



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Persontilpasset medisin ved utviklingsforstyrrelser

KRONIKK

KRISTIN ANDERSEN BAKKE

kristinb@ous-hf.no

Kristin Andersen Bakke er ph.d.-student, spesialist i barnesykdommer og overlege ved Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom), Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SISSEL BERGE HELVERSCHOU

Sissel Berge Helverschou er ph.d., forsker og psykologspesialist ved Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom), Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORILD SKRIVARHAUG

Torild Skrivarhaug er spesialist i barnesykdommer, overlege/professor II ved Barne- og ungdomsklinikken, Oslo universitetssykehus og leder av Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for barne- og ungdomsdiabetes.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SOFIA DOUZGOU HOUGE

Sofia Douzgou Houge er ph.d., Fellow of Royal College of Physicians (FRCP), spesialist i medisinsk genetik og overlege ved Avdeling for medisinsk genetik, Haukeland universitetssykehus og Honorary Senior Lecturer ved School of Biological Sciences, University of Manchester.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt prosjektstøtte (prosjektnr. 43066) fra Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser, reise/møtestøtte fra European Society of Human Genetics og referansenettverket ERN ITHACA, honorar fra et rådgivningspanel for Myhres syndrom, styrehonorar fra ERN ITHACA CPMS workpackage lead og European Society of Human Genetics Education Committee. Hun grunnla Terragenetica – en online privat genetisk rådgivningstjeneste på gresk, og er sjefredaktør for Clinical Dysmorphology.

ASBJØRG STRAY-PEDERSEN

Asbjørg Stray-Pedersen er ph.d., spesialist i medisinsk genetik, overlege og forsker ved Nyfødtscreeningen, Oslo universitetssykehus. Hun er leder i Norsk forening for medisinsk genetik.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Genetisk utredning er ikke alene tilstrekkelig for å kunne gi persontilpasset behandling til personer med utviklingsforstyrrelser.



Illustrasjon: Skinkeape

Persontilpasset medisin innebærer at medisinsk behandling tilpasses biologiske forhold hos den enkelte pasient. Dette er ikke nytt. Moderne genetiske undersøkelsesmetoder har imidlertid endret mulighetene for diagnostisk praksis og for å skreddersy behandling. I dag gjøres det ofte bred genetisk undersøkelse tidlig i utredningsforløpet hos et barn som ikke utvikler seg normalt (1). På den måten blir flere enn tidligere diagnostisert med en sjelden genetisk tilstand, men genetisk utredning alene er ikke nok til å sikre persontilpasset behandling hos disse barna.

Paradigmeskifte

Bruk av nestegenerasjonssekvensering har gjort at genetisk diagnostikk ved sjeldne tilstander skjer mye raskere enn tidligere, samtidig som den er mer omfattende og mer nøyaktig. Det oppdages stadig flere gener og genetiske varianter forbundet med ulike medfødte tilstander og utviklingsforstyrrelser, og flere personer kan dermed få en årsaksforklaring (1,2). Mange foreldre kan ofte oppleve dette som nyttig.

«Det oppdages stadig flere gener og genetiske varianter forbundet med ulike medfødte tilstander og utviklingsforstyrrelser»

Sjeldne genetiske varianter forbundet med kognitive utviklingsforstyrrelser er oftest nyoppståtte, dvs. at den genetiske varianten som er årsak til tilstanden, ikke gjenfinnes i foreldrenes DNA (1,2). At en variant er nyoppstått hos barnet, kan enkelt undersøkes ved såkalt trio-sekvensering (2). Flere store studier, blant annet det britiske DDD-prosjektet (Deciphering Developmental Disorders), har bidratt til den diagnostiske utviklingen (2).

Genetisk syndrom og atferdsfenotype

Et genetisk syndrom er definert som et gjenkjennbart mønster av flere forskjellige utviklingsavvik som antas å ha samme genetiske årsak (3). Ofte er det organspesifikke symptomer og funn, som spesielle hudforandringer og epilepsi ved tuberøs sklerose, men et genetisk syndrom kan også være assosiert med spesielle kognitive og atferdsmessige kjennetegn eller risiko for psykisk lidelse (4). Noen slike eksempler er nedsatt arbeidsminne (spesielt for språk) ved Downs syndrom, en tilsynelatende glad personlighet ved Angelmans syndrom, økt risiko for å utvikle schizofreni ved 22q.11.2-delesjonssyndrom, bipolaritet og regresjon ved Phelan-McDermonds syndrom (delesjon 22q13.3/*SHANK3*) og utvikling av atferdsforstyrrelser ved Rubinstein-Taybis syndrom (4-7).

I engelsk litteratur har det vært vanlig å bruke begrepet atferdsfenotyper (*behavioural phenotypes*) for å beskrive observerbare atferdstrekk som er vanligere hos personer med et bestemt genetisk syndrom enn hos dem uten syndromet (4). Det er imidlertid ikke noe klart skille mellom somatiske og atferdsmessige kjennetegn ved tilstandene, siden både somatiske plager, psykiske lidelser og kognitive vansker vil kunne påvirke atferden (4).

Diagnostisk overskygging

Kunnskap om atferdsfenotyper kan være nyttig for å sikre riktig behandling. Personer med psykisk utviklingshemming har økt risiko for somatiske og psykiske lidelser, men sliter ofte med å formidle hva som plager dem. Det kan føre til at sykdommer oversees og at disse personene faktisk får mindre hjelp enn andre fordi man ikke ser forbi utviklingshemmingen (4). Diagnostisk overskygging innebærer at man overser tilstander fordi symptomene bare tilskrives grunnlidelsen (8). Det er en reell fare for at man da overser alvorlige og behandlingsbare tilstander og at personer med utviklingshemming faktisk dør av årsaker som potensielt kunne vært behandlet (9).

«Diagnostisk overskygging innebærer at man overser tilstander fordi symptomene bare tilskrives grunnlidelsen»

Smerter hos en person med store kommunikasjonsvansker kan vise seg som utagering, og det må ikke mistolkes som psykisk sykdom. Smerter er assosiert med både aggresjon og selvskadning og forekommer hyppig ved enkelte genetiske syndromer (10). Selvskadningens egenart, som topografi og alder for debut, varierer og fordrer ulike behandlingsstrategier.

Kunnskap om hva som kan forårsake smerte, er viktig. Sammenhengen mellom gastroøsofageal refluks og selvskadning ved Cornelia de Langes syndrom er et klassisk eksempel (4), og europeiske retningslinjer slår fast at man bør mistenke gastroøsofageal refluks og obstipasjon ved atferdsendringer hos personer med Phelan-McDermonds syndrom (11). Enkelte syndromer kan være assosiert med en annerledes opplevelse av sanseintrykk. Mange personer med Williams' syndrom (delesjon 7q11.23) kan ha økt sensitivitet for auditive stimuli, mens det er rapportert om nedsatt oppfattelse av smertefulle stimuli blant personer med Cornelia de Langes syndrom, Angelmans syndrom, Prader-Willis syndrom og Phelan-McDermonds syndrom (4,5). Dersom oppfattelsen av smerte er nedsatt, kan man tenke seg at risikoen for diagnostisk overskygging blir enda større.

Ulike fenotyper

Personer med samme genetiske årsaksdiagnose kan ha ulik fenotype. Den genetiske utviklingen har vist at etter hvert som man diagnostiserer flere med avvik i det samme genet eller den samme genvarianten, beskrives flere med mildere eller annerledes fenotyper (1).

DiGeorges syndrom ble opprinnelig beskrevet som en triade med immundefekt, hypokalsemi og hjertemisdannelser, men det er nå velkjent at syndromet er assosiert med mange ulike symptomer og tegn som kan debutere på ulike tidspunkt i livet (7). Syndromet benevnes nå 22q11.2-delesjonssyndrom, dvs. at en bit er blitt borte (deletert) på det ene kromosom 22, og delesjonen involverer flere gener.

Men også tilstander som kun affiserer ett enkeltgen, kan være assosiert med ulike fenotyper. Ulike mutasjoner i *SCN1A*-genet er assosiert med et klinisk spektrum som spenner fra Dravets syndrom, som er en alvorlig form for epilepsi, til familiær hemiplegisk migrene. Selv innen en familie der alle har samme mutasjon, kan fenotypen variere mellom Dravets syndrom, lett epilepsi og ingen affeksjon (12,13).

«Siden personer med samme genetiske syndrom kan være ulike, er det nødvendig med nøyaktig klinisk utredning og kartlegging av funksjon»

Siden personer med samme genetiske syndrom kan være ulike, er det nødvendig med nøyaktig klinisk utredning og kartlegging av funksjon. I dag kan barn få en genetisk diagnose før de får diagnosen psykisk utviklingshemming eller autisme, mens mange voksne med psykisk utviklingshemming fortsatt ikke er genetisk utredet. For å unngå diagnostisk overskygging er det viktig at utredningen ikke stopper etter påvisning av en genetisk tilstand. En mor til et barn med en sjelden diagnose omtalte diagnosen *psykisk utviklingshemming* i en NRK-reportasje på denne måten: «Det var nesten litt godt å få denne diagnosen, for da er det lettere å forklare folk hva som feiler henne» (14).

Autisme og genetiske syndromer

Noen sjeldne syndromer kjennetegnes ved at mange med syndromet også tilfredsstiller kriteriene for en autismespektertilstand. Typisk for autisme er vansker med kommunikasjon og sosialt samspill samt repetitiv og stereotyp atferd (15). Det er økt forekomst av autisme ved en rekke genetiske syndromer, mest kjent er fragilt X-syndrom og tuberøs sklerose (15,16). Personer med disse syndromene kan ha ulik grad av psykisk utviklingshemming, og det er anslått at omtrent 30 % av menn med fragilt X-syndrom og 36 % av personer med tuberøs sklerose også fyller kriteriene for en autismespekterforstyrrelse (8,16). Risikoen er størst hos dem med størst grad av utviklingshemming, men det er økt forekomst av autisme ved tuberøs sklerose også blant dem med normalt kognitivt nivå (16). Lenge trodde man at alle personer med Downs syndrom var sosiale og nærmest beskyttet mot autisme, men man vet nå at autisme ved Downs syndrom heller ikke er uvanlig (16).

Årsaken til autisme er i stor grad genetisk, men personer med autisme er en svært heterogen gruppe individer, og det er ulik genetikk hos ulike personer (15,17). Å diagnostisere autisme i tillegg til et genetisk syndrom er nyttig, da personer med autisme har behov for spesiell tilrettelegging (16). Dessuten kan kommunikasjonsvanskene ved autisme forsterke mulighetene for diagnostisk overskygging ved at man overser somatisk problematikk eller psykiske lidelser.

Struktur, oversikt og forutsigbarhet, støtte i språk og kommunikasjon samt hjelp til sosial samhandling er overordnede pedagogiske prinsipper for personer med autisme. Den medisinteknologiske utviklingen fører til at man stadig finner flere genetiske varianter som er assosiert med autisme (18). Det er imidlertid ikke holdepunkter for «autismespesifikke» gener (17). Gener som er assosiert med autisme, er også assosiert med utviklingshemming eller andre nevroutviklingsforstyrrelser.

Hjernens utvikling og dannelse av nettverk av nerveforbindelser starter i fosterlivet, mens symptomene som definerer autisme kommer til syne i løpet av de første to leveårene. Genetikk, hjernens nettverk og nerveforbindelser og funksjonsvanskene som definerer

autisme, er beskrivelser på ulike nivåer. Hos personer med normal eller høy intelligens skyldes vanligvis den genetiske risikoen for autisme summen av effekten av flere vanlige genvarianter, mens hos andre er det effekten av én sjelden genvariant som har mest betydning for utvikling av autisme.

Oppsummering

I dag kan mange barn med medfødte tilstander og utviklingsforstyrrelser få en genetisk årsaksdiagnose tidlig i utredningsforløpet. Sjeldne genetiske varianter er ofte nyoppståtte, dvs. at de ikke gjenfinnes i foreldrenes DNA. Det kan imidlertid være stor variasjon i fenotype hos personer med samme genetiske tilstand. Genetisk utredning er derfor ikke tilstrekkelig for å kunne gi persontilpasset behandling. Utredningen må suppleres av detaljert kartlegging av den enkelte på en rekke områder som somatikk, kognisjon, sosialt samspill og kommunikasjon.

Personer med psykisk utviklingshemming har økt risiko for somatiske og psykiske lidelser, men kan slite med å formidle hva som plager dem. Kunnskap om genetikk og atferdsfenotypen ved et genetisk syndrom kan være nyttig i utredningen og minske risikoen for diagnostisk overskygging.

Autisme er en diagnose som stilles på bakgrunn av funksjon, og personer med autisme er en svært heterogen gruppe med ulik genetikk. Sjeldne gener som er assosiert med autisme, er også assosiert med utviklingshemming eller andre nevrou utviklingsforstyrrelser.

REFERENCES

1. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet* 2018; 19: 253–68. [PubMed][CrossRef]
2. Kaplanis J, Samocha KE, Wiel L et al. Evidence for 28 genetic disorders discovered by combining healthcare and research data. *Nature* 2020; 586: 757–62. [PubMed][CrossRef]
3. Hem E, Paus B. syndrom. <https://sml.snl.no/syndrom> Lest 18.7.2023.
4. Waite J, Heald M, Wilde L et al. The importance of understanding the behavioural phenotypes of genetic syndromes associated with intellectual disability. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2014; 24: 468–72. [CrossRef]
5. Vogels A, Droogmans G, Vergaelen E et al. Recent developments in Phelan-McDermid syndrome research: an update on cognitive development, communication and psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2021; 34: 118–22. [PubMed][CrossRef]
6. Van Gils J, Magdinier F, Fergelot P et al. Rubinstein-Taybi Syndrome: A Model of Epigenetic Disorder. *Genes (Basel)* 2021; 12: 968. [PubMed][CrossRef]
7. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15071. [PubMed][CrossRef]
8. Richards C, Jones C, Groves L et al. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 909–16. [PubMed][CrossRef]
9. Trollor J, Srasuebkul P, Xu H et al. Cause of death and potentially avoidable deaths in Australian adults with intellectual disability using retrospective linked data. *BMJ Open* 2017; 7: e013489. [PubMed][CrossRef]
10. Huisman S, Mulder P, Kuijk J et al. Self-injurious behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 84: 483–91. [PubMed][CrossRef]
11. van Ravenswaaij-Arts CMA, van Balkom IDC, Jesse S et al. Editorial: Towards a European consensus guideline for Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet* 2023; 66: 104736. [PubMed][CrossRef]
12. Brunklaus A, Brünger T, Feng T et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain* 2022; 145: 3816–31. [PubMed][CrossRef]
13. Goldberg-Stern H, Aharoni S, Afawi Z et al. Broad phenotypic heterogeneity due to a novel SCN1A mutation in a family with genetic epilepsy with febrile seizures plus. *J Child Neurol* 2014; 29: 221–6.

[PubMed][CrossRef]

14. Egge JH, Øwre M. Live (3) har aldri gitt mamma og pappa en klem. NRK 17.7.2019. https://www.nrk.no/trondelag/live-_3_-er-den-eneste-i-landet-med-den-sjeldne-genfeilen-ssadh-1.14628526 Lest 18.7.2023.

15. Lord C, Brugha TS, Charman T et al. Autism spectrum disorder. Nat Rev Dis Primers 2020; 6: 5. [PubMed][CrossRef]

16. Moss J, Howlin P. Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. J Intellect Disabil Res 2009; 53: 852-73. [PubMed][CrossRef]

17. Myers SM, Challman TD, Bernier R et al. Insufficient Evidence for "Autism-Specific" Genes. Am J Hum Genet 2020; 106: 587-95. [PubMed][CrossRef]

18. SFARI GENE. <https://gene.sfari.org/> Lest 13.7.2023.

Publisert: 14. september 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0351

Mottatt 10.5.2023, godkjent 18.7.2023.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. september 2023.