

# RIKTLINJER FÖR ETIOLOGISK UTREDNING VID INTELLEKTUELL FUNKTIONSNEDSÄTTNING (IF)

SVENSK NEUROPEDIATRISK FÖRENING – ARBETSGRUPPEN FÖR  
INTELLEKTUELL FUNKTIONSNEDSÄTTNING

URSPRUNGLIG VERSION 2015-02-02 – SENASTE REVIDERING 2024-01-18



## **Varför bör orsaken till IF bedömas?**

En etiologisk diagnos kan ge information om prognos och återupprepningsrisk, vara en förutsättning för prenatal diagnostik, leda till riktad uppföljning och ibland möjliggöra en specifik behandling. Föräldrar beskriver det ofta som positivt att få ett svar på varför barnet drabbats av funktionsnedsättning, ibland också att man genom en orsaksdiagnos kan tillhöra en gemenskap och att den "diagnostiska resan" får ett slut.

## **När ska riktlinjerna tillämpas?**

Arbetsgruppens rekommendation för etiologisk utredning av IF är tänkt att tillämpas inom specialistvård när ett barn eller en ungdom konstaterats ha kognitiv nedsättning förenlig med IF. Vid misstänkt eller fastställd epilepsi, neuromuskulär-, neurometabol eller annan neurologisk sjukdom (där diagnosen IF, som grundar sig på kriterier enligt DSM-5, förvisso kan vara en del av den kliniska bilden) ska utredning ske efter de principer som gäller för det specifika tillståndet. Vid förvärvad hjärnskada kan IF också föreligga som en tydlig del i symtombilden och föranleder då inte ytterligare etiologisk utredning. Detta dokument beskriver utredningen för barn med IF (eller starkt misstänkt IF) av oklar orsak eller misstänkt syndromal IF.

Intellektuell funktionsnedsättning kan fastställas med begåvningsstest/utvecklingsskalor tidigast från cirka 3 års ålder och i många fall av lindrig IF tidigast vid en ålder närmare skolstart. Tidpunkt för medicinsk utredning ska inte skjutas fram för att man inte i detalj fastställt begåvningsnivån. Därmed rekommenderar arbetsgruppen att etiologisk diagnostik genomförs även för barn före skolåldern med global utvecklingsförsening ("Ospecificerad störning av psykisk utveckling"/"Global developmental delay", F899) där nedsättningen i flera utvecklingsdomäner är tydligt funktionsbegränsande och den kognitiva nedsättningen är förenlig med IF. Detta rör sig ofta om barn där man ännu inte kan fastställa kognitiv nivå pga. bristande medverkan, exempelvis till följd av autism, men där IF är starkt misstänkt utifrån nedsättningar i flera utvecklingsdomäner.

## **Vem bör genomföra utredningen?**

Arbetsgruppen anser att utredningen bör genomföras av barnneurolog alternativt barnläkare eller barnpsykiater med erforderlig kompetens inom utredningens alla delar.

## Vad bör en första klinisk bedömning och basutredning omfatta?

Basal klinisk undersökning kan inge misstanke om etiologi och därmed styra fortsatt utredning. Vid IQ <50 kan man fastställa orsak hos upp emot 80 % av barnen, men vid lindrig intellektuell funktionsnedsättning i avsevärt lägre omfattning. Ur ett kliniskt perspektiv har dessa förutsättningar viss betydelse för utredningens omfattning.

## Rekommenderad basutredning

### *Anamnes*

- Genomgång av utvecklingens milstolpar i alla utvecklingsdomäner. Särskilt fokus på psykomotorisk tillbakagång (alla utvecklingsdomäner ska beaktas).
- Sjukdom eller symtom så som infektion, anfall, hypotonus eller uppfostringsvårigheter under neonatalperioden.
- Förekomst av skalltrauma.
- Hereditet avseende intellektuell funktionsnedsättning, neurologisk sjukdom och neuropsykiatrisk problematik. Ett släkträd omfattande minst tre generationer bör upprättas och släktskap mellan föräldrar efterfrågas.
- Uppgift om tidigare graviditeter, tidigare missfall eller postnatal död.
- Pre- och perinatalanamnes inkluderande substansbruk, läkemedel, infektioner eller komplikationer under aktuell graviditet och förlossning.

### *Status*

- Genomgång av tillväxtkurva (längd, vikt, huvudomfång)
- Hjärtauskultation
- Bukpalpation (organförstoring)
- Yttre genitalia
- Neurologiskt status (särskilt fokus på ataxi, tonusavvikelser, muskelsvaghet eller fokala avvikelser)
- Hudstatus

- Strukturerad genomgång av utseendemässiga särdrag (förutom huvud-ansiktsregionen även sådant som hår, händer, fötter och allmän kroppsbyggnad), skelettavvikelser och missbildningar.

*Syn- och hörselundersökning* (som regel hos ögonläkare respektive audionom).

#### *Basala biokemiska analyser*

- Blodstatus, ferritin, TSH, T4, transaminaser, homocystein, kreatinkinaser (CK) (för pojkar upp till skolåldern).
- Det är även lämpligt att försäkra sig om att nyföddhetscreening (PKU) är genomförd.

### **Utredningar som aktualiseras av fynd i ovanstående basutredning**

#### *Neuroradiologi*

MR av hjärnan bör utföras vid kliniska fynd så som mikro-/makrocefali, spasticitet, ataxi, fokalneurologiska fynd, synskada, anfall eller tecken till stagnation/regression i utvecklingen.

#### *Metabol utredning*

Metabola sjukdomar är en ovanlig orsak till isolerad intellektuell funktionsnedsättning men ska övervägas eftersom ärftligheten medför en risk för upprepning i familjen och för att vissa av sjukdomarna kan behandlas. Stagnation eller regress i utvecklingen bör föranleda utredning avseende metabol sjukdom. Andra fynd som ökar indikationen för utredning är förvärrade symtom i samband med infektioner och återkommande oförklarliga symtom såsom kräkningar, hypoglykemi, balansstörning, ataxi eller medvetandepåverkan. Släktskap mellan föräldrarna, oförklarad neonatal död i familjen, spasticitet, andra "movement disorders", epilepsi, grova ansiktsdrag eller lever/mjältförstoring stärker misstanken. Riktad utredning bör då ske i samråd med metabol expertkompetens.

#### *EEG*

EEG utförs vid misstanke om anfall.

#### *Annan laboratorieprovtagning*

Undersökning avseende prenatal infektion kan vara aktuell vid riktad klinisk misstanke.

## **Vilken ytterligare utredning bör genomföras om etiologin är fortsatt oklar efter basutredning?**

För närvarande kan en molekylärgenetisk diagnos fastställas med helexom- eller helgenomsekvensering (WES, WGS) hos sammantaget omkring 40 % av patienterna med intellektuell funktionsnedsättning. Arbetsgruppen rekommenderar att genetisk diagnostik vid IF utan riktad etiologisk misstanke ska genomföras med WES/WGS-baserad metod, i vissa fall kompletterad med analys för Fragilt X-analys eller metyleringsavvikelse så som vid Prader Willis eller Angelmans syndrom (se bilaga 4). Observera betydelsen av en noggrann fenotypisk beskrivning i remissen för det diagnostiska utbytet!

### **Genetisk diagnostik *bör* erbjudas**

- Vid IF med misstanke om bakomliggande syndrom (tex baserat på utseendemässiga särdrag/avvikelse i flera organ) eller neurologisk sjukdom, oavsett nivå av kognitiv nedsättning.
- Vid etiologiskt oklar medelsvår (måttlig) intellektuell funktionsnedsättning eller svårare, utan utseendemässiga särdrag eller annan syndrommisstanke.
- För barn före skolålder med global utvecklingsförsening där nedsättningen i flera utvecklingsdomäner är tydligt funktionsbegränsande (medelsvår global utvecklingsförsening) och förenlig med IF, men där kognitiv nivå inte kunnat fastställas.

### **Genetisk diagnostik *kan* erbjudas**

- Vid etiologiskt oklar lindrig IF (utan utseendemässiga särdrag eller annan syndrommisstanke), särskilt tillsammans med ytterligare anamnestiska fynd, så som flera ytterligare fall av IF i släkten, eller konsanguinitet. Ansvarig läkare bör vara medveten om att det diagnostiska utbytet är mycket lägre vid lindrig IF än vid svårare grader. En faktor som inverkar på ställningstagandet till genetisk utredning vid lindrig IF är barnets ålder vid diagnos: Tillstånd med praktisk betydelse för behandling visar sig oftast i tidiga åldrar. Barnets ålder vid diagnos kan också indirekt ha betydelse för hur aktuell frågan om upprepningsrisk vid ny graviditet är. Det är även viktigt att beakta att en tonåring med lindrig IF kanske redan kan, eller kan inom några år, själv

fatta ett grundat ställningstagande till genetisk testning. I de fall där man som utredande läkare (i samråd med vårdnadshavare) finner det svårt att avgöra om genetisk testning gagnar barnet kan patienten med fördel diskuteras med/bedömas tillsammans med/remitteras till klinisk genetiker.

### **Metabol utredning**

För barn med intellektuell funktionsnedsättning utan uppenbara associerade symtom är metabol sjukdom mindre sannolik men kan behöva övervägas. Ställningstagande till metabol utredning bör i varje enskilt fall ske utifrån ålder, grad av intellektuell funktionsnedsättning, förlopp och förekomst av associerade symtom enligt ovanstående beskrivning. Kontakta gärna respektive regionalt center för metabola sjukdomar, för en diskussion.

|          |  |
|----------|--|
| Bilaga 1 | Definition                             |
| Bilaga 2 | Prevalens                              |
| Bilaga 3 | Etiologi                               |
| Bilaga 4 | Mer om genetisk utredning vid oklar IF |

## Bilaga 1

### Definition

International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) använder termen psykisk utvecklingsstörning medan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, nu DSM-5 (APA 2013) i stället använder diagnos-begreppet intellektuell funktionsnedsättning. I kommande svensk version av ICD-11 kommer diagnostermen vara samma som i DSM-5, intellektuell funktionsnedsättning.

Diagnosen intellektuell funktionsnedsättning kräver (utöver klinisk bedömning) att standardiserad begåvningsstestning visar intelligenskvot (IQ) understigande ca 70 (70+/-5), och att det föreligger motsvarande 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.

Intellektuell funktionsnedsättning graderas i grav (IQ 0–20), svår (IQ 21–35), måttlig (IQ 36–50) och lindrig (IQ 51–70). Kön fördelningen 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 hos yngre barn (i DSM-5 ”Global Developmental Delay som kan användas för barn upp till 5 års ålder). Detta definieras som en signifikant försening i två eller flera områden inkluderande grov-/finmotorik, tal/språk, kognition, personligt/socialt och ADL-funktion. Termen gäller barn som är försenade i utvecklingens milstolpar vilket talar för brister i inlärning och adaptiv förmåga. Utvecklingsförsening kan förutsäga framtida intellektuell funktionsnedsättning men den kan också vara övergående. Det finns uppgifter på förekomst av utvecklingsförsening/utvecklingsavvikelse i storleksordningen 5–7 % av förskolebarn. Det är att föredra att diagnoser som specifik motorisk utvecklingsstörning och/eller specifik språklig utvecklingsstörning används när en intellektuell försening inte kunnat bekräftas genom utvecklingsbedömning hos psykolog.

Intellektuell funktionsnedsättning innebär en bestående funktionsnedsättning. Om ett barn har en påtaglig utvecklingsförsening kan det tidigt stå klart att barnet kommer att visa sig ha en intellektuell funktionsnedsättning. En utredning av psykolog med begåvningsstest och adaptiv



bedömning kan i kombination med klinisk bedömning bekräfta detta från cirka 3 års ålder. Lindrig intellektuell funktionsnedsättning kan inte diagnostiseras säkert förrän barnet är cirka 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 intellektuell funktionsnedsättning fastställs. Det är också viktigt att vid utredningen beakta om ogynnsamma sociala faktorer (eventuellt i kombination med medicinska tillstånd) påverkar barnets fungerande och i så fall initiera specifika åtgärder i samarbete med socialtjänst.

Att genomföra en medicinsk utredning innebär att söka etiologisk diagnos som orsak till den intellektuella funktionsnedsättningen.

## **Bilaga 2**

### **Prevalens**

#### **Måttlig, svår eller grav intellektuell funktionsnedsättning**

Förekomsten av måttlig (medelsvår), svår och grav intellektuell funktionsnedsättning (IQ <50) varierar utifrån studerad population och demografiska förhållanden. Nordiska studier har visat en prevalens på ca 3/1000 barn. 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. Prevalens av svår intellektuell funktionsnedsättning påverkas också i Sverige av demografiska förhållanden som till exempel förekomst av konsanguinitet i den aktuella befolkningen.

Screening och vaccinationer har medfört att flera tillstånd med svår intellektuell funktionsnedsättning minskat; till exempel phenylketonuri (PKU), medfödd hypotyreoos och prenatal rubellainfektion.

Andra faktorer som ökad överlevnad för barn födda extremt för tidigt och för barn med svåra CNS-skador har dock gjort att den totala prevalensen av måttlig och svår intellektuell funktionsnedsättning inte gått ned.

#### **Lindrig intellektuell funktionsnedsättning**

Förekomst av lindrig intellektuell funktionsnedsättning 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 intellektuell funktionsnedsättning 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 intellektuell funktionsnedsättning något lägre. I Norden anges vanligen prevalenser mellan 0,4–1,3 %.

Sambandet mellan socioekonomisk status och prevalens av lindrig intellektuell funktionsnedsättning i en studerad region kan förklaras med den betydande andel av lindrig intellektuell funktionsnedsättning 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 tillstånd**

Vid tillstånd som cerebral pares, autism, ADHD och intellektuell funktionsnedsättning är det vanligt med andra samtidigt förekommande funktionsproblem/svårigheter.

Samtidig cerebral pares förekommer hos 6–9 % av barn med lindrig intellektuell funktionsnedsättning och hos ungefär det dubbla antalet, cirka 20 %, vid måttlig och svår intellektuell funktionsnedsättning.

Också förekomst av autism är ökad vid intellektuell funktionsnedsättning. I en studie hade ungefär 20 % av barnen med intellektuell funktionsnedsättning ett autismspektrumtillstånd, varav ca 10 % hade autism.

ADHD är också starkt överrepresenterat vid intellektuell funktionsnedsättning och viktigt att uppmärksamma.

Även syn- och hörselnedsättningar förekommer i ökad omfattning hos grupper med intellektuell funktionsnedsättning.

Epilepsi har beräknats hos 12–15 % respektive 35 % av barn med lindrig respektive måttlig eller svår intellektuell funktionsnedsättning. Barn med svårbehandlad epilepsi har i hög utsträckning svår intellektuell funktionsnedsättning och ytterligare funktionsnedsättningar. I en studie hade 45 % av barnen med svår intellektuell funktionsnedsättning epilepsi med svårbehandlade anfall.

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

## Etiologi

### Prenatala faktorer

Prenatala orsaksfaktorer är i särklass vanligast, cirka 60–80 % av fallen, medan perinatal och postnatal orsak är ovanligare. Det finns en överlappning mellan dessa orsaker; ett foster med en prenatal avvikelse 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 sällsynta hälsotillstånd/ovanliga diagnoser finns på Socialstyrelsens hemsida: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/>

Genetiska tillstånd kan vara kromosomala där Downs syndrom (trisomi 21) är vanligast med en incidens av 1/700 (1,3/1000). Ett annat exempel på kromosomalt tillstånd, som kan ge lindrig intellektuell funktionsnedsättning, är Klinefelters syndrom (könskromosomuppsättningen XXY), även om andra inlärningssvårigheter är vanligare.

Det finns en rad tillstånd med deletion eller duplikation av del av kromosom, så kallade mikrodeletions- och mikroduplikationssyndrom, exempelvis 22q11deletions-syndrom och Williams syndrom (deletion 7p syndrom).

Även mutationer i enskilda gener kan ge syndrom med intellektuell funktionsnedsättning och i dag finns fler än tusen sådana monogena tillstånd identifierade. Ett vanligt monogent tillstånd är Fragilt X-syndrom, som nedärvs X-bundet och är den vanligaste ärftliga orsaken till intellektuell funktionsnedsättning. En del monogena tillstånd nedärvs dominant men de flesta ärvs recessivt. Andra monogena syndrom är exempelvis Noonans syndrom och Retts syndrom.

Bland de monogena tillstånd som nedärvs recessivt finns ärftliga metabola sjukdomar (Inborn errors of metabolism). 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 hypotyreos som i västvärlden vanligtvis fångas upp i neonatal screening. Hos barn från andra delar av världen kan dessa diagnoser behöva övervägas. Maple syrup urine disease (MSUD) och Homocystinuri är exempel på metabola sjukdomar som är behandlingsbara. Det är viktigt att fånga ev stagnation eller regression i utveckling, detta i

kombination med grova ansiktsdrag kan tala för Mucopolysackaridoser (MPS) som också kan vara behandlingsbara.

Neurokutana sjukdomar, som Tuberös skleros (TSC) och Neurofibromatos typ 1 (NF1), nedärvs dominant och kan ge intellektuell funktionsnedsättning, ofta svår vid TSC och lätt vid NF1. Observera att dessa liksom andra dominanta sjukdomar kan ha sin orsak i en nymutation och att sjukdomen således då inte finns hos någon av föräldrarna.

Avvikelser i hjärnans utveckling, till exempel kortikala missbildningar, kan ses samtidigt med intellektuell funktionsnedsättning, 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 även en grupp tillstånd med flera inre missbildningar kopplat till intellektuell funktionsnedsättning som brukar kallas oklart missbildningssyndrom (multiple congenital anomaly/mental retardation syndrome). Sannolikt orsakas många av dessa tillstånd av genetiska förändringar.

Duchennes muskeldystrofi orsakar ofta förutom progressiv muskelsvaghet och motoriska svårigheter även generell utvecklingsförsening eller intellektuell funktionsnedsättning och neuropsykiatriska symtom.

Intrauterin näringsbrist och låg födelsevikt är riskfaktorer för intellektuell funktionsnedsättning, skadligt bruk hos modern under graviditet likaså. Mest känt är fetalt alkoholsyndrom (FAS)/ Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs), som är en viktig orsak till lindrig intellektuell funktionsnedsättning. Fynd talande för detta är känt bruk av alkohol hos mor, specifika utseendemässiga drag, mikrocefali, optikusatrofi och hyperaktivitet (ofta ADHD). En annan omgivningsfaktor som ökar risken för intellektuell funktionsnedsättning är påverkan av vissa läkemedel under graviditet, som fetalt valproatsyndrom. Fetal infektion, som Cytomegalovirus (CMV) och Toxoplasma, ger ofta svår intellektuell funktionsnedsättning och neurologiska avvikelser. Prenatal CMV-infektion kan orsaka kortikal missbildning.

### **Perinatale faktorer**

Perinatale faktorer står för ca 10 % av orsakerna till intellektuell funktionsnedsättning, framför allt måttlig och svår hypoxisk-ischemisk encephalopati (HIE). Ofta finns en kombination av pre- och perinatale faktorer. Anfall i neonatalperioden är riskfaktor för senare intellektuell funktionsnedsättning, troligen för att anfällen i sig indikerar hjärnskada. Den intellektuella funktionsnedsättningen är då sällan isolerad utan är oftast associerad med cerebral pares-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 intellektuell funktionsnedsättning. I en svensk uppföljningsstudie av extremt för tidigt födda barn (födda före vecka 24) utvecklade 40 % intellektuell funktionsnedsättning.

### **Postnatale faktorer**

Postnatale faktorer är ovanliga, 1–10 %. Alla typer av hjärnpåverkan/hjärnskador kan vara orsak, framför allt meningit, encefalit, encefalopati (ex på immunologisk grund), tumör i CNS (strålbehandling) och trauma. Malnutrition postnalt är en viktig orsak till IF i stora delar av världen.

## Bilaga 4

### Mer om genetisk utredning vid oklar IF

SNPF:s arbetsgrupp för intellektuell funktionsnedsättning betonar att IF utgör en livslång och svår funktionsnedsättning där vårdnadshavare ofta söker och efterfrågar information om funktionsnedsättningens orsak som sådan. Därför rekommenderas ett aktivt ställningstagande till genetisk utredning för alla barn med fastställd IF. Vid lindrig intellektuell funktionsnedsättning är emellertid det diagnostiska utbytet av genetisk utredning betydligt lägre än vid svårare IF och utifrån detta finns på gruppnivå en skillnad i angelägenhetsgrad baserat på nivån av kognitiv nedsättning. I teorin är det möjligt att en samtidig autism i tillägg till IF skulle öka chansen till genetisk diagnos, men än så länge finns inte vetenskapligt stöd för det utom i fråga om ett fåtal tillstånd, däribland Fragilt X (se nedan).

Vid misstanke om syndromal IF är bedömning av klinisk genetiker värdefull men bör inte fördröja beslut om genetisk utredning.

Om genetisk diagnostik utförs vid intellektuell funktionsnedsättning (eller medelsvår global utvecklingsförsening) bör detta ske med helexom- eller helgenomsekvensering (WES, WGS), utifrån rutin vid respektive kliniskt-genetiskt lab.

Helexomsekvensering innebär att man sekvenserar exomet, det vill säga alla proteinkodande delar av arvsmassan (exon) medan helgenomsekvensering täcker hela genomet, alltså allt DNA omfattande både kodande (exon) och icke-kodande delar (detta inom gener=intron men också mellan gener=intergensekvenser). WES och WGS identifierar enskilda sekvensvarianter, men genom bioinformatisk bearbetning kan även deletioner, duplikationer och expansioner hittas. Detta innebär att analyserna nu även kan ersätta arrayanalys.

Observera att förutsättningarna skiljer sig åt mellan metoder och trots att dessa sekvenseringstekniker i dag ger övertygande bättre diagnostiskt utbyte än gendos-array kan som exempel en WES inte ersätta en riktad analys av repeatexpansionen vid Fragilt X och Dystrofia myotonika. Metyleringsavvikelse så som vid Prader Willis eller Angelmans syndrom kräver också fortsatt riktade analyser.

En systematisk och detaljerad beskrivning av symtom och utseendemässiga särdrag är av största vikt för analysens inriktning och chansen för remitterande läkare att få tillbaka ett konklusivt svar. En mindre noggrann fenotypisk beskrivning i remissen gör det svårt att koppla genetiska fynd till relevanta symtom och detta medför lägre diagnostiskt utbyte och försvårad varianttolkning. WES/WGS medför inte bara ökad chans till orsaksdiagnos utan också oklara fynd med varianter av oklar signifikans ("VUS"), alltså genvarianter som skulle kunna vara relevanta men som inte är fastställda som patogena. Sådana kan komma att klassificeras som patogena eller benigna om det tillkommer nytt stöd. De oklara varianterna svaras som regel inte ut, om det inte finns rimlig sannolikhet att de orsakar patientens kliniska bild och att de skulle kunna komma att klassificeras om med hjälp av ytterligare information, tex från segregationsanalys med föräldraprover.

Filtreringen och varianttolkningen vid WES och WGS sker i flera steg med datoriserade algoritmer och manuellt, men filtreringen kan även ske i form av genpaneler *in silico* där en helxom- eller helgenomsekvensering följs av en granskning av endast de gener som specificerats i en förutbestämd panel (alltså en panel skapad genom filtrering i datorn av genomförd sekvensering = "in silico"). Vid intellektuell funktionsnedsättning finns tusentals kända sjukdomsorsakande varianter och fler identifieras i snabb takt. Detta kan begränsa det diagnostiska utbytet vid tolkning med hjälp av genpanel jämfört med annan filtrering av WES/WGS-data. Om patientens fenotyp förändras bör man överväga ny tolkning av befintliga sekvenseringsdata, vilket också kan vara aktuellt när flera år passerat sedan den första analysen utfördes.

Sekvenseringen kan omfatta enbart patienten själv ("singleton"), eller patient och båda föräldrar ("trio"). Trio-sekvensering innebär ökad säkerhet och snabbare procedur vid varianttolkningen, med lägre risk att utmynna i varianter av oklar betydelse hos barnet. Kan man visa att oklara varianter uppstått *de novo* ("nymutation") kan de oftare tolkas som patogena/troligen patogena medan oklara varianter nedärvda från en frisk förälder på motsvarande sätt kan klassificeras som troligen benigna. Remissen ska därmed innehålla information om eventuella symtom hos föräldrarna. Vid singleton-analys måste ansvarig läkare redan vid remiss beakta risken att det kommer krävas efterföljande analys av föräldraprover för komplett varianttolkning, korrekt diagnostik och bedömning av upprepningsrisk (då också med en tidsmässig fördröjning).



Det är möjligt att tolkning av helexom eller -genom (på patient eller förälder) identifierar bifynd i form av varianter som medför risk för sjukdomar som inte är relaterade till den aktuella frågeställningen. Endast om det finns förebyggande åtgärder eller om fyndet på annat sätt bedöms påverka behandling eller uppföljning svaras sådana varianter ut. *In silico*-paneler kan minska (det redan begränsade) problemet med bifynd, men innebär som ovan beskrivits å andra sidan att varianter i gener utanför panelen missas.

All molekyलगenetisk diagnostik (oavsett det är arrayanalys, WES eller WGS och oavsett om singleton eller trio) ställer således höga krav på patientinformation, informerat samtycke och på tillgång till fördjupad genetisk vägledning. Vårdnadshavare (och ibland givetvis också patienten med IF) måste vara införstådd med att oklara fynd kan förekomma, att behandlingsbara bifynd enligt ovan är ovanliga men kan komma att rapporteras, att ingen analys helt kan utesluta genetisk sjukdomsorsak eller ärftlighet, samt att svaret sekundärt kan få betydelse för andra personer i släkten än patienten själv.

### **Fragilt X-analys (FMR1-genen)**

Fragilt X syndrom (FRAX) är den enskilt vanligaste *ärftliga* orsaken till intellektuell funktionsnedsättning. Vid svår intellektuell funktionsnedsättning (IQ <50) finner man hos pojkar Fragilt X hos ca 4 %, vid lindrig intellektuell funktionsnedsättning hos ca 1 %. Hos yngre pojkar finner man ofta inte några yttre särdrag. Flickor med Fragilt X har oftast mildare symtom, en lindrig intellektuell funktionsnedsättning med psykiatriska symtom i form av ångest, oro och nedstämdhet. Med tanke på så väl upprepningsrisk och ärftlighet bör FRAX uteslutas när det föreligger flera ytterligare fall av IF i släkten (gäller även vid lindrig IF). Familjeanamnesen kan ibland även inge misstankar om associerade fall av Fragilt X- associerad prematur ovariell insufficiens. Notera särskilt att helexomsekvensering (till skillnad från helgenom) inte har förutsättningarna för den bearbetning som krävs för att identifiera FRAX. Vid en primär misstanke om Fragilt X (eller andra tillstånd med repeatexpansion, i detta sammanhang främst Dystrofia myotonika) bör riktad analys genomföras för att även erhålla bedömning av antalet repeat.

## Referenser

American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th rev, DSM-5, Washington DC: American Psychiatric Association.

Anderlid B-M, Blennow E et al. Gendos-array upptäcker även små kromosomförändringar. *Läkartidningen* 2010; nr 17, volym 107.

Ballesta-Martínez MJ, Pérez-Fernández V, López-González V, Sánchez-Soler MJ, Serrano-Antón AT, Rodríguez-Peña LI, et al. Validation of clinical exome sequencing in the diagnostic procedure of patients with intellectual disability in clinical practice. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Jul 21;18(1):201.

Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health.* 2018 Sep;23(6):403-419.

Bradley Schaefer G, Bodensteiner JB. Radiological findings in developmental delay. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; vol 5, No 1: 33-38.

Carter MT, Srour M, Au PB, Buhas D, Dyack S, Eaton A, et al; Canadian College of Medical Geneticists. Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). *J Med Genet.* 2023 Jun;60(6):523-532.

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.* 2015 Jan; 174(1):75-83.

D'Arrigo S, Gavazzi F, Alfei E, Zuffardi O, Montomoli C, Corso B, et al. The Diagnostic Yield of Array Comparative Genomic Hybridization Is High Regardless of Severity of Intellectual Disability/Developmental Delay in Children. *J Child Neurol.* 2016 May;31(6):691-9.

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.  
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.

Fernell E. Mild mental retardation in schoolchildren in a Swedish suburban municipality: prevalence and diagnostic aspects. *Acta Paediatr.* 1996; 85(5):584-8.

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.

Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Research in Developmental Disabilities* 2010; 31(6):1543-1555.

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.

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.

Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation – a Swedish survey. *Brain Dev* 1983; 5(5):441-9.

Karnebeek van CD, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab*. 2014 Apr;111(4):428–38.

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.

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. 18

Kayser MA. Inherited metabolic diseases in neurodevelopmental and neurobehavioral disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008; Sep 15:127-31.

Landgren M, Svensson L, Strömland K, Andersson Grönlund M. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics*. 2010;125(5): e1178-85.

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.

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. 17

Lindstrand A, Ek M, Kvarnung M, Anderlid BM, Björck E, Carlsten J, et al. Genome sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability. *Genet Med*. 2022 Nov;24(11):2296-2307.

Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol*. 2001 Oct;25(5):348- 59. Review.

Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al.; ACMG Board of Directors. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021 Nov;23(11):2029-2037.

Macmillan C. Genetics and developmental delay. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; vol 5, No 1: 39-44.

McDonald L, Rennie A et al. Investigation of global developmental delay. *Arch Dis Child* 2006;91:701-705.

Moeschler JB, Shevell M and the Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* June 2006, 117 (6) 2304-2316.

Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15:2-9.

Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):e903-18.

Morsing E, Lundgren P, Hård AL, Rakow A, Hellström-Westas L, Jacobson L, Johnson M, Nilsson S, Smith LEH, Sävman K, Hellström A. Neurodevelopmental disorders and somatic diagnoses in a national cohort of children born before 24 weeks of gestation. *Acta Paediatr*. 2022;111(6):1167–1175.

Morsing E, Lundgren P, Hård AL, Rakow A, Hellström-Westas L, Jacobson L, Johnson M, Nilsson S, Ley D, Sävman K, Hellström A. Survival and prematurity-related neonatal diagnoses among children born before 24 gestational weeks in Sweden 2007-2018. *Läkartidningen*. 2023;120:22108.

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.

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.

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.

Paciorkowski AR, Fang M. Chromosomal microarray interpretation: what is a child neurologist to do? *Pediatr Neurol* 2009; 41:391-398.

Petersen MC, Kube DA et al. Classification of developmental delays. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; vol 5, No 1: 2-14.

Pivalizza P, Lalani S.R. Intellectual disability in children: Evaluation for a cause [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), Wolters Kluwer.

PHG Foundation. A guide to the investigations of intellectual disability/developmental delay in East Anglia (2014). Available online at: [www.phgfoundation.org](http://www.phgfoundation.org)

Sánchez-Luquez KY, Carpena MX, Karam SM, Tovo-Rodrigues L. The contribution of whole-exome sequencing to intellectual disability diagnosis and knowledge of underlying molecular mechanisms: A systematic review and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2022 Jul-Dec;790:108428.

Savatt JM, Myers SM. Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Front Pediatr*. 2021 Feb 19;9:526779.

Shelth RD. Electroencephalogram in developmental delay: specific electroclinical syndromes. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; vol 5, No 1: 45-51. 19

Shevell MI. The evaluation of the child with a global developmental delay. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; vol 5, No 1: 21-26.

Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003 Feb 11;60(3):367-80.

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.  
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.

Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al.; NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019 Nov;21(11):2413-2421.

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.

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.

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.

Wright CF, Campbell P, Eberhardt RY, Aitken S, Perrett D, Brent S, et al.; DDD Study. Genomic Diagnosis of Rare Pediatric Disease in the United Kingdom and Ireland. *N Engl J Med*. 2023 Apr 27;388(17):1559-1571.

World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 10:th revision (ICD-10), Geneva: World Health Organization.

## **SNPF:s arbetsgrupp för intellektuell funktionsnedsättning**

Margareta Albåge (överläkare)

Ana Caballero Noguerol (ST-läkare)

Helen Drake (överläkare)

Elisabeth Fernell (överläkare/professor)

Monica Jonsson Stenlund (överläkare)

Ann Kleist (specialistläkare)

Barbro Westerberg (överläkare/medicine doktor)

Ulrika Wester Oxelgren (överläkare/medicine doktor)

Sverre Wikström (överläkare/docent)

### **Rådgivande experter**

*Genetiska utredningsmetoder:* Magnus Burstedt (överläkare/medicine doktor); Cecilia Soussi Zander (överläkare/medicine doktor); Eva-Lena Stattin (överläkare/docent), samtliga från Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik, arbetsgruppen för pediatrik genetik.

*Metabol utredning:* Karin Naess (överläkare/ medicine doktor), från SNPF:s arbetsgrupp för neurometabola sjukdomar.

### **Kontaktpersoner**

Ulrika Wester Oxelgren och Sverre Wikström