retardation syndrome). Sannolikt orsakas många av dessa tillstånd av genetiska förändringar.

Hos pojkar med tidig utvecklingsförsening kan det vara viktigt att kontrollera CK med tanke på Duchennes muskeldystrofi. Intrauterin näringsbrist och låg födelsevikt är riskfaktorer för utvecklingsstörning, missbruk hos modern under graviditet likaså. Mest känt är Fetalt Alkohol Syndrom, FAS (Fetal Alcohol Spectrum Disorders, FASDs), som är en viktig orsak till lindrig utvecklingsstörning (22). Fynd talande för detta är, känt alkoholmissbruk hos mor, dysmorfa drag, mikrocefali, optikusatrofi och hyperaktivitet (ofta ADHD). En annan omgivningsfaktor som ökar risken för utvecklingsstörning är påverkan av vissa läkemedel under graviditet, som Fetalt valproat syndrom.

Fetal infektion, som Cytomegalovirus (CMV) och Toxoplasma, ger ofta svår utvecklingsstörning och neurologiska avvikelser. Prenatal CMV infektion kan orsaka kortikal missbildning (23).

### **Perinatale faktorer**

Perinatale faktorer står för ca 10 % av orsakerna till utvecklingsstörning, framför allt måttlig och svår hypoxisk-ischemisk encephalopati. Ofta finns en kombination av pre- och perinatale faktorer. Kramper i neonatalperioden är stark riskfaktor för senare utvecklingsstörning (24), detta troligen för att kramperna i sig indikerar hjärnskada. Utvecklingsstörningen är då sällan

isolerad utan är oftast associerad med CP-syndrom och eventuellt senare epilepsi. Också extremt för tidigt födda barn (födda före vecka 26-28) utgör en riskgrupp för utveckling av kognitiv funktionsnedsättning, som kan inkludera utvecklingsstörning (25).

### **Postnatala faktorer**

Postnatala faktorer är ovanliga, 1-10 %. Alla typer av hjärnskador kan vara orsak, framför allt meningit, encefalit, encefalopati (ex på immunologisk grund), tumör i CNS (strålbehandling) och trauma. Malnutrition postnatalt är ett stort problem i stora delar av världen.

### **Etiologi i relation till tidsfaktorn**

Möjligheten att påvisa en orsak varierar beroende på grad av utvecklingsstörning. Vid IQ <50 anges säker orsak till utvecklingsstörningen i 80 %. Huvuddelen är prenatal och Downs syndrom dominerar helt (26). Peri- och postnatal faktor ses hos 15-20 % vardera. Vid IQ 50-70 anges ofta att endast cirka 45 % har fastställd orsak. Peri- och postnatala faktorer är också här ovanliga. FAS (FASDs) som orsak till lindrig utvecklingsstörning förekommer men exakt prevalens är svårbedömd då ett påvisat alkoholmissbruk hos modern krävs för diagnos. Även om genetisk definitiv orsak är mer ovanlig i den lindrigare gruppen förekommer familjär ansamling i många av dessa fall och i en del av dessa familjer kan man finna en genetisk avvikelse. Allt fler mikrodeletions- och mikroduplikationssyndrom (submikroskopiska deletioner/duplikationer) beskrivs och där har barnen ofta en lindrig utvecklingsstörning (27).

## Medicinsk utredning

### Anamnes och status

Anamnes ska innehålla uppgift om hereditet avseende utvecklingsstörning, epilepsi eller annan neurologisk sjukdom och neuropsykiatrisk problematik. Ett släkträd omfattande minst tre generationer bör göras. Uppgift om eventuellt släktskap mellan föräldrar är viktig. Vidare ska finnas uppgift om tidigare graviditeter, tidigare missfall eller postnatal död, missbruk, läkemedel, aktuell graviditet och förlossning. Förekomst av symtom som kramper, hypotoni eller uppfödningssvårigheter under neonatalperioden ska kartläggas. Genomgång av utvecklingens milstolpar framför allt för fin- och grovmotorik, tal/språk och social kompetens ska ingå. Viktigt är att fånga eventuella förluster av tidigare uppnådda förmågor (regression). Bedömning av ADL-funktion ska göras. Samexisterande problem som krampsjukdom, tecken till ADHD eller autismspektrumstörning, beteendeproblem, sömnstörning och uppfödningssvårigheter ska penetreras då dessa är viktiga för fortsatt omhändertagande. Slutligen ska sociala faktorer och tidigare utredning gås igenom.

Status med tillväxt (längd, vikt, huvudomfång), ~~yttre genitalia~~, leverförstoring, hos pojkar testiklar, ska bedömas. Vidare ska neurologstatus gås igenom (fokala symtom, ataxi, spasticitet). Bedömning av hudförändringar, missbildningar, skelettavvikelse och dysmorfa drag ska göras. Syn/ögon- och hörselbedömning ska göras hos ögonläkare respektive audiolog.

Efter en klinisk bedömning tas ställning till laboratorieprover, radiologi och vidare konsultationer (5, 28, 29).

## Genetisk utredning

### Kromosomanalys

Traditionell kromosomanalys påvisar avvikelser i 5 % hos barn med utvecklingsstörning, detta gäller alla grader och båda könen. Observera att även barn med lindrig utvecklingsstörning har påfallande hög andel avvikelser. Numeriska avvikelser av

könskromosomer ses framför allt vid lindrig utvecklingsstörning (ex Klinefelter syndrom, XXY). Numeriska avvikelser av autosomala kromosomer ses framför allt vid svårare utvecklingsstörning (trisomi 13, 18 och 21). Strukturella avvikelser ses framför allt vid måttlig-svår utvecklingsstörning. Det finns en korrelation mellan antal dysmorfa drag och sannolikhet att finna en kromosomavvikelse. Detta är dock inte obligat varför någon form av kromosomanalys ska ingå i utredningen av alla grader av utvecklingsstörning. Internationell konsensus finns för att traditionell kromosomanalys ska ersättas med gendos-array (30, 31).

### **FISH-analys**

Kromosomavvikelser innefattar ofta kromosomens telomer och analys av subtelomera regioner med FISH-teknik (subtelomer-FISH) har visat kromosomavvikelse (deletion eller duplikation) av någon autosomal kromosom i 6 % hos barn med utvecklingsstörning, oavsett förekomst av dysmorfa drag. Subtelomer-FISH ersätts nu alltmer av gendos-array. Vid misstanke om specifik diagnos (ex 22q11-deletion) kan riktad FISH-eller MLPA-analys utföras (32).

### **Gendos-array**

Gendos-array kan detektera deletioner och duplikationer i hela genomet med mycket hög upplösning och är överlägset FISH-tekniken när orsak till utvecklingsstörning är oklar. Studier visar att man finner kromosomavvikelse hos barn med utvecklingsstörning, dysmorfa drag och normal kromosomanalys i ca 10-15 % (29, 30). Det kan handla om subtelomer deletion, obalanserad translokation, mikrodeletion, mikroduplikation eller låggradig trisomi mosaik. Man kan däremot inte påvisa balanserade translokationer eller inversioner, (vilka dock inte brukar ge några symtom), inte heller mutationer i enskilda gener. Vid analys påvisas ibland oklara fynd varför prov från båda föräldrar kan behövas för att avgöra om det rör sig om en ovanlig normalvariant. Gendos-array rekommenderas idag före traditionell kromosomanalys som första genetiska analys i utredningen av oklar utvecklingsstörning. Provtas för DNA-baserad diagnostik (28, 30, 31, 32).

## **Fragilt X-analys**

Fragilt X syndrom anses vara den vanligaste ärftliga orsaken till utvecklingsstörning. Vid svår utvecklingsstörning (IQ <50) finner man Fragilt X hos ca 4 %, vid lindrig utvecklingsstörning hos ca 1 %. I den totala gruppen har man funnit Fragilt X i 1 % hos pojkar och 0,3 % hos flickor. Kliniska fynd som talar för Fragilt X är följande; positiv familjeanamnes avseende utvecklingsstörning, utåtstående öron och testikelhypertrofi hos pojkar, överrörliga leder och autismspektrumstörning. DNA-analys för Fragilt X bör utföras på alla pojkar med oklar utvecklingsstörning då man hos yngre pojkar ofta inte finner några yttre drag. Flickor med Fragilt X har oftast mildare symtom utan typisk klinisk bild varför man bör vara frikostig med testning av flickor, framför allt vid positiv familjeanamnes. Prover tas för DNA-baserad diagnostik.

## **Övrig molekylärgenetisk diagnostik**

DNA-analys används ofta för att bekräfta en klinisk diagnos (på samma sätt som den kliniska diagnosen Downs syndrom bekräftas med kromosomanalys) i de fall där den genetiska orsaken är känd. Exempel på detta är Retts syndrom, orsakat av mutation av MECP2-genen. Hos en viss andel av dem som har en specifik klinisk diagnos kan dock diagnosen inte bekräftas genetiskt. DNA-analys används också för att klarlägga den genetiska mekanismen vid vissa diagnoser och för att öka säkerheten vid genetisk rådgivning. Ett exempel är Angelmans syndrom som kan orsakas av flera genetiska mekanismer; interstitiell deletion av den kritiska regionen på kromosom 15q, uniparental disomi, imprintingmutation eller mutation i genen UBE3A. Mekanismen har betydelse för genetisk rådgivning. DNA-analys är också viktig för patienter med atypisk bild av känt kliniskt syndrom. Ett exempel är Retts syndrom där det tycks finnas mildare fall som inte uppfyller kliniska diagnostiska kriterier men där DNA-analys kan bekräfta diagnosen.

## **Neuroradiologi**

Magnetisk resonanstomografi (MR) av hjärnan är den adekvata undersökningen hos patienter med misstänkt missbildning i CNS associerad med utvecklingsstörning. Undersökningen görs oftast i narkos. Andelen avvikelser är högre hos barn med svår utvecklingsstörning. Fynd är ofta någon typ av cerebral dysgenesi i form av CNS-missbildningar, migrationsstörning eller en sjukdom i hjärnans vita substans. Om inte specifik frågeställning finns innan, bör inte MR göras före 2 års ålder för att då också kunna bedöma grad av myelinisering. MR hjärna kan inte längre anses obligat vid utredning av oklar utvecklingsstörning. MR av hjärnan ska framförallt övervägas när det finns kliniska fynd i form av mikro-/makrocefali, fokal neurologi (spasticitet, ataxi, rörelserubbning) och vid tecken till stagnation/regression i utvecklingen (33).

## **Metabol utredning**

Ärftliga metabola sjukdomar är en ovanlig orsak till isolerad utvecklingsstörning men man bör alltid överväga denna sjukdomsgrupp eftersom ärftlighet ger en risk för upprepning i familjen och därför att vissa av sjukdomarna kan behandlas (34).

Misstanke om ärftlig metabol sjukdom uppkommer om det finns släktskap mellan föräldrarna eller oförklarad neonatal död i familjen. Spasticitet, ataxi, rörelserubbning, epilepsi eller annan organpåverkan hos barnet stärker misstanken. Grova ansiktsdrag och lever/mjältförstoring kan tala för inlagringssjukdom. Om barnet visar stagnation eller regress i sin utveckling, har haft hypoglykemi, epilepsi, inre organpåverkan eller psykiatriska symtom ökar detta indikationen för utredning avseende metabol sjukdom.

Den neonatala screeningen omfattar en rad medfödda sjukdomar men är på intet sätt heltäckande. Alla barn med försenad utveckling bör lämna prov för tyreoidaefunktion (TSH, T3, T4). Neonatal screening med endast TSH fångar inte central hypotyreoos.

Hos barn med utvecklingsstörning utan uppenbara associerade symtom kan metabol utredning övervägas. Ställningstagande till metabol utredning bör i varje enskilt fall ske utifrån ålder,

grad av utvecklingsstörning, förlopp och förekomst av associerade symtom. För provtagning hänvisas till speciallitteratur eller kontakt med specialist inom området (35,36).

Vid misstanke om metabol sjukdom bör patienten remitteras till metabolt inriktad barn-neurolog/endokrinolog/hepatolog eller till ett av de metabola centra som finns i Umeå, Uppsala, Stockholm, Lund respektive Göteborg.

## **Övrigt**

Kontrollera blodstatus inklusive ferritin för att utesluta anemi. Ta CK för att inte förbise tidig debut av Duchennes muskeldystrofi (pojkar i småbarnsåren/förskoleåldern). Analys av bly-nivå bedöms inte behövas rutinmässigt då vi i Sverige inte har förekomst av bly-innehållande målarfärg. Syn och hörsel undersökning ska genomföras på samtliga som utreds för utvecklingsstörning då samtidig syn- eller hörselnedsättning är vanlig (20-50 %) i denna grupp. Detta bör ske hos ögonläkare respektive audiolog. Det kan också vara viktigt med ögonbottenundersökning i diagnostiskt syfte. Specialistandvård kan bidra i diagnostiken. EEG utförs endast vid misstanke om anfall och specifika epileptiska syndrom (37). Undersökning avseende prenatal infektion genomförs vid sådan misstanke.

## Sammanfattning

Att genomföra en medicinsk utredning innebär att söka orsak till utvecklingsstörning. Etiologisk diagnos kan ge information om prognos och återupprepningsrisk, samt möjliggöra prenatal diagnostik och ibland riktad behandling.

Utredning av ett barn med utvecklingsstörning innefattar noggrann anamnes och status, tre-generationers släktträd, bedömning av dysmorfa drag och neurologisk undersökning. Resultatet av denna kartläggning kan inge misstanke om etiologi, och därmed styra utredningen. Vid IQ <50 anges att man kan finna säker orsak i ca 80 %, vid IQ 50-70 endast i ca 45 %. Detta har i ett kliniskt perspektiv betydelse för utredningens omfattning.

Vid födelsen kan misstanke om Downs syndrom uppkomma och detta kan bekräftas genetiskt. Under spädbarnsåret eller senare kan en utvecklingsförsening konstateras, utvecklingsstörning kan fastställas med begåvningsstest tidigast från ca 3 års ålder. Barn med såväl utvecklingsförsening som utvecklingsstörning ska bedömas av barnläkare/barnneurolog. Om etiologisk diagnos fortfarande är oklar efter detta bör analys med gendos-array och Fragilt X-analys genomföras. Båda dessa är DNA-baserade undersökningar. Ytterligare genetisk utredning genomförs därefter utifrån klinisk misstanke.

MR hjärna genomförs framför allt vid mikro-/makrocefali, neurologiska fynd (fokala fynd, ataxi, spasticitet) och specifika ögonfynd men kan övervägas hos alla utan klar diagnos.

Metabol utredning ska övervägas för alla barn med oklar utvecklingsstörning.

**Rekommenderad basal utredning innefattar: TSH, T3, T4, blodstatus, ferritin, CK (pojkar i småbarnsåren/förskoleåldern), gendos-array, Fragilt X-analys. Syn och hörsel bör undersökas av ögonläkare respektive audiolog.**

Specifika symtom kan föranleda ytterligare riktad provtagning. Vid misstanke om metabol sjukdom bör kontakt tas med exempelvis regionens metabola centra.

Vid oklar diagnos därefter kan klinisk genetiker konsulteras. Familjer där genetisk orsak till barnets utvecklingsstörning påvisats bör erbjudas genetisk vägledning

## Referenser

1. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 10:th revision (ICD-10), Geneva: World Health Organization.
2. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th rev, DSM-5, Washington DC: American Psychiatric Association.
3. Moeschler JB, Shevell M et al. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. American Academy of Pediatrics. [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-1006](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-1006)
4. Petersen MC, Kube DA et al. Classification of developmental delays. Seminars in Pediatric Neurology 1998; vol 5, No 1: 2-14.
5. Shevell MI. The evaluation of the child with a global developmental delay. Seminars in Pediatric Neurology 1998; vol 5, No 1: 21-26.
6. Shevell MI, Ashval MD et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay. Neurology 2003; 60: 367-380.
7. McDonald L, Rennie A et al. Investigation of global developmental delay. Arch Dis Child 2006;91:701-705.
8. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. Research in Developmental Disabilities 2010; 31(6):1543-1555.
9. Msall ME, Bier JA et al. The vulnerable preschool child: the impact of biomedical and social risks on neurodevelopmental function. Seminars in Pediatric Neurology 1998; vol 5, No 1: 52-613.
10. Karnebeek van CDM, Jansweijer MCE et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. Eur J Hum Genet 2005; 13 6-25.
11. Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation – a Swedish survey. Brain Dev 1983; 5(5):441-9.
12. Strømme P, Valvatne K. Mental retardation in Norway: prevalence and sub-classification in a cohort of 30037 children born between 1980 and 1985. Acta Paediatr 1998;87(3):291-6.
13. Gustavson KH. Prevalence and aetiology of congenital birth defects, infant mortality and mental retardation in Lahore, Pakistan: a prospective cohort study. Acta Paediatr 2005; 94(6):769-74. Review.
14. Fernell E. Aetiological factors and prevalence of severe mental retardation in children in a Swedish municipality: the possible role of consanguinity. Dev Med Child Neurol 1998; 40(9):608-11.

15. Hagberg B, Hagberg G, Lewerth A, Lindberg U. Mild mental retardation in Swedish school children. I. Prevalence. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70(4):441-4.
16. Fernell E. Mild mental retardation in schoolchildren in a Swedish suburban municipality: prevalence and diagnostic aspects. *Acta Paediatr*. 1996; 85(5):584-8.
17. Lindblad I, Gillberg C, Fernell E. ADHD and other associated developmental problems in children with mild mental retardation. The use of the "Five-To-Fifteen" questionnaire in a population-based sample. *Res Dev Disabil* 2011; 32(6):2805-9.
18. Steffenburg U, Hedström A, Lindroth A, Wiklund LM, Hagberg G, Kyllerman M. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia* 1998; 39(7):767-75.
19. Nordin V, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both. I: Clinical and epidemiological aspects. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38(4):297-313.
20. Simonoff E, Pickles A, Wood N, Gringras P, Chadwick O. ADHD symptoms in children with mild intellectual disability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(5):591-600.
21. Gillberg C, Persson E, Grufman M, Themner U. Psychiatric disorders in mildly and severely mentally retarded urban children and adolescents: epidemiological aspects *Br J Psychiatry* 1986; 149:68-74.
22. Landgren M, Svensson L, Strömmland K, Andersson Grönlund M. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1178-85.
23. Engman ML, Lewensohn-Fuchs I, Mosskin M, Malm G. Congenital cytomegalovirus infection: the impact of cerebral cortical malformations. *Acta Paediatr*. 2010;99(9):1344-9.
24. Lindström K, Hallberg B, Blennow M, Wolff K, Fernell E, Westgren M. Moderate neonatal encephalopathy: pre- and perinatal risk factors and long-term outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(5):503-9.
25. Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol*. 2001 Oct;25(5):348-59. Review.
26. Strømme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(2):76-86.
27. Coutton C, Dieterich K, Satre V, Vieville G, Amblard F, David M, Cans C, Jouk PS, Devillard F. Array-CGH in children with mild intellectual disability: a population-based study. *Eur J Pediatr*. 2014 Jul 3. [Epub ahead of print].

28. Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15:2-9.
29. Macmillan C. Genetics and developmental delay. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; vol 5, No 1: 39-44.
30. Liang JS, Shimojima K et al. Application of array-based comparative genome hybridization in children with developmental delay or mental retardation. *Pediatr Neonatal* 2008; 49(6):213-217.
31. Anderlid B-M, Blennow E et al. Gendos-array upptäcker även små kromosomförändringar. *Läkartidningen* 2010; nr 17, volym 107.
32. Paciorkowski AR, Fang M. Chromosomal microarray interpretation: what is a child neurologist to do? *Pediatr Neurol* 2009; 41:391-398.
33. Bradley Schaefer G, Bodensteiner JB. Radiological findings in developmental delay. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; vol 5, No 1: 33-38.
34. Kayser MA. Inherited metabolic diseases in neurodevelopmental and neurobehavioral disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008; Sep 15:127-31.
35. Karnebeek van CDM et al. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: Diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Molecular Genetics and Metabolism* 111, 2014; 428-438.
36. Michelson DJ. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2011;77:1629-1635.
37. Shelth RD. Electroencephalogram in developmental delay: specific electroclinical syndromes. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; vol 5, No 1: 45-51.

## **Författare**

### **SNPF:s arbetsgrupp för utvecklingsstörning**

Helen Drake, specialistläkare

Elisabeth Fernell, överläkare/professor

Karin Lanneskog, överläkare

Barbro Westerberg, överläkare/medicine doktor

Ulrika Wester Oxelgren, överläkare

### **Rådgivande experter**

Britt-Marie Anderlid, överläkare/docent (genetisk utredning)

Eva Kimber, överläkare (metabol utredning)

Niklas Darin, överläkare/docent (SNPF vetenskaplig sekreterare)

### **Kontaktpersoner**

Elisabeth Fernell och Ulrika Wester Oxelgren

2015-02-02