

# Vilka är de vanligaste orsakerna till utvecklingsstörning??

Januari 2009



**MaiBritt Giacobini**

PRIMA Barn och Ungdomspsykiatri  
Inst Molekylär Medicin och Kirurgi, KI

## Upplägg

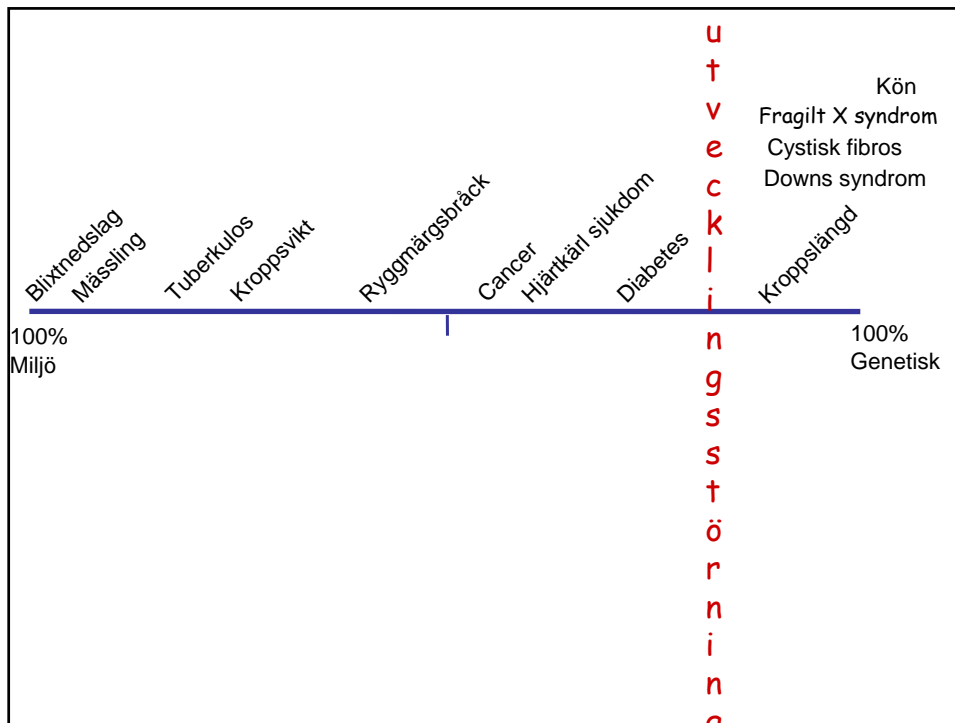
- Hur vanligt är utvecklingsstörning
- Miljöfaktorer
- Lite om gener och kromosomer
- Genetiska orsaker

## Utvecklingsstörning

- ett funktionshinder som karaktäriseras av en samtidig nedsättning i intelligens och adaptiva färdigheter inom minst två av följande tre områden: akademiska färdigheter, sociala färdigheter och praktiska färdigheter
- Delas in i mild, måttlig och svår

## Utvecklingsstörning - hur vanligt?

- 1 - 3%
- 1,6 pojkar : 1 flicka
- Svår utvecklingsstörning 0,3% - 0,5%
- Mild utvecklingsstörning mer variabla prevalens siffror
- Mild utvecklingsstörning har sjunkit i västvärlden och har sjunkit över senaste decennier pga bättre hälsovård samt socioekonomiska och utbildningsfaktorer



## Miljöfaktorer

- Ses i ca 5 - 15%
- Alkohol/droger under graviditeten
- Syrebrist vid förlossningen
- Infektioner under graviditet och spädbarnsperiod
- Blödningar under graviditet

## Fetalt alkohol syndrom (FAS)

- 0,2 - 1,5/1000 födda i USA
- Tillväxthämning
- Dymorfa drag tex smala ögonspringor
- Dålig koordination
- Hyperaktiitet
- Inlärningssvårigheter
- Språkstörning, försening
- Utvecklingsstörning
- Sömnstörningar som spädbarn

### Lite om gener och kromosomer

Varje cell innehåller hela vår arvs massa  
46 stycken kromosomer

Varje kroppscell innehåller  
46 kromosomer (23 par)

2 meter DNA / cellkärna

Hela människans arvs massa  
3.000.000.000 baspar

Antal gener 20.000-25.000

Ca 1.5% av arvs massan är gener

Genetisk sjukdom orsakas av genetiska förändringar -  
mutationer

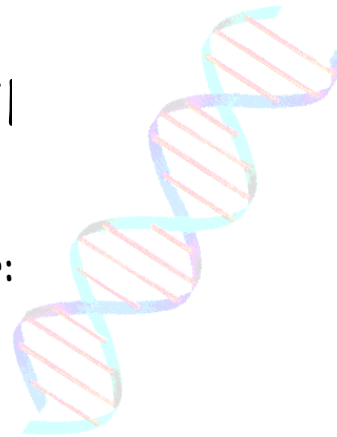
# Epigenetik

- ❖ "DNA är som ett musikstycke, som kräver instrument och en dirigent för att bli musik"
- ❖ "DNA är som ett band med inspelad information vilket är värdelöst utan en bandspelare."
- ❖ "Hårddisken på en dator är DNA-sekvensen och operativsystemet är epigenomet. Utan operativsystem och program kommer vi inte åt informationen på hårddisken."

# Epigenetik

- Epigenetiska mekanismer:

reglerar **var, när och hur ett arvsanlag uttrycks**



## ***Genetiska Faktorer***

Ses i ca 70% av individer med  
utvecklingsstörning

Kromosom avvikelser

Trisomier,  
obalanserade translokationer,  
könskromosomavvikelser

Microdeletioner/duplikationer

tex Smith Magenis, Williams, Prader  
Willi

Monogena sjukdomar

NF1, tuberös skleros, PKU, tay-sachs  
Fragilt X syndrom

## **Kromosomavvikelser**

Down syndrom

Trisomi 21

## Downs syndrom

- 1/700 födda barn -ca120/år i Sverige
- Ca 10 % av alla barn med utvecklingsstörning har Downs syndrom
- Den psykomotoriska utvecklingen sker långsammare
  - Sitter senare
  - Kryper senare
  - Går i 2- 3 årsåldern
  - Sen tal- och språkutveckling

## Downs syndrom

- Vanligt med hjärtfel
- Nedsatt immunförsvar, ofta infekterade.
- Glada och tillgivna
- Stigmata
  - Snedställda ögon
  - Fyrfingerfåra
  - Hypotona
  - Låg födelsevikt

# MICRODELETIONSSYNDROM

## Syndrom

Ordet kommer från Grekiska och betyder  
``springa tillsammans``

Syndrom : En kombination av avvikelser som  
tros ha en gemensam etiologi

## Copy Number Variations - CNV

- ❖ Deletioner och duplikationer
- ❖ Från inga till flera hundra gener
- ❖ Ändrad gendos till en eller tre kopior istället för normalt två
- ❖ Normala varianter eller sjukdomsframkallande?
- ❖ Riskfaktorer för olika symtom?

## Copy Number Variations - CNV

- ❖ Kända mikrodeletionssyndrom
  - ❖ 22q11 deletionssyndromet
  - ❖ Williams syndrom - 7q11
  - ❖ Smith-Magenis syndrom - 17p11.2
  - ❖ Prader-Willi / Angelman - 15q11q13
  - ❖ 22q13 deletionssyndromet

## 22q11 deletion syndrom

- ❖ 1/3000-1/4000
- ❖ Hjärtfel
- ❖ Gomdefekter
- ❖ Immunologiska problem
- ❖ Kalkbrist
- ❖ Inlärningsproblem, beteendevikelser, koncentrationssvårigheter Oskarsdóttir et al. Läkartidningen 44, vol 96, 1999
- ❖ Utvecklingsförsening, IQ median 75
- ❖ Karaktäristiskt utseende

## Williams syndrom

- ❖ 1/20.000-1/50.000
- ❖ Supravalvulär aorta stenos SVAS 50%
- ❖ Hyperkalcemi
- ❖ Försenad motorisk utveckling, hypotoni
- ❖ Navel och ljumskbråck
- ❖ Hes röst
- ❖ Kortväxthet, tidig pubertet
- ❖ IQ 40-100, ojämn begåvningsprofil, bättre på språkliga test, dåligt abstrakt tänkande
- ❖ Pratglädje, allmän kontaktglädje, musikalitet
- ❖ Koncentrationsstörning, hyperaktivitet, ängslighet, autism

# Array-CGH

Comparative genome hybridisation

deletion(22)(q11.2)

# Smith-Magenis Syndrom

1/20,000

## Symtom

- Utvecklingsstörning
- Dymorfa drag
- Beteendeavvikelse
- Perifer neuropati
- Kortvuxenhet
- Språkförsening
- Hes röst

## Smith-Magenis syndrom

Deletion 17p.11.2

## Prader-Willis Syndrom (PWS)

Avsaknad av paternellt transkript 15q11

## Angelmans syndrom

Avsaknad av maternellt uttryck (15q11)

## TL 4 år

- Flicka född 2004, 2 friska syskon
- Medfött hjärtfel
- Upprepade öroninflammationer- TMD rör
- Skelning
- Inget talat språk, tecknar
- Lätt motorisk förening
- Kognitiv försening, 1,5 år
- Alltid glad
- Milda dysmorfa drag: hypotelorism, lågt sittande öron med tjock yttre helix, kort nacke
- MR normal

## del6p22.3

- Tidigare beskrivet i 7 patienter med liknande fenotyp
- 7,1 Mb deletion
- ATXN1 gen

## Monogena sjukdomar

### X-linked Mental Retardation

- 1,8/1000 pojkar
- 10% av pojkar med utvecklingsstörning
- Många olika gener på X kromosomen (ca 40 gener identifierade och ca 150 mutationer)
- Fragilt X vanligaste XLMR
- Rett syndrom
  - 1/10,000 flickor

## Fragilt X

- ❖ Vanligaste formen av nedärvd utvecklingsstörning
- ❖ Begåvningshandikapp
- ❖ Neuropsykiatriska symtom
- ❖ Fysiska symtom
- ❖ Mutation i FMR1-genen Xq27 expansion av CCG
- ❖ Liten expansion ringa symtom
- ❖ Stor expansion leder till metylering och avstängning av genen - inget protein bildas

## Metabola och endokrina tillstånd

- Ses i ca 1 - 5%
- Tex PKU och hypotyroidism
- Ofta progriderande neurologiska symtom
- Ovanligt pga screening vid födseln

- Vid utvecklingsstörning är en genetisk etiologi vanlig -
- Vid mild utvecklingsstörning kan en genetisk avvikelse påvisas i up till 20% av fallen
- Vid svår utvecklingsstörning i minst 50%

## Varför söka orsaksdiagnos?

- ❖ Ger möjlighet till adekvat riskbedömning i familjen
- ❖ Bättre möjligheter till prognostisering
- ❖ Kan ge information om den underliggande patofysiologiska mekanismen, vilket i sin tur kan vara basen för nya behandlingsstrategier