

# Richtlijn voor de etiologische diagnostiek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand / verstandelijke beperking

7 november 2018

## **Initiatief**

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

## **In samenwerking met**

Ieder(in)

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten

Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Sectie Kinder- en jeugdpsychiatrie van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

Sectie Metabole ziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Vereniging Klinische Genetica Nederland

## **Ondersteuning**

PROVA

## **Financiering**

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

## Inhoudsopgave

<b>Verklarende afkortingen- en woordenlijst</b> .....	<b>3</b>
<b>Samenvatting</b> .....	<b>6</b>
<b>Samenstelling werkgroep</b> .....	<b>11</b>
<b>Module 1 Inleiding</b> .....	<b>12</b>
Aanleiding.....	12
Doelstelling.....	13
Doelpopulatie.....	13
Doelgroep (gebruikers) .....	14
Definities .....	14
Werkwijze.....	15
Kostenimplicaties .....	18
Implementatie.....	18
Juridische betekenis .....	18
Herziening .....	19
<b>Module 2 Organisatie van zorg</b> .....	<b>21</b>
<b>Module 3 Epidemiologie en etiologie</b> .....	<b>23</b>
Epidemiologie.....	23
Etiologie.....	23
<b>Module 4 Het diagnostisch traject</b> .....	<b>25</b>
Anamnese en lichamelijk onderzoek .....	27
Psychodiagnostiek bij verdenking ontwikkelingsachterstand .....	31
Psychiatrische comorbiditeit.....	34
Genetische diagnostiek: van klassiek chromosomenonderzoek naar WGS en <i>multi-OMICS</i> benaderingen .....	38
Wie vraagt wat aan?.....	41
Genetica in de psychiatrische praktijk .....	44
Metabool onderzoek.....	47
Neuroradiologisch onderzoek .....	51
Liquor onderzoek .....	53
Ondersteunend onderzoek .....	55
<b>Module 5 Afronding van het diagnostisch traject</b> .....	<b>64</b>
<b>Bijlage 1. Gebruik restant hielprik materiaal voor diagnostiek</b> .....	<b>69</b>
<b>Bijlage 2. Vragenlijst ontwikkelingsproblemen</b> .....	<b>73</b>
<b>Bijlage 3. Implementatieknelpunt en voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek</b> .....	<b>78</b>
<b>Bijlage 4. Zoekstrategieën en opbrengst</b> .....	<b>79</b>

## Verklarende afkortingen- en woordenlijst

5HIAA	5-hydroxy-3-indolazijnzuur
5MTHF	5-methyltetrahydrofolaat
AABR	Automatische ABR-meting
AAIDD	<i>American Association for Intellectual and Developmental Disability</i>
ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
ADHD	<i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>
AIMS	<i>Alberta Infant Motor Scale</i>
AJN	Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN Jeugdartsen Nederland)
Akt	<i>Protein Kinase B</i> (PKB, ook genaamd Akt). Onderdeel <i>PI3K/AKT/mTOR pathway</i> , een intracellulaire <i>signaling pathway</i>
ALAT	Alanine-aminotransferase
$\alpha$ - AASA	alpha-amino adipine semialdehyde
ASAT	Aspartaataminotransferase
ASS	Autismespectrumstoornissen
ARX	<i>Aristaless Related Homeobox</i> gen
AVG	Arts voor Verstandelijk Gehandicapten
BAEP	<i>Brainstem auditory evoked potential</i>
BAER	<i>Brainstem auditory evoked response</i>
BEP	<i>Brainstem evoked potential</i>
BERA	<i>Brainstem Evoked Response Audiometry</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CCH	Centrale Congenitale Hypothyreoïdie
CHT	Congenitale HypoThyreoïdie
CK	Creatinekinase
CMA	chromosomaal <i>microarray</i> onderzoek
CNV	<i>Copy Number</i> Varianten
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i>
CT	computertomografie
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
DS	Downsyndroom
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 5 <sup>e</sup> editie
EAA	Erfelijke en aangeboren aandoeningen
EEG	Electroencefalografie
FISH	Fluorescente In Situ Hybridisatie
<i>FMR1</i>	'Fragiele X mentale retardatie' gen (Fragiele X syndroom)
FRAX	Fragiele X syndroom
FT4	Vrij Thyroxine
GDD	<i>Global Developmental Disorder</i>
GGZ	Geestelijke GezondheidsZorg
GOS	Groningse Ontwikkelingsschalen
GZ	Gezondheidszorg
HPO	<i>Human Phenotype Ontology</i>
HVA	Homovanillinezuur
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases</i> , 10 <sup>e</sup> editie
ID	<i>Intellectual disability</i>
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (voorheen IGZ)
IQ	Intelligentie quotiënt

IVH	Integrale Vroeghulp
KJP	Kinder/Jeugdpsychiater
KNO	Keel-Neus-en Oorarts
M-ABC	<i>Movement Assessment Battery for Children</i>
MD	Moleculaire Diagnostiek
MECP2	<i>methyl CpG binding protein 2</i> (Rett syndroom)
MKD	Medisch Kinderdagverblijf
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MRS	<i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>
mtDNA	mitochondrieel DNA
mTOR	<i>mechanistic target of rapamycin</i> . Onderdeel <i>PI3K/AKT/mTOR pathway</i> , een intracellulaire <i>signaling pathway</i>
ND	<i>Neurodevelopmental Disorders</i>
NF1	Neurofibromatose type I
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIP	Nederlands Instituut van Psychologen
NIPT	Niet Invasieve Prenatale Test
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
NPCF	Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (nu Patiëntenfederatie Nederland)
NPO	Neuropsychologisch onderzoek
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVKC	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
NVKN	Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
NVN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
NVO	Nederlandse Vereniging voor Orthopedagogen en onderwijstkundigen
NVVP	Nederlandse Vereniging Voor Psychiatrie
OA	Ontwikkelingsachterstand
OAE	Oto-Akoestische Emissies
OMICS	verzamelterm voor verschillende onderzoeksgebieden in de biologie zoals genoom (genOMICS), transcriptoom (transcriptOMICS) en metabooloom (metabolOMICS)
pH	zuurgraad
PI3K	<i>phosphatidylinositol-3-kinase</i> . Onderdeel <i>PI3K/AKT/mTOR pathway</i> , een intracellulaire <i>signaling pathway</i>
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RNA	Ribonucleïnezuur
ROH	<i>regions of homozygosity</i>
SBO	Speciaal Basis Onderwijs
SBP2	<i>Selenocysteine insertion sequence (SECIS) binding protein 2</i>
SD	Standaard Deviatie
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SNV	<i>single nucleotide variation</i>
SO	Speciaal Onderwijs
SON-R	Snijders-Oomen Niet-verbale Intelligentietest
SRZ	Sociale Redzaamheidsschaal voor Verstandelijk Gehandicapten
T3	Tri-joodthyronine
TSC	Tubereuze sclerose complex
TSH	Thyroid Stimulerend Hormoon
UVA	Ultra Violet licht type A

VB	Verstandelijke Beperking
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
VTO	Vroegtijdige onderkenning ontwikkelingsstoornissen
VUS	<i>variants of unknown significance</i>
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
WES	<i>Whole Exome Sequencing</i>
WES-ID	<i>Whole Exome Sequencing - Intellectual Disability</i>
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WISC	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>
WPPSI	<i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</i>
ZN	Zorgverzekeraars Nederland

## Samenvatting

Deze richtlijn is gericht op het ondersteunen bij diagnostiek naar ontwikkelingsachterstand (OA)/verstandelijke beperking (VB), waarbij enerzijds geen wezenlijke afwijkingen worden gemist en anderzijds overbodige diagnostiek wordt vermeden. Waar in de richtlijn ontwikkelingsachterstand wordt genoemd, bedoelen wij OA/VB. Dit heeft tot uiteindelijk doel onzekerheid over diagnose en prognose bij (ouders van) kinderen met een ontwikkelingsachterstand zoveel mogelijk te beperken en efficiënte diagnostiek te bedrijven.

Verstandelijke beperking wordt gedefinieerd als het hebben van significante beperkingen in zowel intellectueel functioneren als in adaptieve vermogens, welke vele dagelijkse sociale en praktische vaardigheden behelst. Deze beperkingen zijn vóór de leeftijd van 18 jaar ontstaan.

Wereldwijd wordt over het algemeen aangenomen dat 1 tot 2% van de wereldbevolking een verstandelijke beperking heeft, ofwel een intelligentie quotiënt (IQ) onder de 70. Exacte aantallen zijn echter moeilijk aan te geven. Bij eerder onderzoek is vastgesteld dat 115.000 tot 142.000 mensen in Nederland een verstandelijke beperking hebben, dus zelfs iets minder dan 1%. De minderheid van deze groep heeft een IQ < 50. Daarnaast zijn er ongeveer 2,2 miljoen Nederlanders met zwakbegaafdheid (IQ tussen de 70 en 85).

Cijfers over de etiologie van ontwikkelingsachterstand variëren, mede afhankelijk van gebruikte genetische technieken. Bij 50% van zeldzame ziekten wordt op dit moment een genetische oorzaak gevonden. De cumulatieve opbrengst van genetische oorzaken met gebruik van huidige technieken kan oplopen tot 62% tot 75%. Er is nog onvoldoende onderzocht of in de groep van TIQ < 50, de kans op het aantonen van een genetische diagnose hoger is dan in de groep met TIQ 50 tot 70. Geïsoleerde motorische ontwikkelingsachterstand, focale neurologische symptomen of verdenking op sociale deprivatie zijn alarmsymptomen waarbij gerichtere diagnostiek en andere richtlijnen van toepassing kunnen zijn.

Multidisciplinaire samenwerking in diagnostiek en vervolg van kinderen met ontwikkelingsachterstand is van groot belang. In de ideale situatie is er een goed op elkaar ingespeeld (regionaal) netwerk waarin kinderartsen in de 2<sup>e</sup> lijn nauw samenwerken en contacten onderhouden met een multidisciplinair team van specialisten (klinisch- en moleculair genetici, kinderartsen Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen (EAA) en metabole ziekten, kinderneurologen). Dit multidisciplinair team werkt op zijn beurt weer nauw samen met alle relevante specialisten betrokken bij diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met zeldzame aandoeningen en onderhoudt contacten met landelijke expertisecentra. Voor vruchtbare samenwerking tussen 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn en gezien de toegenomen complexiteit is het essentieel dat vakgroepen in de 2<sup>e</sup> lijn de diagnostiek concentreren in handen van een beperkt aantal kinderartsen die de contacten met het multidisciplinair team onderhouden en regelmatig participeren in activiteiten binnen het samenwerkingsverband (patiëntbesprekingen, literatuur- en research besprekingen). Deze kinderartsen ontwikkelen, ook in hun nascholingsactiviteiten, een duidelijk profiel met aandachtsgebied erfelijke- en aangeboren aandoeningen.

Dit regionale multidisciplinaire netwerk is in de ideale situatie laagdrempelig bereikbaar voor consultatie door verwijzers (huisartsen, jeugdartsen, medisch specialisten etc.) ter bevordering van tijdige signalering. Optimale samenwerking met de verwijzers is niet alleen van belang voor tijdige verwijzing, maar kan aanvullend zijn tijdens de diagnostische fase en rond de begeleiding.

Verricht psychodiagnostisch onderzoek bij elk kind met (verdenking op) een ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke beperking. Wacht bij een evidente ontwikkelingsachterstand de uitkomst hiervan niet af maar zet gelijktijdig het etiologisch onderzoek in. Zorg ondertussen ook voor adequate functionele begeleiding, zoals kinderfysiotherapie, (preverbale) logopedie, ergotherapie, een traject binnen de kinderrevalidatie, gespecialiseerde KDV of aanpassingen binnen de school.

Zorgvuldigheid in het afnemen van de anamnese en in het verrichten van het lichamelijk onderzoek, het neurologisch onderzoek en het dysmorfologisch onderzoek zijn belangrijke voorwaarden voor het formuleren van een doelmatig diagnostisch plan bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand. Onderzoek van de gehele huid, huidaanhangsels (nagels, haren), tanden en slijmvliezen verdient bijzondere aandacht bij het routinematig lichamelijk onderzoek bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen gepaard gaande met verstandelijke beperking. Bij OA/VB zonder specifieke kenmerken volstaat onderzoek door de algemeen kinderarts. Verwijzing naar een dermatoloog met expertise op het gebied van de kinderdermatologie, neurocutane syndromen en genodermatosen is geïndiceerd bij afwijkingen van huid, haar, nagels en slijmvliezen waarvan de diagnose of oorzaak niet duidelijk is, en/of ter bevestiging van een waarschijnlijkheidsdiagnose waarbij correcte classificatie en diagnostiek van dermatologische verschijnselen belangrijk is, en/of sprake is van bijkomende afwijkingen en/of resultaten van aanvullend onderzoek waaruit een gerichte vraagstelling voortvloeit voor nader dermatologisch onderzoek.

Follow-up en periodieke herevaluatie met langere intervallen kan van groot belang zijn om bij aanvankelijk symptoomarme ziektebeelden de zich geleidelijk manifesterende richtinggevende symptomen te signaleren.

Kinderen met een ontwikkelingsachterstand dienen laagdrempelig aan het begin van het onderzoekstraject een gehooronderzoek te ondergaan. Ook kinderen die bij de neonatale audiologische screening normale testresultaten boekten dienen, laagdrempelig herevaluatie van het gehoor te ondergaan bij twijfel aan het gehoor.

Bij ieder kind dat verdacht wordt van een ontwikkelingsachterstand moet aan het begin van het onderzoekstraject aandacht zijn voor visus en kan een oogheelkundig onderzoek worden verricht. Bij oogheelkundig onderzoek kunnen afwijkingen worden gevonden die relevant zijn voor de etiologische diagnostiek bij verstandelijke beperking. Oogheelkundig onderzoek moet in ieder geval bestaan uit orthoptisch onderzoek met skiascopie, oogmedia-onderzoek en fundoscopie. Bij afwijkende bevindingen is uitgebreider oogheelkundig onderzoek door de oogarts - met ervaring in onderzoek bij kinderen- uiteraard noodzakelijk.

Metabool onderzoek (middels metaboliëten) dient vroeg in het diagnostisch traject plaats te vinden, om zo vroeg mogelijk behandelbare oorzaken aan te tonen zodat tijdig therapie gestart kan worden voordat onherstelbare schade optreedt.

Onderzoek naar de schildklierfunctie is bij kinderen die bij de neonatale hielprikscreening normaal bevonden werden niet noodzakelijk tenzij deze hielprikscreening niet is verricht (bijvoorbeeld bij immigranten), buiten Nederland plaats vond en/of er klinische verschijnselen van een stoornis van de schildklierfunctie zijn. In het geval van een nader onderzoek is de bepaling van het vrij Thyroxine (FT4) en Thyroid Stimulerend Hormoon (TSH-) gehalte toereikend als initiële schildklierdiagnostiek.

Ten aanzien van genetisch onderzoek wordt alleen in geval van sterke klinische verdenking voor Downsyndroom, een klassiek chromosomenonderzoek geadviseerd. Een gericht desoxyribonucleïnezuur (DNA-)onderzoek is alleen geïndiceerd indien er een zeer sterk vermoeden is op een bepaalde aandoening/syndroom waar maar één of enkele genen voor bekend zijn.

Indien er twijfel is aan de diagnose of er een uitgebreidere differentiaaldiagnose is met mogelijkheid van meer syndromen/aandoeningen, dan is genoomwijde analyse geïndiceerd. DNA-onderzoek naar het Fragiele X-syndroom (FraX) bij een patiënt met ontwikkelingsachterstand is altijd geïndiceerd, tenzij er sprake is van microcefalie of aangeboren afwijkingen en/of dysmorfe kenmerken die een vermoeden geven op een andere diagnose. Er is een aantal andere aandoeningen dan FraX die door repeat veranderingen wordt veroorzaakt en voorsnog niet zal worden aangetoond met genoomwijde analyses (bijvoorbeeld myotone dystrofie). Indien er klinische aanwijzingen zijn voor een dergelijke aandoening, zal hier een gerichte DNA-analyse voor aangevraagd moeten worden. In geval van verdenking op een syndroom met een imprintingdefect, heeft een gerichte aanvraag de voorkeur, omdat deze niet altijd middels genoomwijde analyses kunnen worden aangetoond (Angelman-, Prader Willi-syndroom, Temple-syndroom, Silver Russel-syndroom). Indien er een sterke verdenking bestaat op een aandoening waarvan het bekend is dat deze wordt veroorzaakt door een mozaïekafwijking die doorgaans niet aangetoond wordt in lymfocyten, is onderzoek in ander weefsel geïndiceerd. Voorbeeld is Pallister-Killian syndroom waarbij onderzoek in fibroblasten en/of cellen uit wangslimvlies en/of aangedaan ander weefsel is geïndiceerd. In alle andere gevallen van ontwikkelingsachterstand zonder bekende oorzaak is een vorm van genoomwijdonderzoek aangewezen, onafhankelijk van de ernst, het geslacht en de aan- of afwezigheid van dysmorfe kenmerken en/of aangeboren afwijkingen. Dit genoomwijdonderzoek betreft *microarray* onderzoek, *whole exom sequencing* (WES) en/of *targeted next generation sequencing* (NGS), in afstemming met de op dat moment toegepaste mogelijkheden in het academische referentie centrum. Op het moment van uitbrengen van deze update, zijn verschillende keuzes valide.

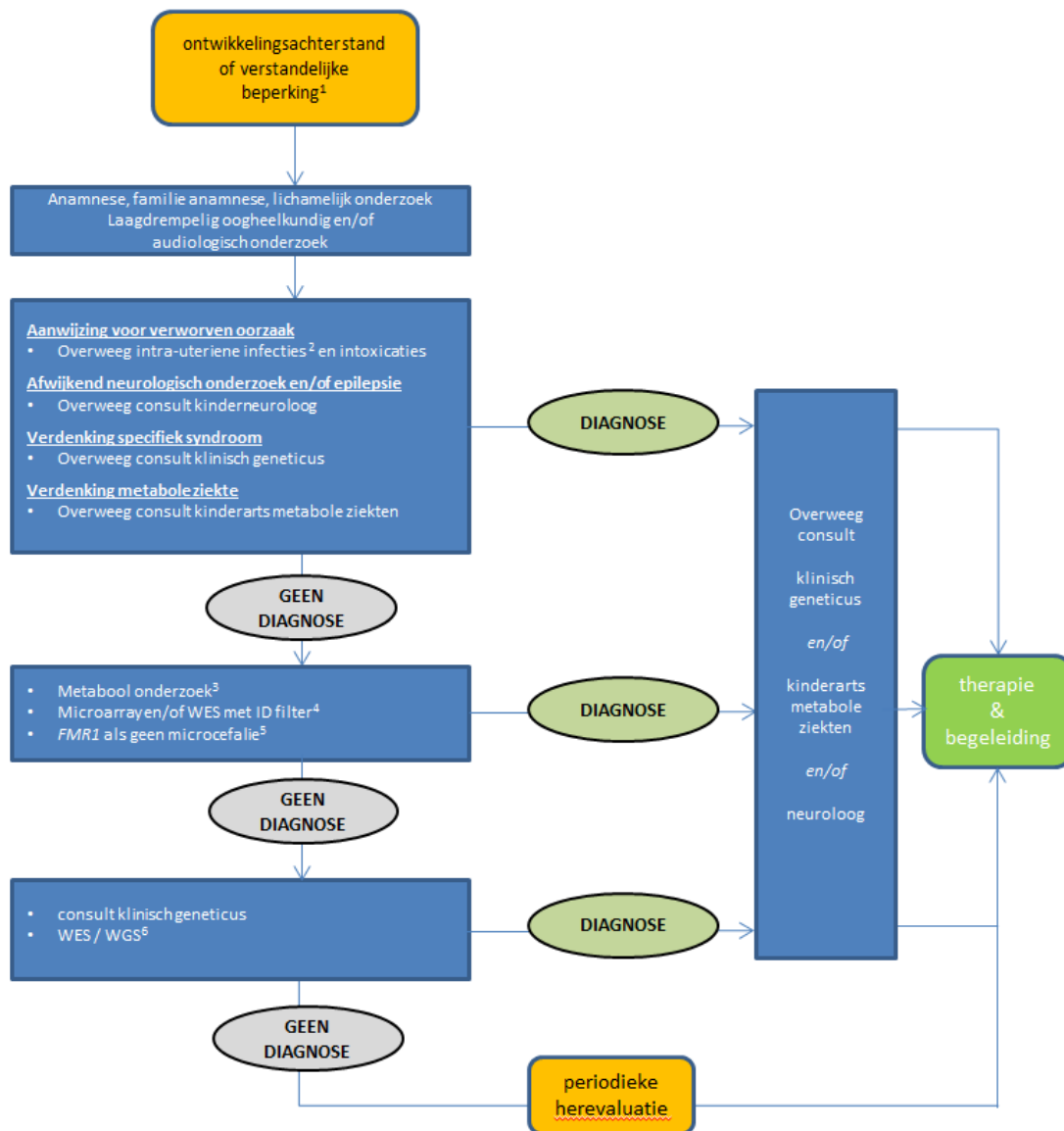
Bij kinderen met ontwikkelingsachterstand zonder neurologische afwijkingen, zonder dysmorfe kenmerken en zonder bijzondere gedragskenmerken wordt beeldvormend onderzoek van de hersenen niet aanbevolen. Bij beoordeling van een indicatie tot neuroradiologisch onderzoek, dienen ook de gedragskenmerken van het kind betrokken te worden. Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand én neurologische afwijkingen (waaronder ook bewegingsstoornissen, micro- en macrocefalie) wordt *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) van de hersenen aanbevolen. Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand én bijzondere uiterlijke kenmerken is neuroradiologisch onderzoek alleen geïndiceerd als er afwijkingen gevonden worden bij neurologisch onderzoek (bewegingsstoornissen, micro- en macrocefalie worden daarbij ook als neurologische afwijking beschouwd), of wanneer de uiterlijke kenmerken wijzen op een entiteit die gepaard gaat met hersenafwijkingen. Het verrichten van screenend liquoronderzoek wordt bij kinderen met ontwikkelingsachterstand niet aanbevolen. Op basis van specifieke symptomen (met name extrapyramidale stoornissen en epilepsie) kan echter wel tot dergelijk onderzoek besloten worden.

Bij een kind met een verstandelijke beperking is a priori het risico op comorbide psychiatrische stoornissen verhoogd. Laagdrempelig psychiatrisch onderzoek is derhalve aangewezen, bij voorkeur door een kinder- en jeugdpsychiater.



In onderstaande flowchart staat de aanbeveling ten aanzien van het diagnostisch traject bij ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking weergegeven.

### Flowchart etiologische diagnostiek ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking



### *Legenda flowchart diagnostisch traject ontwikkelingsachterstand*

*FMR1=FraX mentale retardatie gen; ID=intellectual disability; WES/WGS=whole exome/genome sequencing*

1. eventueel inschatting functioneren en ontwikkelingsniveau middels multidisciplinair onderzoek, bijvoorbeeld door fysiotherapeut (*Alberta Infant Motor Scale (AIMS)*, *Movement Assessment Battery for Children (M-ABC)*, etc.), logopedist (Schlichting, Wechsler etc.), psycholoog (psychodiagnostiek, neuropsychologisch onderzoek (NPO)) en/of kinderpsychiater (psychiatrische co-morbiditeit)
2. opvragen restant hielprikmateriaal, zie bijlage 1
3. chemie: glucose, bloedgas (capillair), natrium, kalium, chloride (aniongap), urinezuur, foliumzuur, creatinekinase (CK), aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT), ammoniak, lactaat. Schildklierfunctie (TSH, FT4) bij afbuiging groei of als geen neonatale hielprikscreening verricht. Hematologie: bloedbeeld met (hand)differentiatie (vacuolen in lymfocyten). Metabole basisdiagnostiek: *Plasma*: aminozuren inclusief homocysteïne, acylcarnitineprofiel, diagnostiek naar glycosyleringsdefecten, koper, ceruloplasmine. *Urine*: Organische zuren, purines en pyrimidines, creatine metabolieten, oligosaccharides, mucopolysaccharides, alpha-aminoadipine semialdehyde ( $\alpha$ -AASA), sialzuur
4. afhankelijk van lokale (laboratorium)mogelijkheden en afspraken met klinische genetica, klinisch- en/of moleculair geneticus, *counseling* door klinisch geneticus of bekwame medisch specialist binnen samenwerkingsverband
5. Bij mannelijke patiënt altijd geïndiceerd, tenzij microcefalie. Bij vrouwelijke niet-microcefale patiënt als stamboom suggestief voor X-linked ontwikkelingsachterstand, of als geen andere verklaring met genetisch onderzoek.
6. *counseling* door klinisch geneticus

## Samenstelling werkgroep

- Dhr. prof. dr. M. Breuning, klinisch geneticus, Leids Universitair Medisch Centrum, namens de Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Dhr. dr. I.F.M. de Coo, kinderneuroloog NeMo expertisecentrum, Rotterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
- Mw. dr. A.P.M. van den Elzen, kinderarts, Reinier de Graaf Groep, Delft, namens de sectie erfelijke aangeboren aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, voorzitter, sinds januari 2017
- Mw. dr. C.D.M. van Karnebeek, kinderarts-metabole ziekten & biochemisch geneticus, Emma Kinderziekenhuis, AMC, sinds januari 2017
- Mw. dr. M.Klaassens, kinderarts-EAA, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, namens de sectie erfelijke aangeboren aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, sinds januari 2017
- Mw. dr. T. Kleefstra, klinisch geneticus, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, namens de Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Mw. drs. W.A.L. van Leeuwen, VGnetwerken, aangesloten bij Ieder(in), Utrecht
- Dhr. dr. C.R. Lincke, kinderarts-EAA, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, namens de sectie erfelijke aangeboren aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, voorzitter tot januari 2017
- Mw. dr. S.A. de Man, kinderarts-EAA, Amphia Ziekenhuis, Breda, namens de sectie erfelijke aangeboren aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, sinds januari 2017
- Mw. drs. B.M. Tinselboer, arts voor verstandelijk gehandicapten, 's Heeren Loo locatie Apeldoorn, namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten
- Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld, adviseur
- Mw. dr. G. Visser, kinderarts-metabole ziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht, namens de sectie metabole ziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, sinds januari 2017
- Dhr. dr. J.A.S. Vorstman, kinder- en jeugdpsychiater, Universitair Medisch Centrum Utrecht, namens de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

## Module 1 Inleiding

### Aanleiding

De bestaande richtlijn voor initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand (OA)/mentale retardatie (MR) dateerde uit 2005. Mede gezien veranderingen in naamstelling (verstandelijke beperking (VB) in plaats van mentale retardatie), definitie en de snelle ontwikkelingen op (genetisch) diagnostisch vlak, was revisie zeer gewenst. Een ander argument voor noodzaak tot revisie was het bestaan van grote variatie tussen artsen in de manier waarop de diagnostiek ingezet wordt. Het aanbrengen van uniformiteit hierin is gewenst.

Waar in de richtlijn ontwikkelingsachterstand wordt genoemd, bedoelen wij OA/VB.

Het domein van de signalering van kinderen met een manifest afwijkende of mogelijk vertraagde ontwikkeling behoort in Nederland traditioneel tot het werkterrein van de jeugdgezondheidszorg. De preventieve zorg- en onderzoekstaken zijn in de jeugdgezondheidszorg grotendeels geprotocolleerd en gestandaardiseerd (<https://www.ncj.nl/richtlijnen/voortgang-en-planning-richtlijnen-in-ontwikkeling/>). Dit betekent niet zonder meer dat voor alle onderdelen een sterke wetenschappelijke onderbouwing bestaat. Jeugdartsen op de consultatiebureaus werken nauw samen met verschillende instanties binnen de Nederlandse preventieve gezondheidszorg. In veel gemeentes kunnen ouders met hun kind terecht bij Integrale Vroeghulp (IVH) of de zogenaamde VTO-teams (VroegTijdige Onderkenning van ontwikkelingsproblematiek en/of gedragsproblematiek bij kinderen van 0 tot 7 jaar). Binnen deze multidisciplinaire teams met een (para)medisch en sociaalpedagogisch karakter vindt onderzoek en advisering plaats volgens lokale afspraken ten aanzien van werkwijze. Jeugdartsen kunnen (in de meeste regio's) direct verwijzen en daarom is het belangrijk dat jeugd- en kinderartsen elkaar weten te vinden, zowel voor overleg voorafgaand aan verwijzing, tijdens het diagnostisch traject als na het stellen van de diagnose. De jeugdarts kan de ontwikkeling reeds in kaart brengen door bijvoorbeeld verwijzing naar kinderfysiotherapeut, logopedist, audiologisch centrum en/of eerstelijnspsycholoog). De verdere ontwikkeling van instrumenten voor tijdige signalering en standaardisering van de werkwijze op basis van systematisch literatuuronderzoek is zeker een belangrijke prioriteit voor de toekomst (zie ook bijlage 3, implementatieknelpunten). Dit geldt ook voor het domein van de medische begeleiding van kinderen met een verstandelijke beperking. Hier spelen artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG's) en revalidatieartsen naast de kinderartsen een belangrijke rol. Verschillende andere disciplines hebben belangrijke functies in de diagnostiek en behandeling van bijkomende medische problemen. Ook voor optimalisering van deze samenwerking geldt dat verdere ontwikkeling nodig.

Kinderen met (verdenking op) ontwikkelingsachterstand worden veelal verwezen naar de kinderarts. De initiële etiologische diagnostiek mag bij uitstek gerekend worden tot het werkterrein van de kinderarts, hoewel ook kinderneurologen en klinisch genetici in deze fase van diagnostiek betrokken kunnen zijn. Bij deze etiologische zoektocht is daarnaast regelmatig specifieke expertise nodig van bijvoorbeeld Keel-Neus- en Oor-(KNO)-arts, oogarts, dermatoloog, en ook van subspecialisten gericht op zorg voor kinderen, zoals de kinderpsychiater, kinderarts metabole ziekten of kinderarts-EAA. Voor het vaststellen van de mate van ontwikkelingsproblemen kan daarnaast beoordeling door paramedici als fysiotherapeut en logopedist van waarde zijn.

De etiologie van ontwikkelingsachterstand is buitengewoon divers. De kennis ten aanzien van etiologie is in de afgelopen decennia aanzienlijk toegenomen, met name voor wat betreft genetische diagnostiek (Willemsen, 2014; Lelieveld, 2015; Lelieveld, 2016). Er kunnen steeds meer aandoeningen klinisch en moleculair worden gedefinieerd. Het merendeel van de genetische oorzaken in de Westerse populatie betreft de novo-afwijkingen, dus nieuw bij het kind ontstane chromosoom- of DNA-afwijkingen (De Ligt, 2012; Carvill, 2015; Iossifov, 2014; Epi4K, 2013; Gilissen,

2014; Deciphering Developmental Disorders Study, 2017). Bij 50% van zeldzame ziekten wordt op dit moment een genetische oorzaak gevonden (Boycott, 2017) De cumulatieve opbrengst van genetische oorzaken met gebruik van huidige technieken kan oplopen tot 62% tot 75% (Willemsen, 2014; Gilissen, 2014).

In een Nederlandse kosten effectiviteitsstudie bij 150 kinderen die verwezen waren naar de polikliniek kinderneurologie kwam naar voren dat *Whole Exome Sequencing* (WES) significant meer diagnoses aantoonde (29,3%) dan de standaard zorgpaden (7,3%), zonder dat dit meer kosten met zich meebracht (Vissers, 2017). Het merendeel van de kinderen betrof kinderen met ontwikkelingsachterstand. Bovendien liet een extrapolatie zien dat WES waarschijnlijk goedkoper is om in te zetten als eerste keus in de etiologische diagnostiek bij deze groep kinderen. In een andere studie werd eveneens aangetoond dat bij verdenking op monogenetische aandoeningen, het inzetten van WES naast betere diagnostische opbrengst ook kosteneffectiever is (Tan, 2017). In een eerdere Nederlandse studie werd in een tertiair diagnostisch centrum aangetoond dat met WES niet alleen meer diagnoses werden gesteld, maar dat het ook significant kostenbesparend was ten opzichte van een regulier traject (Monroe, 2016).

Implementatie van nieuwe (genoombrede) mogelijkheden in de routine diagnostiek in de nabije toekomst, zoals *whole genome sequencing*, zal naar verwachting snel gaan. Deze herziene richtlijn is daarom modulair van opbouw, zodat in geval van ontwikkelingen op deelgebieden in de toekomst (zoals de genetische diagnostiek) een deel van de richtlijn in korte tijd herzien kan worden.

## Doelstelling

De richtlijn wil haar gebruikers ondersteunen bij het komen tot rationele diagnostiek waarbij enerzijds geen wezenlijke afwijkingen worden gemist en anderzijds overbodige diagnostiek wordt vermeden. Dit heeft tot uiteindelijk doel onzekerheid over diagnose en prognose bij (ouders van) kinderen met een ontwikkelingsachterstand zoveel mogelijk te beperken en efficiënte diagnostiek te bedrijven.

## Doelpopulatie

Deze richtlijn is van toepassing op kinderen met een ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke beperking.

Opsommend is deze richtlijn geschikt voor toepassing bij kinderen bij wie sprake is van:

- 1) een ontwikkelingsachterstand (bij kinderen <2,5 jaar), hetzij vastgesteld met behulp van psychodiagnostisch onderzoek, hetzij zo evident aanwezig dat etiologisch onderzoek al kan worden ingezet naast het psychodiagnostisch onderzoek;
- 2) een verstandelijke beperking (bij kinderen >2,5 jaar), hetzij vastgesteld met behulp van psychodiagnostisch onderzoek, hetzij zo evident aanwezig dat etiologisch onderzoek al kan worden ingezet naast het psychodiagnostisch onderzoek;
- 3) zwakbegaafdheid (=IQ 70 tot 85), indien hiervoor speciaal onderwijs noodzakelijk is, of indien dit gepaard gaat met stoornis in de adaptieve vermogens, indien er een opvallende discrepantie is tussen de intelligentie van het kind en de ouders of indien er andere bijkomstige problemen zijn, zoals een aangeboren aandoening en/of dysmorfe kenmerken;
- 4) een autismespectrumstoornis (ASS), indien deze gepaard gaat met (verdenking op) verstandelijke beperking;
- 5) een uitgesproken spraaktaalontwikkelingsachterstand die niet direct anderszins verklaarbaar is (gehoor, neurologisch).

## Doelgroep (gebruikers)

Deze richtlijn is primair bedoeld voor algemeen kinderartsen, kinderartsen-metabole ziekten en kinderartsen-EAA. Deze richtlijn kan ook gebruikt worden door AVG, kinderneurologen, kinder- en jeugdpsychiaters en klinisch genetici. Essentieel is samenwerking tussen de verschillende disciplines bij de diagnostische aanpak (en follow-up) van kinderen met verstandelijke beperking. De specifieke aandachtspunten bij deze doelpopulatie vereisen expertise waardoor multidisciplinaire samenwerking met onder andere neuroloog, klinisch geneticus, AVG en revalidatiearts essentieel zijn.

Initiële diagnostiek ingezet door gespecialiseerde kinderartsen, kinderneurologen en klinisch genetici verschilt meestal niet van de in deze richtlijn voorgestelde strategie. In sommige gevallen zal echter de aanwezigheid van subtiele symptomen, afwijkingen of andere gegevens voor deze artsen aanleiding kunnen zijn om een meer gerichte of op onderdelen juist uitgebreidere strategie te volgen.

## Definities

### Verstandelijke beperking

Als definitie van verstandelijke beperking wordt wereldwijd de definitie van de *American Association for Intellectual and Developmental Disability* (AAIDD) aangehouden. Ook de *International Statistical Classification of Diseases*, 10e editie (ICD-10) en *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5e editie (DSM-5) sluiten hierbij aan. Deze definitie luidt:

*“Intellectual disability is a disability characterized by significant limitations in both intellectual functioning and in adaptive behavior, which covers many everyday social and practical skills. This disability originates before the age of 18”* (AAIDD 2010; <http://aidd.org/intellectual-disability/definition#.WJxfDaFgWUI>).

In de herziene definities, zowel van de AAIDD als in de DSM-5, wordt gesteld dat deze diagnose niet meer gesteld dient te worden op basis van cognitieve test resultaten alleen. De criteria omvatten derhalve, behoudens een IQ dat meer dan twee standaard deviaties onder het gemiddelde IQ ligt (in de praktijk globaal overeenkomend met een IQ van 70 of lager), tevens een criterium dat de nadruk legt op het belang van het adaptief functioneren. Dit adaptief functioneren betreft vaardigheden in drie domeinen:

- 1) Het conceptuele (onderwijs) domein: competenties op het gebied van geheugen, gesproken en geschreven taal, lezen, schrijven, rekenkundig redeneren, het verwerven van praktische kennis, probleem oplossen en het beoordelen van nieuwe situaties;
- 2) Het sociale domein: het besef van de gedachten, gevoelens en ervaringen van anderen (empathie), interpersoonlijke communicatieve vaardigheden, het vermogen om vriendschap te sluiten en het sociale oordeelsvermogen;
- 3) Het praktische domein: het leervermogen en zelfmanagement in verschillende levenssituaties, waaronder zelfverzorging, de verantwoordelijkheden van een baan, geldbeheer, vrijetijdsbesteding, zelfmanagement van gedrag, en het plannen van taken op school en het werk (bron: DSM-5 whitepaper, Kaldenbach 2015).

In de dagelijkse praktijk wordt een verstandelijke beperking vastgesteld door middel van psychodiagnostisch onderzoek. Zie hiervoor module 3.

Doorgaans wordt bij kinderen onder de 2,5 jaar nog niet gesproken over een verstandelijke beperking omdat bij hen het intellectueel functioneren nog niet betrouwbaar te meten is. Er wordt dan gesproken over een algemene of globale ontwikkelingsachterstand, waarbij er beperkingen zijn in 2 of meer ontwikkelingsdomeinen, bijvoorbeeld de fijne of grove motoriek, spraak en interactie. Ook dit kan met behulp van ontwikkelings- en psychodiagnostisch onderzoek in kaart worden gebracht.

**Tabel 1.1** *Classificatie ontwikkelingsachterstand / verstandelijke beperking*

Ernst OA	Ontwikkelingsleeftijd	Ernst verstandelijke beperking	% verdeling	DSM-IV criteria gebaseerd op IQ	DSM-5 Behalve laag IQ (<2SD onder bevolkingsgemiddelde) ook gebaseerd op adaptieve vaardigheden	AAIDD criteria gebaseerd op hulpbehoefte
licht	7 tot 12 jaar	licht	85	IQ ≈ 50 tot 69	kan onafhankelijk met minimum begeleiding wonen	intermitterend hulp tijdens transities of onzekere periodes
matig	4 tot 7 jaar	matig ernstig	10	IQ ≈ 36 tot 49	kan onafhankelijk wonen met matige begeleiding	beperkte dagelijkse hulp
ernstig	2 tot 4 jaar	ernstig	3,5	IQ ≈ 20 tot 35	dagelijkse begeleiding voor ADL-activiteiten en veiligheid	uitgebreide hulp bij dagelijkse activiteiten
zeer ernstig	<2 jaar	zeer ernstig	1,2	IQ <20	24-uurszorg	diepgaande hulp voor elk aspect van dagelijkse routine

Afgeleid van: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332877/table/tab\\_9-1/?report=objectonly](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332877/table/tab_9-1/?report=objectonly)  
ADL = algemene dagelijkse leven

### Zwakbegaafdheid

Een bijzondere groep betreft de kinderen met een IQ tussen de 70 en 85. Van oudsher wordt hiervoor de term zwakbegaafdheid gebruikt, of in Engelstalige literatuur tegenwoordig *borderline intellectual functioning*. Zij hebben wat betreft hun IQ (per definitie) geen verstandelijke beperking; ze bevinden zich in het gebied tussen de -1 SD en -2 SD op de intelligentiecurve. Toch kan ook bij hen sprake zijn van een specifieke, aanwijsbare oorzaak voor hun lagere intelligentie. Het is aannemelijk dat de kans hierop toeneemt als de zwakbegaafdheid gepaard gaat met andere afwijkingen, zoals een autismespectrumstoornis of spraaktaalstoornis, of als er een opvallende discrepantie is tussen de intelligentie van het kind en de ouders.

### Werkwijze

#### Samenstelling werkgroep - patiëntparticipatie

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een werkgroep geformeerd bestaande uit gemandateerde vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsverenigingen die te maken hebben met de specialistische zorg rondom kinderen met (verdenking op) een verstandelijke beperking. Alle medische werkgroepleden hebben veel specifieke expertise op het gebied van diagnostiek naar de etiologie van ontwikkelingsachterstand vanuit verschillende medisch-specialistische disciplines. In juli 2014 is de werkgroep van start gegaan met dr. Carsten Lincke, kinderarts erfelijke en aangeboren afwijkingen, als projectleider. In januari 2017 is de rol van projectleider overgenomen door mw. dr. Annette van den Elzen, kinderarts. Om het patiëntenperspectief te waarborgen, heeft een

vertegenwoordiger van VGnetwerken (aangesloten bij ieder(in)) zitting in de werkgroep. De werkgroep kreeg procedureel en methodologisch advies van PROVA en is logistiek ondersteund door het bureau van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd vanuit een projectbudget door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten. Alle leden van de werkgroep hebben een belangenverklaring ingevuld. Hieruit zijn geen belemmeringen voor deelname aan de werkgroep gebleken.

### Methode richtlijnontwikkeling

Voor de ontwikkeling van de richtlijn is uitgegaan van de tekst van de gepubliceerde richtlijn uit 2005. In de eerste vergadering van de richtlijnwerkgroep zijn knelpunten in de diagnostiek bij en de zorg rondom kinderen met een ontwikkelingsachterstand geïnventariseerd. Als belangrijkste aandachts- of knelpunten werden benoemd:

- toegankelijkheid en tijdige inzet van kwalitatief hoogwaardige diagnostiek bij ontwikkelingsachterstand en verstandelijke beperkingen voor alle kinderen in Nederland;
- herziening van de richtlijn in een vorm die ruimte geeft voor snelle implementatie van nieuwe ontwikkelingen middels nadruk op multidisciplinaire netwerken welke elkaar scherp en actueel houden;
- vermindering van praktijkvariatie met een zekere tolerantie voor verschillen tussen academische/klinisch genetische centra ten aanzien van diagnostische laboratoriumtechnieken en strategieën op geleide van verschillen in specifieke expertise en nieuwe ontwikkelingen;
- herijking van de diagnostische modaliteiten met bijzondere aandacht voor de ontwikkelingen in de genoomdiagnostiek;
- aanscherping van de indicaties voor etiologisch onderzoek bij kinderen met psychiatrische morbiditeit of comorbiditeit;
- inbreng van het perspectief van ouders van kinderen met een ontwikkelingsachterstand.

Alle werkgroepleden hebben daarna bij hun achterban geïnformeerd of er belangrijke knelpunten zijn gemist, waarna in de tweede vergadering is afgesproken welke hoofdstukken van de oude richtlijn in welke richting herzien zouden moeten worden. Het perspectief van ouders met een kind met een ontwikkelingsachterstand is verwoord in de kwaliteitscriteria van de Patiëntenfederatie Nederland, die kernpunten van goede zorg als volgt formuleerde:

### Kernpunten van goede zorg aan jonge kinderen met een ontwikkelingsachterstand (Patiëntenfederatie Nederland, 2015).

- de regie van ouders respecteren en versterken;
- goede communicatie met ouders en andere gezinsleden;
- aandacht voor het kind als deel van het gezin;
- beschikbaarheid van zorg en ondersteuning vanaf de start van het diagnostisch traject: (para)medisch; ontwikkelingsstimulering; pedagogische en psychologische ondersteuning;
- coördinatie van de hulpverlening vanaf de diagnose;
- bij voorkeur één hulpverlener die het gezin in het hele traject bijstaat.



### Verantwoording kennisbronnen en literatuuronderzoek (wetenschappelijke onderbouwing)

In de afgelopen jaren hebben de werkgroepleden het wetenschappelijk onderzoek en de technologische ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek naar de etiologie van ontwikkelingsachterstand intensief gevolgd in de belangrijkste tijdschriften op het gebied van preklinische en klinische genetica, kinderneurologie, *intellectual disability (ID) research*, pediatrie, stofwisselingsziekten, kinderpsychiatrie, kinderneurologie en neuroradiologie. Daarnaast werden door werkgroepleden – ieder met eigen invalshoek en zwaartepunten - vele nationale en internationale symposia en congressen bezocht en werd kennis uitgewisseld over de voor deze richtlijn relevante onderwerpen.

Voorts werd op verschillende momenten literatuuronderzoek (*Pubmed* en persoonlijke bestanden) gedaan met verschillende zoekstrategieën, voor het laatst in juni 2017 (zie bijlage 4). De zoekstrategie en de opbrengsten zijn hieronder weergegeven. De zoekstrategie was vooral gericht op nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek en nieuwe inzichten in een geïntegreerde diagnostische strategie. Voor dit laatste aspect behouden oudere richtlijnen en reviews nog steeds hun waarde, vooral daar waar uitgebreid wordt ingegaan op klinische details en beschrijving (fenotypering) van klinische kenmerken. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)-richtlijn uit 2005 geeft een goed overzicht van de literatuur tot ongeveer 2004. Derhalve werd met een tijdvenster van ruim 10 jaar gezocht naar relevante literatuur. Wij achten het zeer onwaarschijnlijk dat onderzoek of publicaties van belang voor deze richtlijn in de afgelopen 12 jaar, sinds het verschijnen van de oude richtlijn, aan de aandacht van alle werkgroepleden zouden zijn ontsnapt. Het is een onweersproken feit dat de nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek forse investeringen vragen in geavanceerde apparatuur, waarbij zelfs de meest vooraanstaande centra samenwerken omdat niet alle kapitaalintensieve faciliteiten overal beschikbaar zijn. Dit heeft ook tot gevolg dat wetenschappelijke publicaties waarin de diagnostische vooruitgang zijn beslag vindt vaak voortkomen uit grote onderzoeksgroepen of samenwerkingsverbanden. De kans om relevante publicaties te missen is daardoor ook zeer klein – door collegiale contacten over de hele wereld en het feit dat ze in goed toegankelijke tijdschriften worden geplaatst.

De werkgroep is dan ook ervan overtuigd dat de aanbevelingen in deze richtlijn stoelen op het best beschikbare bewijs. Gebruikelijke criteria voor de classificatie van bewijs in de geneeskunde hebben beperkingen indien toegepast op domeinen waarin voortdurend nieuwe ontwikkelingen zorgen voor betere, efficiëntere en goedkopere diagnostische of therapeutische opties. Dit geldt bij uitstek voor de etiologische diagnostiek bij ontwikkelingsachterstand en zeldzame aandoeningen. De snel voortschrijdende technologie van de genomische, metabole en beeldvormende technieken in combinatie met de zeldzaamheid van individuele ziektebeelden maakt dat gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken van diagnostische modaliteiten of strategieën slechts zeer beperkt uitvoerbaar zijn en veelal bij afronding alweer achterhaald door de introductie van nieuwe technologie in de praktijk. Hedentendage willen onderzoeksgroepen bijvoorbeeld geen vergelijkend onderzoek meer doen tussen genomische *microarrays* en de steeds meer gangbare WES technieken. De hier geciteerde literatuur biedt echter voor de geïnteresseerde lezer de mogelijkheid om kennis te nemen van de snelle ontwikkelingen op dit gebied.

Gedurende het proces hebben de werkgroepleden afgestemd met hun achterban. De modules zijn plenair volledig bediscussieerd, waarna er consensus is bereikt over alle aanbevelingen. De aanbevelingen zijn gericht op effectieve en doelmatige diagnostiek. Ook zijn aanbevelingen opgesteld voor de organisatie van zorg.

### Procedure voor commentaar en autorisatie

De conceptringrichtlijn is ter commentaar aangeboden aan alle leden van de verenigingen/organisaties die in de richtlijnwerkgroep vertegenwoordigd zijn. Daarnaast is de conceptringrichtlijn ter commentaar voorgelegd aan de volgende partijen:

- Patiëntenfederatie Nederland
- Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN Jeugdartsen Nederland)
- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)
- Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)
- Nederlandse Vereniging voor Orthopedagogen en onderwijskundigen (NVO)
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

Het binnengekomen commentaar is door de werkgroep beoordeeld en verwerkt in de richtlijn. Daarna is de richtlijn ter autorisatie voorgelegd aan alle partijen die in de werkgroep vertegenwoordigd zijn, te weten NVK, VKGN, NVKN, Ieder(in), NVAVG en NVvP. De Nederlandse Vereniging voor Keel- Neus- Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied heeft de richtlijn separaat ontvangen voor commentaar en autorisatie met aanpassing van het hoofdstuk audiologisch en audiometrisch onderzoek.

### Kostenimplicaties

Ter bevordering van doelmatig handelen is gekeken naar de kosten(effectiviteit) van aanvullende diagnostiek, zie modules inleiding en metabool onderzoek.

### Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, door rekening te houden met haalbaarheidsaspecten bij het formuleren van de aanbevelingen, en in de uitgebreide commentaarronde.

Na autorisatie van de richtlijn wordt deze tenminste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. Daarnaast zal richtlijn uitgedragen worden tijdens een hiervoor georganiseerd EAA-symposium (vanuit sectie EAA van NVK) in juni 2018 en tijdens Boerhaave nascholing in Leids Universitair Medisch Centrum in april 2018. Ook volgt standaardisatie van metabole pakketten iom academische laboratoria en sectie metabole ziekten van NVK.

### Juridische betekenis

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op *evidence* en consensus gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de

'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

## Herziening

De sectie Erfelijke en Aangeboren Afwijkingen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde bewaakt de actualiteit van deze richtlijn. Tenminste jaarlijks beoordeelt de sectie of de richtlijn up-to-date is. Indien (een van) de huidige betrokken werkgroepleden van deze richtlijn actualisatie van (delen van) de richtlijn noodzakelijk acht, dan spant zij zich ervoor in om dit, via de commissie richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, te realiseren.

## Literatuur

- AAIDD. Definition of Intellectual Disability. <http://aaid.org/intellectual-disability/definition#.WJxfDaFgWUI>. 2010.
- Boat TF, Wu JT, editors. Mental Disorders and Disabilities Among Low-Income Children; TABLE 9-1 Classifications of Intellectual Disability Severity. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332877/table/tab\\_9-1/?report=objectonly](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332877/table/tab_9-1/?report=objectonly). 2015.
- Boycott KM, Rath A, Chong JX, Hartley T, et al. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am J Hum Genet.* 2017;100(5):695-705. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.04.003.
- Carvill, Mefford HC. Next-Generation Sequencing in Intellectual Disability. *J Pediatric Genetics.* 2015.
- De Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1921-9. doi: 10.1056/NEJMoa1206524.
- Deciphering Developmental Disorders Study. Collaborators (302) Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 2017;542(7642):433-438.
- Epi4K Consortium & Epilepsy Phenome/Genome Project. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature.* 2013;501;217-21.
- Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511(7509):344-7.
- Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet.* 2009;52(4):161-9.
- Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature.* 2014;515;216-221.
- Kaldenbach. DSM-5 whitepaper. 2015.
- Lelieveld SH, Reijnders MR, Pfundt R, et al. Meta-analysis of 2,104 trios provides support for 10 new genes for intellectual disability. *Nat Neurosci.* 2016;19(9):1194-6.
- Lelieveld SH, Spielmann M, Mundlos S, et al. Comparison of Exome and Genome Sequencing Technologies for the Complete Capture of Protein-Coding Regions. *Hum Mutat.* 2015;36(8):815-22. doi: 10.1002/humu.22813.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-64.
- Monroe GR, Frederix GW, Savelberg SMC, et al. Effectiveness of whole =-exome sequencing and costs of the traditional trajectory in children with intellectual disability. *Genetics in medicine.* 2016;18(9).
- Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie (NPCF), Landelijk Platform GGz, Ieder(In). Goed geholpen bij signalering, diagnose, zorg en ondersteuning. Kwaliteitscriteria vanuit het

- perspectief van ouders met een kind met een ontwikkelingsachterstand. Patiëntenfederatie Nederland. 2015.
- Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, et al. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* 2009;11(3):139-46.
- Tan TY, Dillon OJ, Stark Z, et al. Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children With Suspected Monogenic Conditions. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):855-862.
- Van Karnebeek CD. Evaluation of the Child With Developmental Impairments. *Continuum (Child Neurology).* 2018;24:228-247.
- Vissers LE, van Nimwegen KJ, Schieving JH, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. *Genet Med.* 2017. doi: 10.1038/gim.2017.1.
- Willemsen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet.* 2014;85(2):101-10.

#### *Aandachtspunt*

Definitie verstandelijke beperking behelst naast cognitieve achterstand ook een stoornis in de adaptieve vermogens.

## Module 2 Organisatie van zorg

Bij de diagnostiek van ontwikkelingsachterstand is een uitgebreid palet aan artsen betrokken, onder andere kinderartsen (-EAA, - metabole ziekten), AVG, kinderneurologen, revalidatieartsen, kinder- en jeugdpsychiaters en klinisch genetici. Jeugdartsen en huisartsen hebben in het voortraject een belangrijke rol bij diagnostiek en begeleiding door reeds te verwijzen naar onder andere kinderfysiotherapeut, logopedist, audiologisch centrum en/of eerstelijnspsycholoog. Het kinddossier van de jeugdgezondheidszorg bevat belangrijke informatie over de ontwikkeling van het kind, welke opgevraagd kan worden (met toestemming van ouders).

De toepasbaarheid hangt sterk af van de lokale omstandigheden, met name kenmerken en samenstelling van de patiëntenpopulatie en bestaande samenwerkingsverbanden met verschillende betrokken disciplines. Kinderartsen-EAA, kinderneurologen en klinisch genetici hanteren initieel meestal ook de hier voorgestelde diagnostische strategie. In sommige gevallen kan echter de aanwezigheid van subtiele symptomen, anamnestiche of andere gegevens aanleiding voor hen zijn om een meer gerichte of juist uitgebreidere strategie te volgen.

De diagnostische mogelijkheden zijn door de technologische ontwikkelingen in vooral de genetische, maar ook de metabole en beeldvormende diagnostiek en de daaruit voortvloeiende toename van kennis in de afgelopen 10 jaar enorm verbeterd. Tegelijkertijd is de complexiteit van de diagnostiek en de interpretatie van de resultaten eveneens aanzienlijk toegenomen.

De kwaliteit van de diagnostiek en de opbrengst in termen van opgehelderde en geverifieerde etiologie is sterk afhankelijk van ervaring en van goed functionerende samenwerkingsverbanden over de grenzen van instellingen en disciplines heen. Alleen in een setting van multidisciplinaire samenwerking is het mogelijk om de snelle technologische ontwikkelingen en de kennisontwikkeling te volgen en in te zetten ten behoeve van de diagnostiek en het vervolg van kinderen met ontwikkelingsachterstand en verstandelijke beperking.

Regionale multidisciplinaire teams, waarin onder andere klinisch genetici, kinderartsen-EAA en metabole ziekten en kinderneurologen vertegenwoordigd zijn, moeten laagdrempelig consulteerbaar zijn door verwijzers uit de 1<sup>e</sup> lijn (huisarts, jeugdarts) ter bevordering van tijdige signalering en optimale samenwerking en begeleiding, zowel tijdens als na het diagnostische traject. Bij een vastgestelde ontwikkelingsachterstand hebben zowel revalidatieartsen als AVG ook een rol in de medische begeleiding. Daarnaast werkt het multidisciplinaire team op zijn beurt weer nauw samen met alle relevante specialisten betrokken bij diagnostiek, behandeling en begeleiding van zeldzame aandoeningen en onderhoudt contacten met landelijke expertisecentra. Voor vruchtbare samenwerking tussen 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn en gezien de toegenomen complexiteit is het essentieel dat vakgroepen in de 2<sup>e</sup> lijn de diagnostiek concentreren in handen van een beperkt aantal kinderartsen, die de contacten met het multidisciplinair team onderhouden en regelmatig participeren in activiteiten binnen het samenwerkingsverband (patiëntbesprekingen, literatuur- en research besprekingen). Deze kinderartsen ontwikkelen, ook in hun nascholingsactiviteiten, een duidelijk profiel met aandachtsgebied erfelijke- en aangeboren aandoeningen. Informatie over onder andere netwerk van kinderartsen-EAA is te vinden op <https://www.erfelijke-en-aangeboren.nl/netwerk>. De website <http://www.zichtopzeldzaam.nl/> verbindt aandoeningen, patiëntenorganisaties en expertisecentra met elkaar. Platform ZON is nuttig voor ouders van kinderen zonder diagnose (<https://ziekteonbekend.nl/>).

## Conclusies

De werkgroep wijst in deze gereviseerde richtlijn nadrukkelijker dan voorheen op het grote belang van multidisciplinaire samenwerking in de diagnostiek en het vervolg van kinderen met ontwikkelingsachterstand en verstandelijke beperking.

## Aanbevelingen

In de ideale situatie is de gebruiker van deze richtlijn werkzaam in een goed op elkaar ingespeeld (regionaal) netwerk waarin kinderartsen in de 2<sup>e</sup> lijn nauw samenwerken en contacten onderhouden met een multidisciplinair team van specialisten (klinisch genetici, kinderartsen-EAA en metabole ziekten, kinderneurologen).

Dit multidisciplinaire team werkt op zijn beurt weer nauw samen met alle relevante specialisten betrokken bij diagnostiek, behandeling en begeleiding van zeldzame aandoeningen en onderhoudt contacten met landelijke expertisecentra.

Voor vruchtbare samenwerking tussen 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn is het - mede gezien de toegenomen complexiteit - essentieel dat vakgroepen in de 2<sup>e</sup> lijn diagnostiek concentreren in handen van een beperkt aantal kinderartsen, welke contacten met het multidisciplinaire team onderhouden en regelmatig participeren in activiteiten binnen het samenwerkingsverband (patiëntbesprekingen, literatuur- en research besprekingen). Deze kinderartsen ontwikkelen, ook in hun nascholingsactiviteiten, een duidelijk profiel met aandachtsgebied erfelijke- en aangeboren aandoeningen.

Dit regionale, multidisciplinaire netwerk is laagdrempelig consulteerbaar door verwijzers (1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> lijn) ter bevordering van tijdige signalering en optimale samenwerking en begeleiding, zowel tijdens als na het diagnostische traject. Bij een vastgestelde ontwikkelingsachterstand hebben zowel revalidatieartsen als AVG ook een rol in de begeleiding.

## Module 3 Epidemiologie en etiologie

### Epidemiologie

Wereldwijd wordt over het algemeen aangenomen dat 1 tot 2% van de wereldbevolking een verstandelijke beperking heeft, ofwel een IQ onder de 70. Exacte aantallen zijn echter moeilijk aan te geven. Bij eerder onderzoek is vastgesteld dat 115.000 tot 142.000 mensen in Nederland een verstandelijke beperking hebben, dus zelfs iets minder dan 1% (Schipper, 2014; RIVM, 2014). De minderheid van deze groep heeft een IQ < 50 (zie tabel 1.1 classificatie verstandelijke beperking in inleiding). Daarnaast zijn er ongeveer 2,2 miljoen Nederlanders met zwakbegaafdheid (IQ tussen de 70 en 85) (Schipper 2014; RIVM 2014).

Zoals eerder genoemd variëren etiologische cijfers, mede afhankelijk van gebruikte genetische technieken. Bij 50% van zeldzame ziekten wordt op dit moment genetische oorzaak gevonden (Boycott, 2017). De cumulatieve opbrengst van genetische oorzaken met gebruik van huidige technieken kan oplopen tot 62% tot 75% (Gilissen, 2014; Willemsen, 2014). Een meta-analyse van de uitkomsten in een cohort van meer dan 7000 trio's (aangedaan kind en ouders) welke onderzocht zijn op vóórkomen van *de novo* mutaties, liet een gemiddelde geboorte prevalentie zien van 1:295 in de algehele populatie. Dit is hoger dan de gecombineerde prevalentie van trisomieën 13, 18 en 21 (Deciphering Developmental Disorders Study Collaborators, 2017).

Er is nog onvoldoende onderzocht of in de groep van TIQ < 50, de kans op het aantonen van een genetische diagnose hoger is dan in de groep met TIQ 50 tot 70.

### Etiologie

**Tabel 3.1.** Een aantal mogelijke oorzaken van ontwikkelingsachterstand

- verworven oorzaken:
  - teratogene oorzaken:
    - intoxicaties, bijvoorbeeld Foetaal alcohol syndroom;
    - maternale medicatie.
  - perinatale oorzaken, bijvoorbeeld asfyxie\*;
  - infecties;
  - niet aangeboren hersenletsel;
  - deprivatie.
- genetisch bepaalde oorzaken:
  - numerieke defecten (bijvoorbeeld Downsyndroom, trisomie 13/18, mozaïcismen voor numerieke afwijkingen);
  - structurele defecten:
    - *Copy Number Varianten* (CNV) (microdeleties, microduplicaties);
    - translocaties.
  - gendefecten:
    - monogenetisch (Mendeliaans erfpatroon): bijvoorbeeld metabole stoornissen, neurologische stoornissen (cerebrale aanlegstoornissen, neuromusculaire aandoeningen), syndromen;
    - imprintingsdefecten;
    - afwijkingen in regulatoire sequenties (bijvoorbeeld FraX) en chromatine structuur;
    - mitochondriële DNA-afwijkingen.
- multifactorieel;
- epigenetisch.

*\* een groot deel van kinderen met onverklaarde asfyxie krijgen dit vanwege een onderliggend lijden. Bij ongeveer 80% van de mensen met spasticiteit is er een genetisch bepaald onderliggend lijden is, waarbij de asfyxie beschouwd moet worden als het eerste symptoom en niet als de oorzaak.*

#### *Literatuur*

- Boycott KM, Rath A, Chong JX, Hartley T, et al. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am J Hum Genet.* 2017;100(5):695-705. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.04.003.
- Deciphering Developmental Disorders Study. Collaborators (302) Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 2017;542(7642):433-438.
- Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511(7509):344-7. doi: 10.1038/nature13394.
- RIVM. Verstandelijke beperking. In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid.* <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/verstandelijke-beperking>. 2014.
- Schipper K. Mensen met een verstandelijke beperking, de feiten op een rij. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158: B1105.
- Willemsen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet.* 2014;85(2):101-10.



## Module 4 Het diagnostisch traject

Noodzakelijk voor een adequate diagnostische aanpak is (een) multidisciplinair(e) samenwerking(sverband) met een klinisch genetisch centrum en eventueel de kinderarts-EAA in de eigen regio. Zie ook aanbevelingen in de inleiding en organisatie van zorg.

Allereerst moet vastgesteld worden dat sprake is van een ontwikkelingsachterstand. Bij twijfel kan eventueel inschatting van functioneren en ontwikkelingsniveau middels aanvullend multidisciplinair onderzoek plaatsvinden, bijvoorbeeld door fysiotherapeut (*Alberta Infant Motor Scale* (AIMS), *Movement Assessment Battery for Children* (M-ABC), etc.), logopedist (Schlichting, Wechsler etc.), psycholoog (psychodiagnostiek, neuropsychologisch onderzoek (NPO)) en/of kinderpsychiater (psychiatrische co-morbiditeit) (zie ook Psychodiagnostiek bij verdenking ontwikkelingsachterstand/ verstandelijke beperking).

Het gehele diagnostische traject - na vaststelling van ontwikkelingsachterstand - is onder te verdelen in verschillende stappen (zie ook de flowchart in Samenvatting):

### De eerste stap

- (familie)anamnese ;
- lichamelijk onderzoek, incl. neurologisch en dysmorfologisch onderzoek;
- bij spraaktaalontwikkelingsachterstand of twijfel gehoor aanvullend audiologisch en audiometrisch onderzoek ;
- laagdrempelig visus (optometrisch) en oogheelkundig onderzoek.

### Bij aanwijzing voor verworven oorzaak

Overweeg intoxicaties en intra-uteriene infecties. Hiervoor kan restant van hielprikmateriaal opgevraagd worden via het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (zie bijlage 1). Dit wordt tot 5 jaar na dato bewaard.

### Bij afwijkend neurologisch onderzoek (waaronder ook bewegingsstoornissen, micro- en macrofalie) en/of epilepsie

Overweeg consult kinderneuroloog.

### Bij verdenking op specifiek syndroom/genetische stoornis

Overweeg consult klinisch geneticus en gerichte DNA-diagnostiek.

### Bij verdenking op metabole ziekte (zie tabel 4.5)

Overweeg consult kinderarts metabole ziekten.

Als bij eerste stap geen aanknopingspunten gevonden worden, is er indicatie voor aanvullende diagnostiek, te weten:

- **metabool onderzoek** (niet nuchter):
  - *chemie*: Glucose, bloedgas (capillair), natrium, kalium, chloride (aniongap), urinezuur, foliumzuur, creatinekinase (CK), Aspartaatamunitransferase (ASAT), Alanine-aminotransferase (ALAT), ammoniak, lactaat. Eventueel bepaling van Vrij Thyrozone (FT4) en Thyroid Stimulerend Hormoon (TSH) , indien het kind niet heeft deelgenomen aan de Nederlandse neonatale CHT-screening of als sprake is van afbuiging van lengtegroei;
  - *hematologie*: bloedbeeld met (hand)differentiatie (vacuolen in lymfocyten);

- *metabole basisdiagnostiek:*
  - *plasma:* aminozuren inclusief homocysteïne, acylcarnitineprofiel, diagnostiek naar glycosyleringsdefecten, koper, ceruloplasmine;
  - *urine:* Organische zuren, purines en pyrimidines, creatine metabolieten, oligosaccharides, mucopolysaccharides, alpha-aminoadipine semialdehyde ( $\alpha$ -AASA).

én

- **genetisch bloedonderzoek:**
  - microarray en/of WES met ID-filter /targeted ID-panel\*;
  - FraX mentale retardatie-gen (FraX; *FMR1*) als geen microcefalie.

DNA-onderzoek naar *FMR1* bij een mannelijke patiënt met ontwikkelingsachterstand is altijd geïndiceerd, tenzij er sprake is van microcefalie of aangeboren afwijkingen en/of dysmorphe kenmerken die een vermoeden geven op een andere diagnose. Bij een vrouwelijke, niet-microcefale patiënt met een niet-syndromale ontwikkelingsachterstand, zal testen voor FraX in ieder geval overwogen moeten worden als de stamboom suggestief is voor een X-linked ontwikkelingsachterstand, of wanneer er geen andere verklaring met genetisch onderzoek is vastgesteld.

Indien geen diagnose gesteld wordt, volgt verwijzing naar klinische geneticus (alsnog niet gedaan), inclusief aanvullende genetische diagnostiek bestaande uit WES\* of WES met ID-filter/targeted ID-panel alsnog niet verricht.

Indien tot dan geen diagnose gesteld wordt, wordt periodieke herevaluatie geadviseerd, mede gezien de zeer snelle ontwikkeling van genetische technieken. Daarnaast blijft het belangrijk alle kinderen met een ontwikkelingsachterstand – dus met of zonder diagnose – maximaal te ondersteunen in hun ontwikkeling en het hele gezin te begeleiden (zie ook module 5).

*\* Gezien zeer snelle ontwikkeling van genetische technieken betreft dit de situatie anno 2018, welke mede afhankelijk is van lokale (laboratorium)mogelijkheden en afspraken met de klinische genetica, klinisch- en/of moleculair geneticus.*

*Binnen afzienbare tijd is er waarschijnlijk sprake van:*

- *microarray analyse in de WES/ Whole Genome Sequencing WGS data;*
- *WGS welke WES vervangt;*
- *Multi-OMICS benaderingen.*

## Anamnese en lichamelijk onderzoek

Vrijwel alle richtlijnen, consensusaanbevelingen en overzichten over de voorgestelde diagnostische strategie bij verstandelijke beperking benadrukken het belang van een zorgvuldige anamnese (“*thorough history*”) en van het algemene pediatrie en neurologische lichamelijk onderzoek als de basis voor het opstellen van een doelmatig diagnostisch plan (Curry CJ, 1997; Battaglia, 2003). Voor het correct beschrijven van (dys)morfologisch onderzoek, verwijzen we naar de artikelenreeks ‘*Elements of morphology*’ van *American Journal of Medical Genetics* (Allanson, 2009; Biesecker, 2009; Carey, 2009; Hall, 2009; Hennekam, 2009; Hunter, 2009; Biesecker, 2011). De *World Health Organisation* (WHO) heeft deze ‘*Elements of Morphology*’ geaccepteerd als de manier waarop het externe fenotype beschreven moet worden. Dit betekent zekere internationale nomenclatuur. Internationaal wordt zeer sterk gepropageerd om het fenotype van de patiënt in gestandaardiseerde termen te beschrijven. Er is hiervoor een website waarin de bewuste *Human Phenotype Ontology* (HPO) termen – welke voor een belangrijk deel opgebouwd is uit de definities, zoals verwoord in ‘*Elements of Morphology*’ – zijn op te zoeken (<http://human-phenotype-ontology.github.io/about.html>). Dat lijkt omslachtig en academisch, maar correct en uniform gebruik van terminologie bevordert inzicht. De database vormt een hulpmiddel om een differentiaal diagnose op te stellen: [http://compbio.charite.de/phenomizer\\_orphanet/](http://compbio.charite.de/phenomizer_orphanet/).

Bijvoorbeeld de term ‘*broad thumb*’ levert een zeer uitgebreide lijst van mogelijke aandoeningen op, waarbij meestal een groot deel meteen afvalt als mogelijke diagnose, maar welke behulpzaam kan zijn bij verdere diagnostiek: <http://compbio.charite.de/hpoweb/showterm?id=HP:0011304>.

Over de kwaliteit en uitgebreidheid van anamnese en onderzoek zijn zelden specificaties in de literatuur te vinden, zij het dat men bij de meeste studies ervan uit kan gaan dat zij gedaan werden door onderzoekers met bijzondere expertise en ervaring op het gebied van ontwikkelingsstoornissen, kinderneurologie of klinische genetica.

Vanzelfsprekend dient in anamnese en lichamelijk onderzoek bijzondere aandacht geschonken te worden aan alle elementen die aanwijzingen kunnen geven voor de etiologie of de aard van het onderliggende ziektebeeld. Dit vereist allereerst een zorgvuldige specifieke ontwikkelingsanamnese en de anamnese van bijkomende klachten en/of verschijnselen. Een aantal aandachtspunten staan samengevat in tabel 4.1 (anamnese) en tabel 4.2 (lichamelijk onderzoek). Eventueel kan een vragenlijst hierbij behulpzaam zijn (zie bijlage 2).

Het verdient aanbeveling om anamnestic gegevens, voor zover mogelijk, te verifiëren en/of aan te vullen door middel van inzage in het kinddossier van de jeugdgezondheidszorg (waaronder de gegevens van het consultatiebureau), mits toestemming van ouder(s). Dit kinddossier bevat naast uitgebreidere groeicurves dan het gemiddelde groeiboekje van de ouder(s), vooral ook informatie over de ontwikkeling middels het van-Wiechenschema, familieanamnese en medische correspondentie wat betreft zwangerschap, partus en behandelingen post partum. De jeugdarts heeft korte lijnen met school (vooral ook met Medisch Kinderdagverblijf (MKD) en speciaal onderwijs) Bij oudere kinderen is daarnaast ook informatie van school, orthopedagogen, etc. van aanvullende waarde.

**Tabel 4.1.** Belangrijke elementen in de anamnese bij ontwikkelingsachterstand / verstandelijke beperking

<ul style="list-style-type: none"><li>• familieanamnese: (bij voorkeur met stamboom van 3 generaties) met bijzondere aandacht voor consanguiniteit (ook noteren indien in zelfde streek/dorp geboren), ontwikkelingsstoornissen, psychiatrische stoornissen, aangeboren afwijkingen inclusief macro- en microcefalie, epilepsie, ontwikkelingsniveau en schoolcarrière ouders, broers en zussen, aandoeningen binnen familie aan vaderszijde (mogelijkheid translocatie met wisselende penetrantie) en moederszijde (translocatie en X-linked), overleden familieleden;</li><li>• obstetrische anamnese: complicaties (hypertensie, diabetes mellitus, infecties, epilepsie etc.) en intoxicaties (medicatie, alcohol, drugs), prenatale groeigegevens, habituele abortus, kindsbewegingen, prenatale diagnostiek (echo's, Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT), vruchtwaterpunctie, vlokcentest);</li><li>• perinatale anamnese: wijze van bevallen, geboortegewicht, hoofdomtrek, Apgarscore en/of navelstreng-pH (perinatale asfyxie als oorzaak of symptoom), beloop in de eerste levensdagen (voedingsproblemen, hyperbilirubinemie, infecties, hypotonie), hielprikscreening;</li><li>• schedeltrauma, neurotrauma;</li><li>• verloop van de verdere psychomotore ontwikkeling – plateauing of regressie (mijlpalen, Van Wiechenschema, school), eerdere begeleiding (logopedie, fysiotherapie);</li><li>• zintuiglijke functies (gehoortest, KNO-infecties, hypernasaliteit, oogtest);</li><li>• controle over mictie en defecatie;</li><li>• algemene groeiparameters, inclusief schedelgroei;</li><li>• infecties en vaccinaties;</li><li>• aanvalsgwijze verschijnselen en bijzondere gedragskenmerken, koortsstuipen, afwezigheden, slaapproblemen;</li><li>• sociale en culturele context: in sommige culturen kan het schaamtevol zijn om te benoemen dat iemand in de familie een beperking heeft.</li></ul>
--

**Tabel 4.2.** Bijzondere aandachtspunten bij het lichamelijk onderzoek bij ontwikkelingsachterstand

<ul style="list-style-type: none"><li>• algemene indruk, gedrag, kwaliteit contact;</li><li>• groeiparameters (lengte, gewicht, schedelomtrek (bij micro/macrocefalie ook schedelomtrek van ouders), eventueel zithoogte bij disproportie of lengte buiten target height range);</li><li>• bloeddruk en hartfrequentie;</li><li>• fontanel (grootte, schedelnaden);</li><li>• ogen (visus, cataract, kleur sclerae, teleangiëctastieën, fundoscopie);</li><li>• oren (gehoor);</li><li>• gebit en mondholte (palatum);</li><li>• dysmorphe kenmerken (focus mede op minor abnormalities en asymmetrieën van gehele lichaam);</li><li>• huid-, haar-, nagel- en slijmvliesafwijkingen, pigmentverschuivingen, gewrichten;</li><li>• algemeen onderzoek van hart, longen en abdomen; organomegalie;</li><li>• genitalia externa (cryptorchisme), puberteitsstadium;</li><li>• wervelkolom (scoliose), extremiteiten, eventuele contracturen;</li><li>• neurologisch onderzoek (afhankelijk van leeftijd):<ul style="list-style-type: none"><li>• niveau van functioneren (cognitief, motorisch);</li><li>• zintuiglijke functies en andere hersenzenuwen;</li><li>• spierkracht, Gowers' sign;</li><li>• kwaliteit van het spontane bewegingspatroon, tonus, grove motoriek, handvaardigheid, hypermobiliteit (Beighton Score &gt;7 bij kinderen);</li><li>• coördinatie;</li><li>• sensibiliteit;</li><li>• coördinatie.</li></ul></li></ul>
---

Indien het lichamelijk onderzoek onvoldoende richting geeft aan het aanvullende onderzoek kan men dit, afhankelijk van de complexiteit, op een later tijdstip herhalen. Daarnaast kan men de lichamelijke presentatie vastleggen op foto of video. Vergelijking in de tijd of overleg met anderen is dan mogelijk.

Follow-up en periodiek heronderzoek in langere intervallen is essentieel voor de diagnose van langzaam evoluerende ziektebeelden (Curry CJ, 1997).

### *Aanbevelingen*

Ervaring en zorgvuldigheid in het afnemen van de anamnese en in het verrichten van het lichamelijk onderzoek, het neurologisch onderzoek en het dysmorfologisch onderzoek zijn belangrijke voorwaarden voor het formuleren van een doelmatig diagnostisch plan bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand.

Anamnesticke bijzonderheden dienen bij voorkeur geverifieerd te worden door middel van gedocumenteerde gegevens (consultatiebureau, medische en andere relevante gegevens).

Follow-up en periodieke herevaluatie in langere intervallen kan van groot belang zijn om bij aanvankelijk symptoomarme ziektebeelden de zich geleidelijk manifesterende richtinggevende symptomen te signaleren.

## Literatuur

- Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, et al. Elements of Morphology: Standard Terminology for the Head and Face. *Am J Med Genet.* 2009;Part A 149A:6–28.
- Balkom van IDC, Groen SE, Barth PPG, et al. Syndroomgebonden gedragskenmerken bij verstandelijk gehandicapten. *Tijdschr Kindergeneeskunde.* 1999;67:1-7.
- Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: an overview. *Am J Med Genet.* 2003;117C:3-14.
- Biesecker LG, Aase JM, Clericuzio C, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the hands and feet. *Am J Med Genet.* 2009;Part A 149A:93–127.
- Biesecker LG, Carey JC. Implementing the elements of morphology in the American Journal of Medical Genetics. *Am J Med Genet.* 2011;Part A 155:969–971.
- Carey JC, Cohen MM Jr., Curry CJR, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am J Med Genet.* 2009;Part A 149A:77–92.
- Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet.* 1997;72:468-477.
- Hall BD, Graham JM Jr., Cassidy SB, et al. Elements of morphology: Standard Terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet.* 2009;Part A 149A:29–39.
- Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall J, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the Nose and philtrum. *Am J Med Genet.* 2009;Part A 149A:61–76.
- Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet.* 2009;52(4):161-9.
- Hunter A, Frias J, Gillissen-Kaesbach G, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the ear. *Am J Med Genet.* 2009;Part A 149A:40–60.
- Karnebeek CD van, Jansweijer MC, Leenders AG, et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:6-25.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-64.
- Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, et al. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* 2009;11(3):139-46.
- Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, et al. Etiologic determination of childhood developmental delay. *Brain Dev.* 2001;23:228-235.
- Zeidler S. Thesis 'Fragile X Syndrome. The quest for targeted treatment. 2017. ISBN: 978-94-6332-225-6.

## Psychodiagnostiek bij verdenking ontwikkelingsachterstand

### Definitie

Niveaubepaling betreft het diagnostisch proces waarin de onderzoeker zich met behulp van (hetero)anamnese, observatie, tests, schalen en/of vragenlijsten een beeld vormt van de intelligentie en het bredere ontwikkelingsniveau van het kind. Dit is een vorm van psychodiagnostiek.

### Doel en belang van psychodiagnostiek

Het doel van het in kaart brengen van de verstandelijke vermogens en de overige ontwikkeling is tweeledig. Ten eerste is het in het kader van deze richtlijn noodzakelijk om bij twijfel over een ontwikkelingsachterstand hierover eerst meer duidelijkheid te verkrijgen, omdat dit de indicatie voor het etiologisch onderzoek bepaalt. Uiteraard kan bij kinderen met een evidente ontwikkelingsachterstand het etiologisch onderzoek direct worden ingezet. Ook bij deze kinderen is het echter van belang de cognitieve en overige ontwikkeling goed in kaart te brengen.

Het tweede doel van psychodiagnostiek is namelijk om het profiel van mogelijkheden en beperkingen van het kind beter te begrijpen en hierop beter te kunnen afstemmen. Dit geeft handvatten aan ouders, school of kinderdagcentrum en eventuele hulpverleners om aan te sluiten bij het ontwikkelingsniveau van het kind. Zo kan het kind optimaal in zijn ontwikkeling worden ondersteund. Het verkleint de kans op (gedrags)problemen door niet aansluitende bejegening of eisen (overvraging). Kort gezegd hebben alle kinderen met een ontwikkelingsachterstand recht op adequate psychodiagnostiek.

### Uitvoerend onderzoeker

Het psychodiagnostisch onderzoek dient te worden uitgevoerd door een hiervoor opgeleide gedragskundige (kinder- en jeugdpsycholoog, Gezondheidszorg (GZ-)psycholoog, orthopedagoog) of psychodiagnostisch medewerker onder supervisie van een van de genoemde disciplines.

Voorheen kon binnen de kindergeneeskunde doorgaans ook de ontwikkelingsdiagnostiek worden verricht. Met de overgang van de jeugd Geestelijke GezondheidsZorg (-GGZ) naar de gemeenten verdwijnen de hiervoor benodigde disciplines echter meer en meer uit het ziekenhuis. De werkgroep maakt zich zorgen over de toegankelijkheid van psychodiagnostisch onderzoek voor kinderen die gezien worden door de kinderarts.

Indien psychodiagnostiek niet binnen het ziekenhuis mogelijk is dan moet dit buiten het ziekenhuis worden gezocht. De mogelijkheden hiervoor verschillen per regio. Er kunnen verwijzingsmogelijkheden zijn via MEE of Integrale Vroeghulp. Als een kind al geplaatst is op een Speciaal Basisonderwijs (SBO-)/ Speciaal Onderwijs (SO-)school, kinderdagcentrum of andere voorziening kan daar vaak psychodiagnostisch onderzoek plaatsvinden; in elk geval een niveaubepaling. Vaak kan dit onderzoek ook plaatsvinden binnen kinderrevalidatiecentra. Tenslotte kan in veel regio's worden verwezen naar poliklinische teams van instellingen in de verstandelijk gehandicaptenzorg. Hieraan zijn doorgaans ook artsen, paramedici en therapeuten verbonden met ervaring met kinderen met een verstandelijke beperking, wat waardevol kan zijn bij uitgebreidere problematiek.

### Basale psychodiagnostiek bij ontwikkelingsachterstand

Tot de basis voor het vaststellen van een verstandelijke beperking behoort niet alleen intelligentieonderzoek maar ook onderzoek naar de sociale redzaamheid van een kind. Dit volgt uit de eerder genoemde definitie van verstandelijke beperking waarbij naast beperkingen in het intellectueel functioneren ook beperkingen in de adaptieve vermogens aanwezig moeten zijn (zie inleiding). Hoewel er enige samenhang is tussen deze twee, blijkt uit herhaaldelijk onderzoek dat ze niet 1-op-1 aan elkaar gekoppeld zijn. Intelligentie lijkt een belangrijke, maar zeker niet noodzakelijke factor te zijn voor sociale redzaamheid.

Anders gezegd meet intelligentieonderzoek de potentiële mogelijkheden van een kind, en meet onderzoek naar sociale redzaamheid de gerealiseerde mogelijkheden. Een discrepantie tussen beide aspecten is niet zeldzaam en kan onder andere worden verklaard worden door suboptimale omgevingsfactoren en / of psychiatrische comorbiditeit. Om zowel de ernst als de aard van de verstandelijke beperking vast te kunnen stellen zijn beide onderzoeken nodig. Daarnaast is een belangrijke merite van sociale redzaamheidsonderzoek dat het directe aanknopingspunten biedt voor ondersteuning en training.

### *Intelligentie*

Bij verdenking op een ontwikkelingsachterstand is het van belang de juiste intelligentietest te kiezen. Veel tests zijn ontwikkeld voor normaalbegaafde kinderen en leeftijdsgrenzen behorend bij deze tests zijn niet automatisch van toepassing op kinderen met een verstandelijke beperking. Ook kan een zogenaamd *floor effect* optreden als een test zo is opgesteld dat bijvoorbeeld niet lager dan een totaal IQ van 40 kan worden gescoord, zodat niet gedifferentieerd kan worden tussen kinderen met een IQ onder dat niveau (tussen een ernstige of zeer ernstige verstandelijke beperking).

Kraijer en Plas behandelen in hun Handboek psychodiagnostiek en beperkte begaafdheid (2006) welke intelligentietests valide en goed toepasbaar zijn bij kinderen met een verstandelijke beperking. Voor jonge kinderen zijn dit de Bayley-III-NL en de Groningse Ontwikkelingsschalen (GOS) 2½ tot 4½, voor iets oudere kinderen (vanaf ontwikkelingsleeftijd 4 à 6 jaar) de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-III-NL (2 tot 7jr) en de Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III-NL (6 tot 17jr). Voor kinderen met tevens ernstige gehoorproblemen of spraaktaalproblemen kan de non-verbale Snijders-Oomen Niet-verbale Intelligentietest (SON-R) 2½ tot 7 gebruikt worden.

Het resultaat van de Bayley-III-NL en GOS 2½ tot 4½ bestaat uit een ontwikkelingsindex of een ontwikkelingsleeftijdsequivalent. Bij de WPPSI-III-NL en WISC-III-NL wordt een totaal IQ berekend en een verbaal IQ en perfoormaal IQ. Als tussen deze beiden, of tussen subonderdelen van de test, significante verschillen bestaan, wordt gesproken van een disharmonisch ontwikkelingsprofiel.

### *Sociale redzaamheid*

De sociale redzaamheid (adaptieve vermogens) kan smaller of breder worden bekeken. Tenminste omvat het praktische vaardigheden (zoals persoonlijke verzorging, beroepsmatige vaardigheden), conceptuele vaardigheden (zoals communicatie, lezen en schrijven, omgaan met geld) en sociale vaardigheden (zoals interactie met anderen, relaties, emotionele regulatie). Goede instrumenten om dit in kaart te brengen bij een kind met een verstandelijke beperking zijn de Vineland-Z, de Sociale Redzaamheidsschaal voor Verstandelijk Gehandicapten (SRZ) of SRZ-i. In de bredere definitie wordt onder andere ook probleemgedrag bekeken, bijvoorbeeld met behulp van de *Child Behavior Checklist* (CBCL).

### *Uitgebreidere psychodiagnostiek*

Op indicatie kan uitgebreidere psychodiagnostiek worden verricht, bijvoorbeeld bij onbegrepen uitkomsten uit het intelligentie- en sociale redzaamheidsonderzoek (sterk disharmonisch profiel), bij uitval op specifieke domeinen of bij onbegrepen (probleem)gedrag.

Onder deze uitgebreidere diagnostiek kan onder andere vallen onderzoek van het sociaal-emotionele ontwikkelingsniveau (zie onder), onderzoek van de spraaktaalontwikkeling en communicatie, neuropsychologisch onderzoek en persoonlijkheidsonderzoek. Bij verdenking op psychiatrische comorbiditeit (bijvoorbeeld autismespectrumstoornis, AD(H)D, hechtingsstoornis) is het van belang dat daarnaar gericht onderzoek wordt gedaan. Zie hiervoor de volgende module.



*Op indicatie: sociaal-emotioneel ontwikkelingsniveau (zie ook psychiatrische comorbiditeit)*

Een reden om naar het sociaal-emotionele ontwikkelingsniveau te kijken kan zijn het opvallend slechter functioneren in het gezin, kinderdagcentrum of op school dan op grond van de cognitieve ontwikkeling verwacht mag worden. Bijvoorbeeld een achtjarig kind dat zich qua vaardigheden goed kan uitkleden maar hierin toch voortdurend de nabijheid en sturing van een volwassene nodig heeft. Waar de cognitieve ontwikkeling het 'kunnen' betreft, betreft de sociaal-emotionele ontwikkeling het 'aankunnen'.

Ook hier kan sprake zijn van een disharmonisch ontwikkelingsprofiel, waarbij de cognitieve ontwikkeling doorgaans hoger is dan de sociaal-emotionele ontwikkeling. Als dit niet onderkend wordt, kan dit leiden tot overvraging, wat kan resulteren in signaalgedrag (probleemgedrag) bij het kind. Van overvraging wordt dus gesproken als de eisen en verwachtingen van de omgeving langere tijd de cognitieve mogelijkheden van het kind overschrijden, maar ook als zij de emotionele en sociale mogelijkheden van het kind te boven gaan. Het kind moet dan voortdurend 'op de tenen lopen'.

*Aanbevelingen*

Verricht psychodiagnostisch onderzoek bij elk kind met (verdenking op) een ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke beperking.

Wacht bij een evidente ontwikkelingsachterstand de uitkomst hiervan niet af maar zet gelijktijdig het etiologisch onderzoek in. Zorg ondertussen ook voor adequate functionele begeleiding, zoals kinderfysiotherapie, (preverbale) logopedie, ergotherapie, een traject binnen de kinderrevalidatie, gespecialiseerde KDV of aanpassingen binnen de school.

Bij de bepaling van het ontwikkelingsprofiel van een kind is niet alleen het cognitieve niveau maar ook de sociale redzaamheid (adaptieve vermogens) en - in veel gevallen- het sociaal emotionele ontwikkelingsniveau van belang.

*Literatuur*

Kraijer D, Plas JJ. Handboek psychodiagnostiek en beperkte begaafdheid. Pearson Benelux Clinical. 2006.

## Psychiatrische comorbiditeit

### Definitie

Van psychiatrische comorbiditeit wordt gesproken indien er naast de cognitieve beperking tevens sprake is van een psychiatrische stoornis (bijvoorbeeld Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), stemmingsstoornis, gedragsstoornis).

### Epidemiologie

Alle psychiatrische stoornissen die bestaan bij mensen met een intelligentie in het normale bereik komen ook voor bij mensen met een lage intelligentie (Wieland, 2014). De prevalentie van psychiatrische aandoeningen bij kinderen met een verstandelijke beperking is verhoogd ten aanzien van kinderen die op een typisch cognitief niveau functioneren. Globaal wordt geschat dat bij circa 40% van de kinderen met een verstandelijke beperking een co-morbide psychiatrische stoornis gediagnosticeerd kan worden (Emerson, 2007; Einfeld, 2011). Daarbij dient opgemerkt te worden dat in het algemeen wordt aangenomen dat er sprake is van veel onderdiagnostiek in deze populatie. Dit blijkt onder anderen uit kwantitatieve gedragsobservaties waarbij ongeveer 50% van de kinderen met een verstandelijke beperking klinisch relevante gedragsproblemen vertoonden (Dekker, 2002). Ten tweede blijkt in deze populatie het gebruik van psychotrope medicatie veel hoger – meer dan het dubbele in een recente grote studie – dan het percentage personen bij wie een psychiatrische diagnose is vastgesteld (Sheehan, 2015).

De prevalentie van specifieke psychiatrische stoornissen in de populatie van kinderen met een verstandelijke beperking is moeilijk te bepalen, resultaten uit elke studie worden sterk beïnvloed door de methodiek van inclusie, de aard van de evaluatie instrumenten en het niveau van de verstandelijke beperking in de onderzoeksgroep. Tabel 4.3 geeft een idee van de gerapporteerde prevalenties op basis van twee grote studies.

**Tabel 4.3.** Prevalenties van specifieke psychiatrische stoornissen bij kinderen met verstandelijke beperking

	Dekker, 2003 <sup>1</sup>	Emerson, 2007 <sup>2</sup>
<b>Studie kenmerken</b>		
<b>Angststoornis</b>	21,9%	11,4%
<b>Stemmingsstoornis<sup>3</sup></b>	4,4%	1,4%
<b>Gedragsstoornis</b>	16,9%	20,5%
<b>ADHD<sup>4</sup></b>	14,8%	8,3% <sup>d</sup>
<b>Autisme spectrum stoornis</b>	7,5%	8,0%
<b>Psychotische stoornis</b>	-	0,0%
<b>Tic stoornis</b>	-	0,8%

1. Kinderen op speciaal onderwijs, leeftijd 6 tot 18 jaar. Geschat IQ tussen 30 en 80. Evaluatie op basis van gestructureerd interview ouders. Prevalentie betreft kinderen die aan DSM-IV criteria voldoen.
2. Kinderen met waarschijnlijk verstandelijke beperking op grond van rapportage ouders en / of speciaal onderwijs. Leeftijd 5 tot 15 jaar, IQ niveau niet bekend. Evaluatie op basis van gestructureerd interview ouders en met kinderen >11 jaar en vragenlijst leerkracht. Prevalentie betreft kinderen die aan DSM-IV criteria voldoen.
3. Inclusief depressieve stoornis, dysthyme stoornis en bipolaire stoornis.
4. In deze studie gedefinieerd als: "hyperkinesis"

## Diagnostiek

De psychiatrische diagnostiek in de context van een verstandelijke beperking kan complex zijn; het vergt vaak nauwkeurig onderzoek om gedragskenmerken passend bij het mentale niveau te onderscheiden van reële psychiatrische symptomen.

Er bestaat het gevaar van overdiagnostiek; hierbij worden gedragssymptomen passend bij het cognitieve niveau onterecht beschouwd als tekenen van een psychiatrische stoornis. Zo kan bijvoorbeeld het niveau van executieve functies, empathie of realiteitstoetsing verlaagd zijn in relatie tot de leeftijd van een persoon maar volkomen passen bij het ontwikkelingsniveau. Een diagnose van respectievelijk ADHD, autismespectrumstoornis of een psychotische stoornis is in dit geval niet adequaat. Het risico van overdiagnostiek is dat patiënten onnodig behandelingen ondergaan.

Tegelijkertijd bestaat er ook een neiging tot onderdiagnostiek. Dit kan onder andere het gevolg zijn van “*overshadowing*” waarvan gesproken wordt als cognitieve beperkingen op de voorgrond staan en daarmee de psychiatrische symptomen maskeren (Rush, 2004). Daarbij komt dat de omgeving – inclusief de hulpverlener – niet zelden de neiging heeft om psychiatrische symptomen *toe te schrijven* aan het verstandelijke tekort. Een andere factor die aan onderdiagnostiek bijdraagt is dat niet alle mensen met psychiatrische aandoeningen bij machte zijn om zelf aan te geven dat ze hulp nodig hebben. Indien behalve de psychiatrische stoornis ook nog een verstandelijke beperking speelt, is het aannemelijk dat het initiatief voor een hulpvraag nog vaker vanuit de omgeving (familielid, begeleider) komt (Wieland, 2014). Deze identificatie vanuit de omgeving heeft als bijkomend risico dat externaliserende symptomen (bijvoorbeeld druk of agressief gedrag) sneller als probleem worden gezien dan internaliserende symptomen (bijvoorbeeld angst of depressie) (Wieland, 2014). Een belangrijke consequentie van onderdiagnostiek is dat een deel van de kinderen met een verstandelijke beperking onnodig een potentieel effectieve psychiatrische behandeling wordt onthouden.

In sommige gevallen zijn de criteria, zoals geformuleerd in de DSM-IV en DSM-5, niet goed toepasbaar vanwege het lage verstandelijke niveau. Bijvoorbeeld: een lage intelligentie beperkt ook de mogelijkheden tot zelfreflectie; het is daarom niet realistisch te verwachten dat elke patiënt met een verstandelijke beperking verbaal uiting kan geven aan verminderde zelfwaarde, gedachten aan de dood of schuldgevoelens – allen voorbeelden van criteria voor een diagnose van een depressieve stoornis.

Zeker bij patiënten bij wie de verbale uitingsvermogens beperkt zijn kunnen gedragsproblemen en/of veranderingen in een gedragspatroon ook wijzen op een ander, onderliggend probleem. Het is dus belangrijk om alert te zijn op nog niet ontdekt somatisch lijden maar ook op omgevingsfactoren die maken dat de persoon zich niet prettig voelt. Wat betreft het laatste is daarom aan te bevelen om te allen tijde te evalueren wat de mogelijkheden en beperkingen zijn van het individu en hoe deze zich verhouden tot de eisen en verwachtingen vanuit de omgeving.

Bij psychodiagnostiek in het algemeen en bij psychiatrische comorbiditeit in het bijzonder hebben naast gedragskundigen ook kinder/jeugdpsychiater (KJP) en AVG belangrijke rol bij het ouder wordende kind (>2,5 jaar). Bij kinderen met (vermoeden van) duale diagnose, dus verstandelijke beperking én psychiatrische comorbiditeit (inclusief ASS) prevaleert de rol van de KJP als de psychiatrische comorbiditeit voorliggend is. De rol van AVG prevaleert juist indien de verstandelijke beperking voorliggend is. Doel van dit onderdeel van psychodiagnostiek is enerzijds typeren van specifieke gedragskenmerken (*behavioral phenotype*), anderzijds inzetten van vroegtijdige gerichte ondersteuning en behandeling.

## Etiologie

Voor het verhoogd voorkomen van psychiatrische stoornissen bij kinderen met een verstandelijke beperking bestaan verschillende verklaringen. Een mogelijke verklaring zou kunnen liggen in het feit dat een verstandelijke beperking vaak gepaard gaat met minder vaardigheden op het gebied van coping, aanpassing en communicatie hetgeen deze populatie kwetsbaarder maakt voor het ontwikkelen van psychopathologie. Ook om deze reden is het belangrijk altijd zorgvuldig na te gaan of er geen sprake is van overvraging ten gevolge van een disbalans tussen mogelijkheden en eisen. Niet zelden is een dergelijke disbalans omgevingsafhankelijk; het speelt bijvoorbeeld op school maar niet thuis (of andersom).

Recente bevindingen op het gebied van genetisch onderzoek wijzen erop dat in veel gevallen een genetische bijdrage kan worden geïdentificeerd. Veel genetische varianten die bijdragen aan het risico op een verstandelijke beperking blijken ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen (Vorstman, 2013). Deze gedeelde genetische etiologie is voornamelijk vooral aangetoond bij structurele variaties van het genoom, waaronder CNV's, maar ook bij een toenemende lijst van zeldzame mutaties waarbij slechts een basepaar betrokken is (*single nucleotide variations*; SNVs) (Vorstman, 2017).

### Aanbevelingen

Bij een kind met een verstandelijke beperking is a priori het risico op comorbide psychiatrische stoornissen verhoogd. Laagdrempelig psychiatrisch onderzoek is derhalve aangewezen.

Bij elk gesprek is het belangrijk om het kind zoveel als mogelijk direct te betrekken. Daarnaast zijn in veel gevallen naasten (ouders, begeleiders, school, werkplaats) een belangrijke bron van informatie.

Psychiatrische diagnostiek bij voorkeur door een kinder- en jeugdpsychiater. De voorkeur gaat daarbij uit naar een naar een psychiater met ervaring op het gebied van de verstandelijke beperking.

De psychiatrische diagnostiek wordt soms gecompliceerd door weinig of geen verbale rapportage van de betrokken patiënt; observatie en informatieverwerving uit de verschillende milieus is derhalve van groot belang.

Adequate behandeling psychiatrisch toestandsbeeld kan een positieve bijdrage leveren aan het welzijn van kind en systeem en diens omgeving.

Kinderen met een verstandelijke beperking zijn extra kwetsbaar voor misbruik; het is belangrijk om deze overweging mee te nemen in diagnostiek en advisering van ouders / verzorgers.

### Literatuur

- Kraijer DW, Plas JJ. Handboek psychodiagnostiek en beperkte begaafdheid. Pearson. 2006.
- Wieland J, Kapitein S, Otter Met al. Diagnosing psychiatric disorders in people with (very) mild intellectual disabilities. Tijdschr Psychiatr. 2014;56:463-70.
- Emerson E, Hatton C. Mental health of children and adolescents with intellectual disabilities in Britain. Br J Psychiatry. 2007;191:493-9.
- Einfeld SL, Ellis LA, Emerson E. Comorbidity of intellectual disability and mental disorder in children and adolescents: a systematic review. J Intellect Dev Disabil. 2011;36:137-43.
- Dekker MC, Koot HM, van der Ende J, et al. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with and without intellectual disability. J Child Psychol Psychiatry. 2002;43:1087-98.
- Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, et al. Mental illness, challenging behaviour, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population based cohort study. BMJ. 2015;351:h4326.
- Rush KS, Bowman LG, Eidman SL, et al. Assessing psychopathology in individuals with developmental disabilities. Behav Modif. 2004;28:621-37.
- Vorstman JA, Ophoff RA. Genetic causes of developmental disorders. Curr Opin Neurol. 2013;26:128-36.
- Vorstman JA, Parr JR, Moreno-De-Luca D, et al. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. Nat Rev Genet. 2017;18(6):362-76.

## Genetische diagnostiek: van klassiek chromosomenonderzoek naar WGS en *multi-OMICS* benaderingen

De diagnostiek van genetische afwijkingen die leiden tot een ontwikkelingsachterstand heeft zich in de afgelopen 10 jaar sterk ontwikkeld. Bij de samenstelling van de vorige richtlijn was naast gericht DNA-onderzoek, het chromosomenonderzoek met behulp van een microscoop, aangevuld met gericht Fluorescente In Situ Hybridisatie (FISH-) onderzoek bij een verdenking op een specifieke submicroscopische chromosoomafwijking de gouden standaard. Inmiddels is deze benadering met betrekking tot chromosoomanalyses vervangen door de microarray-analyse, waarmee met een steeds toenemende resolutie het gehele genoom in kaart kan worden gebracht. Met de generatie microarrays die nu in gebruik is, kunnen deleties en duplicaties met een omvang vanaf 20 tot 50 kilobasen betrouwbaar worden gedetecteerd. Bovendien zijn de arrays verrijkt voor coderende sequenties, zodat in genen de resolutie hoog is.

In de praktijk is gebleken dat bij 10 tot 15% van de patiënten met ontwikkelingsachterstand met behulp van de microarray analyse een diagnose wordt gesteld die met microscopische analyse niet kon worden gezien (Hochstenbach, 2009; Sagoo, 2009; Miller, 2010). Dit onderzoek heeft dan ook de combinatie microscoop + FISH grotendeels verdrongen. Men zet nu microscopisch chromosomenonderzoek alleen nog in wanneer er een sterke verdenking is op een numerieke afwijking, zoals bijvoorbeeld het Downsyndroom. Dit heeft dan bovendien het voordeel dat gedifferentieerd kan worden tussen de niet erfelijke 'vrije' trisomie 21 en de translocatie die erfelijk kan zijn (Gardner, 2011). Dit verschil is met DNA-analyse op microarrays niet te maken. Daarnaast wordt FISH nog toegepast om na het vinden van een ogenschijnlijk *de novo* deletie of duplicatie bij een kind een complexe gebalanceerde afwijking bij 1 der ouders uit te sluiten. Dit komt namelijk bij 2 tot 5% van de *de novo* deleties en duplicaties voor en kan leiden tot een hoog herhalingsrisico.

Toenemend wordt microarray analyse in de diagnostiek van ontwikkelingsachterstand gevolgd door WES of targeted ID pakket analyse. Bij sterke verdenking op een bepaalde aandoening, heeft een gerichte DNA-test nog de voorkeur, bijvoorbeeld bij het klassieke Rett-syndroom (methyl CpG binding protein 2 (*MECP2*)). Er is meestal echter sprake van een bredere differentiaal diagnose en dan heeft WES/targeted panel de voorkeur boven kiezen van DNA-analyses (Sanger *sequencen*) van meerdere individuele genen. Met WES wordt de sequentie van ~95% van de eiwitcoderende sequenties in 1 experiment bepaald (Lelieveld, 2015). De verkregen data worden vervolgens in stappen geanalyseerd. In eerste instantie wordt een aantal genen waarvan bekend is dat zij betrokken zijn bij ontwikkelingsachterstand geanalyseerd. Dit wordt 'pakketanalyse' genoemd, ook wel 'WES met ID genen filter' of 'WES met ID filter' genoemd. Nota bene: afhankelijk van welke aanpak er in lokale laboratoria wordt gehanteerd, kan er in plaats van WES met ID filter, gekozen zijn voor een *targeted* ID genen panel/pakket. Hoewel dit twee wezenlijk verschillende strategieën zijn, wordt er in deze richtlijn daar waar staat 'WES met ID filter', ook *targeted* ID panel/pakket bedoeld.

Wanneer tijdens de pakketanalyse geen oorzakelijke mutatie wordt gevonden, wordt het gehele exoom geanalyseerd. Aangezien zowel pakket- als gehele exoom-analyse over het algemeen zo veel varianten in genen oplevert, worden bij sterke voorkeur tegelijkertijd de exomen van de ouders geanalyseerd. Hiermee wordt onnodige vertraging voorkomen en wordt diagnostische opbrengst verhoogd. Dit wordt patiënt-ouder 'trio-analyse' genoemd, ook wel kortweg 'trio'. Nieuw ontstane mutaties, X-chromosoom gebonden en homozygote of compound heterozygote mutaties worden dan verzameld en geanalyseerd (Lelieveld, 2016). In een aantal centra is nog een derde stap in het onderzoek mogelijk, waarbij de data uit het diagnostiek laboratorium worden overgedragen aan een research groep die in het kader van wetenschappelijk onderzoek kan doorzoeken naar een oorzakelijke mutatie.

Een belangrijk kenmerk van uitgebreid DNA-onderzoek met WES/targeted ID pakket, is het vinden van DNA-varianten met nog onzekere/onbekende betekenis voor ontwikkelingsachterstand.

Een ander belangrijk element van WES waarbij het gehele exoom wordt geanalyseerd, is het feit dat bij deze analyse ook mutaties kunnen worden geïdentificeerd welke niet met de oorspronkelijke vraagstelling (“wat is de oorzaak van de ontwikkelingsachterstand?”) verband houden, maar geassocieerd zijn met een (verhoogde) kans op andere ziektes. Dergelijke nevenbevindingen kunnen voor patiënt en ook diens familie van groot belang zijn, maar kunnen doordat ze onverwacht zijn, veel onrust veroorzaken. De mogelijkheid van nevenbevindingen wordt tevoren door een klinisch geneticus of een bekwame kinderarts / kinderarts-EAA met patiënt en ouders besproken, waarbij een ‘*informed consent*’ voor het uitvoeren van WES wordt afgenomen. De *posttest counseling* is in bovenstaande gevallen complex waardoor altijd betrokkenheid van de klinisch geneticus is geïndiceerd. Nadere uitleg over aanbevelingen ten aanzien van *counseling* betreffende onder andere *regions of homozygosity (ROH)*, *variants of unknown significance (VUS)* en onverwachte bevindingen, is gedetailleerd beschreven in ‘Richtlijn Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of next generation sequencing (NGS-) diagnostiek’ (VKGN, 2016).

De ontwikkeling van nieuwe diagnostische technieken gaat in hoog tempo door. In de komende jaren kan worden verwacht dat WES zodanig zal worden verfijnd dat ook het aantal kopieën van een sequentie betrouwbaar zal kunnen worden bepaald, waardoor de chromosomale microarray analyse overbodig zal worden.

Op haar beurt is het de verwachting dat de WES zal worden vervangen door de analyse van het gehele genoom (WGS). Daarnaast zullen andere uitgebreide analyses, zoals Ribonucleïnezuur (RNA-)analyse (‘transcriptoom’), methyleringsdefecten (‘methyloom’) en eiwitanalyse (*proteomics*/metabooloom), plaats krijgen in het diagnostisch onderzoek, echter op dit moment is dit nog het domein van onderzoeksgroepen en zijn nog geen diagnostische strategieën ontwikkeld. Belangrijke uitgangspunten voor de genetische en ook andere ‘-omics’ diagnostiek (ook bij ontwikkelingsachterstand) zijn opgesteld in het “Manifest - Implementatie van Genoom *sequencing* en *Personalised medicine* in de Nederlandse gezondheidszorg (2014)”.

Samenvattend kan worden gesteld dat voor gerichte DNA-testen, microscopische en FISH analyse nog slechts een beperkt indicatiegebied over is. *Microarray* analyse is tijdens het schrijven van deze richtlijn de standaard voor het detecteren van chromosomale afwijkingen. Aangezien inmiddels CNV mogelijk is in exoom analyse, zal *microarray* op termijn waarschijnlijk worden vervangen door WES. Binnen sommige laboratoria is dat al geïmplementeerd. Indien genoomwijde CNV analyse in WES/WGS data niet routinematig in betreffende laboratorium wordt toegepast, moet (alsnog) *microarray* overwogen worden. Op haar beurt zal binnen enkele jaren WES worden vervangen door WGS en eventuele additionele technieken.

De hieronder beschreven punten verdienen nog expliciete aandacht.

Sommige relevante afwijkingen worden niet, of heel moeilijk met de genoomwijde sequentieanalyses gedetecteerd.

Dit gaat om zes categorieën aandoeningen:

#### 1. Afwijkingen door repeatverlenging

Met name FraX veroorzaakt door een verlengde trinucleotide *repeat* in het promotor gebied van het *FMR1*-gen, kan hierdoor onopgemerkt blijven. Het is dus zaak alert te blijven op kenmerken van FraX, zeker wanneer de familieanamnese daar op zou kunnen wijzen. Hetzelfde geldt voor bijvoorbeeld de *Aristaless Related Homeobox* (ARX) intragene duplicatie.

#### 2. Afwijkingen door imprinting/methyleringsdefecten

Voorbeelden zijn het Angelman/Prader Willi syndroom en Temple syndroom wanneer deze niet door een DNA-/chromosomale afwijking worden veroorzaakt maar door 'primaire' methyleringsdefecten.

#### 3. Afwijkingen door mozaïcisme

Zowel chromosoom- als DNA-afwijkingen kunnen in plaats van in de kiembaan, in andere weefsels zijn ontstaan waardoor er sprake is van somatisch mozaïcisme. In sommige gevallen van een ontwikkelingsachterstand, wordt de oorzaak hierdoor verklaard. Een dergelijk mozaïcisme is niet altijd aanwezig in lymfocyten en wordt dan ook niet aangetoond indien er alleen een bloedmonster wordt afgenomen voor genetisch onderzoek. Een bekend voorbeeld is het Pallister-Killian syndroom, dat wordt veroorzaakt door een tetrasomie van 12p welke meestal niet in lymfocyten aanwezig is, maar wel in fibroblasten en soms in cellen uit wangslimvlies. Detectie van mozaïcisme is afhankelijk van de detectiegrenzen van de genetische testmethode. Middels microarray (*single nucleotide polymorphism* (SNP-)based) onderzoek kan een verlies van een kopie, die in >10% van de cellen voorkomt, gedetecteerd worden (Conlin, 2010; Bruno 2011). Een extra kopie kan gedetecteerd worden wanneer deze in >20% van de cellen voorkomt. Voor NGS toepassingen ligt deze grens bij ~25% van de cellen (King, 2015; Dong, 2016). Dit is belangrijk omdat naast het bekende voorbeeld van Pallister-Killian syndroom ook mozaïcisme voor trisomie 8, trisomie 9, trisomie 10 of trisomie 22 gevonden kan worden bij een kind met ontwikkelingsachterstand, mogelijk beneden deze detectiegrenzen. Bij mozaïcisme onder de detectiegrenzen van microarrays/NGS kan karyotypering (al dan niet gecombineerd met FISH) het mozaïcisme wel betrouwbaar vaststellen.

#### 4. Diepe intronische mutaties

Diepe intronische mutaties zullen niet met WES, maar wel met WGS kunnen worden aangetoond.

#### 5. Afwijkingen in genen welke coderen voor microRNA moleculen

Afwijkingen in genen welke coderen voor microRNA moleculen zullen ook niet met WES, maar wel met WGS kunnen worden aangetoond. MicroRNA's zijn betrokken bij de normale ontwikkeling van de hersenen en er lijken associaties te zijn met verschillende *neurodevelopmental disorders* (ND) (Mencia, 2009; O'Carroll, 2013; Sun, 2015).

#### 6. Afwijkingen in mitochondrieel DNA

Afwijkingen in mitochondrieel DNA (mtDNA).

Tenslotte is het van belang de ouders al tevoren te vertellen dat de sequentieanalyse van grote aantallen genen vaak varianten oplevert waarvan de betekenis (nog) niet goed bekend is. Dit probleem zal met de snel toenemende kennis over sequentie varianten de komende jaren wel minder worden, maar zal voorlopig niet geheel verdwijnen.



Wanneer er een diagnose gevonden wordt, is het goed om te kijken of er een expertisecentrum in Nederland is voor het syndroom. De lijst is te vinden via <https://vsop.nl/wat-doen-wij/expertisecentra/> (onder de rode knop 'erkende expertisecentra'), voor eenmalige verwijzing van de patiënt, overname van behandeling en/of shared care (afhankelijk van problemen en wensen van patiënt, kinderarts en expertisecentrum). Ook is informatie te vinden op [www.ddrmd.nl](http://www.ddrmd.nl) en [www.stofwisselingsziekten.nl](http://www.stofwisselingsziekten.nl).

Daarnaast moet – als klinisch geneticus nog niet betrokken is – na het stellen van de diagnose verwijzing plaatsvinden naar klinisch geneticus voor *counseling*.

### Wie vraagt wat aan?

Op dit moment worden gericht DNA-onderzoek en *microarray* analyse door zowel kinderartsen, (kinder)neurologen, AVG's als klinisch genetici aangevraagd. Het ligt voor de hand ook NGS middels pakketanalyse van VB-genen (ID) door bekwame kinderarts/kinderarts-EAA/kinderneuroloog te laten aanvragen.

Op dit moment is de leidraad dat bij de analyse van volledige WES en andere technieken waarbij het gehele genoom in beeld komt, een klinisch geneticus wordt ingeschakeld om:

1. tevoren mogelijkheden en beperkingen te bespreken (*pre-test counseling*);
2. de uitslagen te interpreteren en te counsellen (*post-test counseling*).

Het is te verwachten dat in de loop van de tijd ook hier bekwame kinderartsen(-EAA) bij betrokken zullen zijn. Bekwaamheid voor aanvragen aanvullende genetische testen wil zeggen dat betreffende arts in ieder geval participeert in een samenwerkingsverband met een klinisch genetisch centrum.

### Aanbevelingen

#### Klassieke karyotypering

Alleen in geval van sterke klinische verdenking voor Downsyndroom, wordt een routinematig, klassiek, chromosomenonderzoek geadviseerd.

#### Gericht genoom onderzoek

##### *Sanger sequenzen*

Een gericht DNA-onderzoek is alleen geïndiceerd indien er een zeer sterk vermoeden is op een bepaalde aandoening/syndroom waar maar een of enkele genen voor bekend zijn, bijvoorbeeld Rett syndroom of neurofibromatose.

Indien er twijfel is aan de diagnose of er een uitgebreidere differentiaal diagnose is met mogelijkheid van meer syndromen/aandoeningen, dan is genoomwijde analyse geïndiceerd.

##### *DNA-onderzoek repeat aandoeningen*

###### *FMR1*

DNA-onderzoek naar FraX bij een mannelijke patiënt met ontwikkelingsachterstand is altijd geïndiceerd, tenzij er sprake is van microcefalie of aangeboren afwijkingen en/of dysmorfe kenmerken die een vermoeden geven op een andere diagnose. Bij een vrouwelijke patiënt met een niet-syndromale ontwikkelingsachterstand, zal testen voor FraX in ieder geval overwogen moeten worden als de stamboom suggestief is voor een X-linked ontwikkelingsachterstand of wanneer er geen andere verklaring met genetisch onderzoek is vastgesteld.

Er zijn een aantal andere aandoeningen dan FraX die door repeat veranderingen worden veroorzaakt en vooralsnog niet zullen worden aangetoond met genoomwijde analyses (bijvoorbeeld Myotone dystrofie). Indien er klinische aanwijzingen zijn voor een dergelijke aandoening, zal hier een gerichte DNA-analyse voor aangevraagd moeten worden.

### *Imprintingdefecten*

In geval van verdenking op een syndroom met imprintingdefect, heeft een gerichte aanvraag daarnaar de voorkeur, omdat deze niet altijd middels genomwijde analyses kunnen worden aangetoond. Dit zijn bijvoorbeeld Angelman-, Prader Willi- of Temple- of Silver Russel-syndroom.

### *Mozaïek-afwijkingen*

Indien er een sterke verdenking bestaat op een aandoening waarvan het bekend is dat deze wordt veroorzaakt door een mozaïek-afwijking die doorgaans niet aangetoond wordt in lymfocyten, is onderzoek in ander weefsel geïndiceerd. Voorbeeld is Pallister-Killian syndroom waarbij onderzoek in fibroblasten en/of cellen uit wangslimvlies en/of aangedaan ander weefsel is geïndiceerd.

### **Genomwijde analyse: microarray en/of NGS**

In alle andere gevallen van ontwikkelingsachterstand zonder bekende oorzaak is een vorm van genoom wijd onderzoek aangewezen, onafhankelijk van de ernst, het geslacht en de aan- of afwezigheid van dysmorphe kenmerkende en/of aangeboren afwijkingen. Dit genomwijdonderzoek betreft WES, targeted NGS en/of microarray onderzoek, in afstemming met de op dat moment toegepaste mogelijkheden in het academische referentie centrum. Op het moment van uitbrengen van deze update, zijn verschillende keuzes valide.

### *Literatuur*

- Bruno DL, White SM, Ganesamoorthy D, et al. Pathogenic aberrations revealed exclusively by single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping data in 5000 samples tested by molecular karyotyping. *J Med Genet.* 2011;48(12):831-9. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100372. Epub 2011 Oct 29.
- Conlin LK, Thiel BD, Bonnemann CG, et al. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. *Hum Mol Genet.* 2010;19(7):1263-75. doi: 10.1093/hmg/ddq003. Epub 2010 Jan 6.
- Dong Z, Zhang J, Hu P, et al. Genet Med. Low-pass whole-genome sequencing in clinical cytogenetics: a validated approach. 2016;18(9):940-8. doi: 10.1038/gim.2015.199. Epub 2016 Jan 28.
- Gardner RJM, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*, 3rd edn. New York Oxford University Press. 2004.
- Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet.* 2009;52(4):161-9.
- King DA, Jones WD, Crow YJ, et al. Deciphering Developmental Disorders Study. *Hum Mol Genet.* 2015;24(10):2733-45. doi: 10.1093/hmg/ddv033. Epub 2015 Jan 29. Mosaic structural variation in children with developmental disorders.
- Lelieveld SH, Reijnders MR, Pfundt R, et al. Meta-analysis of 2,104 trios provides support for 10 new genes for intellectual disability. *Nat Neurosci.* 2016;19(9):1194-6.
- Lelieveld SH, Spielmann M, Mundlos S, et al. Comparison of Exome and Genome Sequencing Technologies for the Complete Capture of Protein-Coding Regions. *Hum Mutat.* 2015;36(8):815-22. doi: 10.1002/humu.22813. Epub 2015 Jun 11.
- Manifest - Implementatie van Genoom sequencing en Personalised medicine in de Nederlandse gezondheidszorg. 2014.
- Mencía A, Modamio-Høybjør S, Redshaw N, et al. Mutations in the seed region of human miR-96 are responsible for nonsyndromic progressive hearing loss. *Nat Genet.* 2009;41(5):609-13. doi: 10.1038/ng.355. Epub 2009 Apr 12.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-64.

- Nowakowska BA, de Leeuw N, Ruivenkamp CA, et al. Parental insertional balanced translocations are an important cause of apparently de novo CNV's in patients with developmental anomalies. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(2):166-70.
- O'Carroll D, Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):39-54. doi: 10.1038/npp.2012.87. Epub 2012 Jun 6.
- Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, et al. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* 2009;11(3):139-46.
- Vereniging Klinische Genetica Nederland. Richtlijn counseling bij genomebrede detectie van chromosoomveranderingen 2 (CNV) middels array of ngs diagnostiek. 2016.

## Genetica in de psychiatrische praktijk

### Belang van een genetische diagnose

Het medisch vakgebied psychiatrie onderscheidt zich van veel andere medische specialismen doordat de classificatie van stoornissen niet primair gestoeld is op een etiologische indeling, maar op geobserveerde gedragskenmerken. De diagnostische classificering van schizofrenie, autisme of depressieve stoornis zegt primair wat over de aard en het patroon van de symptomen en niet over de mogelijke onderliggende etiologie.

Op dit moment neemt literatuur over de bijdrage van genetische oorzaken in de psychiatrie toe. Er wordt geschat dat met de meest recente genetische technologie in ongeveer 15 tot 20% van de patiënten met autisme een specifieke genetische oorzakelijke variant kan worden aangetoond (Lai, 2014). Het valt daarbij op dat de novo genetische varianten vooral gevonden worden bij patiënten met autisme met een gemeten IQ lager dan 100 (Samocha, 2014). Ook de genetische kwetsbaarheid op schizofrenie in de algemene bevolking kan voor een relevant deel worden verklaard uit genetische varianten (*Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics*, 2014).

Het kennen van de onderliggende oorzaak bij een psychiatrische diagnose is van groot belang, zowel voor familieleden en zorgverleners als voor patiënten zelf. Een genetische diagnose kan ook belangrijke inzichten geven in de gerelateerde gezondheids- en gedragsproblemen. Bijvoorbeeld is bij een schizofreniepatiënt met een 22q11.2 deletie aanvullend onderzoek van onder andere hart, nieren, schildklierfunctie en calciumhuishouding aangewezen. Tevens is bij een 22q11.2 deletie psychiatrische monitoring nodig, in verband met de verhoogde kans op schizofrenie. Naast een betere, op de diagnose - en dus op het individu - afgestemde zorg, geeft een diagnose ook inzicht in het beloop, de prognose en therapeutische opties.

In sommige gevallen kan door genetisch onderzoek verworven inzicht ook therapeutische consequenties hebben; bijvoorbeeld door bestaande kennis over succesvolle strategieën bij andere patiënten met dezelfde genetische stoornis. De door genetische studie verworven inzichten in pathofysiologie zal de ontwikkeling van nieuwe (farmacologische) behandelingen stimuleren (Vorstman, 2014).

### Bij welke patiënten genetisch onderzoek overwegen

De kans op het vinden van relevante genetische afwijkingen is groter wanneer er naast een psychiatrische diagnose tevens sprake is van een of meer van de volgende kenmerken (Vorstman, 2017):

- ontwikkelingsachterstand en/of epilepsie;
- dysmorphe kenmerken en/of aangeboren aandoeningen;
- specifieke overervingspatronen in de stamboom: een dominant, recessief, X-linked overervingspatroon of juist als de patiënt als enige aangedaan is binnen zijn familie.

### Toekomstige ontwikkelingen

Het is aannemelijk dat het groeiende aantal genetische stoornissen die geassocieerd zijn met psychiatrische en ontwikkelingsstoornissen op den duur een invloed zal uitoefenen op het bestaande classificatie systeem in de psychiatrie. Als er bijvoorbeeld bij een patiënt met schizofrenie een 1q21.2 duplicatie wordt aangetoond, zou een accuratere diagnostische classificatie kunnen zijn: "schizofrenie in het kader van een 1q21.2 duplicatie". Met dergelijke specificaties wordt een begin gemaakt met een classificatie op grond van etiologische kennis in de psychiatrie. Een op (genetische) etiologie gebaseerde indeling kan op twee manieren de effectiviteit van behandelingen verbeteren. In de eerste plaats doordat zowel effectiviteit als het risico op bijwerkingen verschillend kan zijn tussen specifieke etiologische subtypes. Het is redelijk te verwachten dat stratificatie van patiënten op grond van etiologische (genetische) subtypering relevant kan zijn voor de keuze van de

behandeling. Naast inzicht in etiologie kan genetisch onderzoek worden gebruikt voor medicatie profilering; genetische varianten kunnen geassocieerd zijn met effectiviteit of bijwerkingen bij bepaalde geneesmiddelen (zie [www.farmacogenetica.nl](http://www.farmacogenetica.nl)). Zo is bijvoorbeeld een toenemend aantal varianten gerelateerd aan het risico op leukopenie bij Clozapine gebruik (Johnston, 2015).

Het toenemende aantal geïdentificeerde genetische varianten geassocieerd met psychiatrische aandoeningen bevordert het inzicht in de onderliggende biologische mechanismen van die aandoeningen. Het is nu steeds duidelijker dat veel verschillende genetische varianten convergeren tot een beperkter aantal biologische systemen. Zo is bijvoorbeeld de betrokkenheid van synaptogenese bij autisme en het immuunsysteem bij schizofrenie aannemelijk door de identificatie in patiënten van varianten van genen die een rol spelen in beide biologische systemen in diverse studies. De biologische inzichten die voortkomen uit deze genetische bevindingen zijn een cruciale stap in de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor deze aandoeningen.

### Conclusies

Kennis van de onderliggende genetische oorzaak is juist voor kinderen met ontwikkelingsachterstand en een psychiatrische aandoening, en hun ouders emotioneel van groot belang; in sommige gevallen biedt het toegang tot delen van ervaringen met lotgenoten met eenzelfde genetische diagnose.

Een genetische diagnose bij een kind met ontwikkelingsachterstand en psychiatrische symptomen kan belangrijke inzichten geven in de gerelateerde gezondheids- en gedragsproblemen.

Genetische diagnostiek is noodzakelijk voor het geven van erfelijkheidsadviezen.

In sommige gevallen kan een genetische diagnose richting geven aan het klinische beleid.

Gezien vanuit een breder perspectief is een genetische diagnose bij ontwikkelingsachterstand en psychiatrische aandoeningen belangrijk voor het vergroten van de kennis van de biologische mechanismen.

Verschillende karakteristieken maken de a priori kans op het aantonen van een genetische oorzaak groter; onder andere het samengaan van verschillende klinische beelden (bijvoorbeeld autisme spectrum stoornis en een aangeboren hartafwijking, de aanwezigheid van dysmorfe kenmerken en specifieke overervingspatronen).

### Aanbevelingen

Bij een psychiatrische diagnose is aanvullend genetische diagnostiek geïndiceerd als sprake is van:

- ontwikkelingsachterstand en/of epilepsie;
- dysmorfe kenmerken en/of aangeboren aandoeningen;
- specifieke overervingspatronen in de stamboom: een dominant, recessief, X-linked overervingspatroon of juist als de patiënt als enige aangedaan is binnen zijn familie.

## Literatuur

- Genetica in de psychiatrische praktijk (Hoofdstuk 14 – pagina 199) Leerboek ontwikkelingsstoornissen in de levensloop. Een integrale medische en psychologische benadering. Redactie: Wouter Staal, Jacob Vorstman, R.J. van der Gaag. De Tijdstroom 2016. ISBN 9789058982926.
- Johnston A, Uetrecht J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(2):243-257.
- Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910.
- Samocha AK, Schwartz CE. Intellectual disability and autism spectrum disorders: causal genes and molecular mechanisms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2014;46Pt2:161-174.
- Samocha KE, Robinson EB, Sanders SJ, et al. A framework for the interpretation of de novo mutation in human disease. *Nature genetics*. 2014;46(9):944-950.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-427.
- Vorstman JA, Ophoff RA. Genetic causes of developmental disorders. *Current opinion in neurology*. 2013;26(2):128-136.
- Vorstman JA, Parr JR, Moreno-De-Luca D, et al. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nature reviews. Genetics*. 2017;18(6):362-376. doi: 10.1038/nrg.2017.4.
- Vorstman JA, Spooren W, Persico AM, et al. Using genetic findings in autism for the development of new pharmaceutical compounds. *Psychopharmacology*. 2014;231(6):1063-1078.

## Metabool onderzoek

### Diagnostiek van behandelbare erfelijke metabole ziekten die kunnen leiden tot ontwikkelingsachterstand

Nationale of internationale consensus over een uniforme aanpak van onderzoek bij een patiënt met een ontwikkelingsachterstand ontbreekt op dit moment, maar wel staat vast dat het zo snel mogelijk op een zo jong mogelijke leeftijd uitsluiten van een behandelbare oorzaak prioriteit heeft (Moeschler, 2014). Een groot deel van deze behandelbare oorzaken betreffen metabole ziekten (Van Karnebeek, 2012; Van Karnebeek, 2014; Engbers, 2008). Metabole ziekten, ook wel stofwisselingsziekten genoemd, zijn erfelijke aandoeningen die leiden tot een verstoring van het cellulaire metabolisme (Lee, 2017). Metabole ziekten werden lange tijd beschouwd als zeldzame, onbehandelbare en vaak dodelijke aandoeningen waarvan de oorzaak onbekend was. Tegenwoordig begrijpen we beter hoe erfelijkheid en biochemische processen de basis vormen van ons metabolisme en hoe kleine defecten ziekte tot gevolg hebben (Van Karnebeek, 2014). Deze kennis heeft niet alleen geleid tot een sterke toename van het aantal diagnoses en verbeterde diagnostische mogelijkheden, maar ook tot een sterke toename van de therapeutische opties (zie [www.ddrmd.nl](http://www.ddrmd.nl)).

Van oudsher was een dieet de hoeksteen van de behandeling van metabole ziekten. Voor een groot deel van de metabole ziekten die nu met de neonatale hielprikscreening kunnen worden gevonden, bestaat de behandeling nog steeds uit het volgen van een specifiek dieet of voedingsadviezen. Van een aantal recent aan de neonatale hielprikscreening toegevoegde metabole ziekten is de behandeling heel anders, bijvoorbeeld medicamenteus of hematopoietische stamcel transplantatie (Van Karnebeek; 2016). De behandelbare metabole ziekten die via neonatale hielprikscreening kunnen worden vastgesteld betreffen slechts een heel klein deel van alle metabole ziekten. Verreweg de meeste aandoeningen worden op dit moment nog niet via neonatale hielprikscreening gevonden. (Escobar, 2016) Voor vrijwel alle van deze aandoeningen geldt, dat het vroeg stellen van de diagnose essentieel is; alleen dan kan de behandeling tijdig gestart worden en is de prognose het gunstigst. Veelal zijn de kenmerken van een metabole ziekte in de beginfase nog volledig aspecifiek. Aanwijzingen uit anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek zijn vaak pas in een laat stadium duidelijk. Het is dan ook van cruciaal belang om juist bij een kind met een ontwikkelingsachterstand waarbij geen specifieke syndroom of andere etiologie evident is, met of zonder epilepsie en neurologische afwijkingen, snel screenend laboratorium onderzoek in te zetten, om behandelbare oorzaken uit te sluiten. In onderstaande tabel 4.4 wordt het noodzakelijke laboratorium onderzoek in detail toegelicht (Van Karnebeek, 2012; Van Karnebeek, 2014; Van Karnebeek, 2018).

Metabole ziekten zijn mono-genetische aandoeningen en zijn ook met de genetische diagnostische mogelijkheden als WES aan te tonen. Op dit moment is deze vorm van diagnostiek echter voor routine screenende diagnostiek, naast het kostenaspect, met name qua snelheid nog niet geschikt. Wellicht dat dit in de nabije toekomst verandert. Wel moet gesteld worden dat er een aantal metabole ziektes zijn die alleen via genetische diagnostiek vast te stellen zijn, dus zonder goede biomarkers.

**Tabel 4.4.** STAP 1. Bij onbegrepen ontwikkelingsachterstand (d.w.z. zonder verdenking op een specifieke genetische stoornis/syndroom, epilepsie/neurologische afwijkingen of metabole ziekte) altijd onderstaande metabole screening (Van Karnebeek, 2012; Van Karnebeek, 2014)

**Bloed** (niet nuchter)

- aminozuren, inclusief homocysteïne;
- acylcarnitine profiel;
- diagnostiek naar glycosyleringsdefecten, koper, ceruloplasmine;
- chemie: bloedgas (capillair), glucose, natrium, kalium, chloride, creatinekinase, transaminase, urinezuur, foliumzuur, ammoniak, lactaat;
- hematologie: bloedbeeld, (hand)differentiatie 'peripheral smear'.

**Urine**

- organische zuren;
- purines, pyrimidines;
- creatine metabolieten;
- oligosaccharides;
- mucopolysaccharides;
- $\alpha$ - AASA;
- sialzuur.

**Tabel 4.5.** STAP 2. Gerichte metabole diagnostiek bij verdenking op specifieke metabole ziekten (Van Karnebeek, 2012; Van Karnebeek, 2014; Lee, 2017)

Afhankelijk van de anamnese, symptomen, aanvullend onderzoek en of laboratorium uitslagen van de patiënt, verder aanvullend onderzoek. met verwijzing naar / consult kinderarts- metabole ziekten

**Anamnese**

- progressieve klachten passend bij een neurodegeneratieve aandoening;
- regressie van ontwikkeling of stilstand van ontwikkeling;
- verandering in gedrag;
- therapie resistente epilepsie;
- onverklaarde bewegingsstoornis;
- recidiverende episodes met onverklaard braken en of diarree;
- onverklaard overlijden van een broer of zus.

**Lichamelijk onderzoek**

- afwijkende groei (micro-/macrocefalie);
- grof gelaat;
- dysmorfe kenmerken;
- hepato- en of splenomegalie;
- oogheelkundige afwijkingen (cataract, corneatroebeling, cherry red spot).

**Aanvullend onderzoek**

- X skelet afwijkingen passend bij dysostose;
- *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)/*Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) hersenen specifieke afwijkingen of onverklaarde afwijkingen ;
- afwijkend laboratorium onderzoek: hypoglycemie, significant metabole acidose, ketonuria, afwijkingen bij metabool laboratorium onderzoek.

**Te verrichten metabool onderzoek op indicatie**



### **Bloed**

- cholesterol intermediären (inclusief cholestanol en 7-dehydrocholesterol);
- pipercolinezuur;
- zeer lange keten vetzuren en ratio's;
- fytaanzuur;
- oxysterolen.

### **Urine**

- aminozuren;
- suikers en polyolen;
- galalcoholen.

### **Liquor**

- laagdrempelig Neurotransmitter metaboliëten (onder andere homovanillinezuur (HVA), 5-hydroxy-3-indolazijnzuur (5HIAA), 5-methyltetrahydrofolaat (5MTHF));
- aminozuren;
- glucose en ratio met plasma glucose;
- lactaat.

### **Beoordeling door Kinderarts-metabole ziekten en aanvullend spier- dan wel huidbiopt**

### **Metabole genpanels**

### *Conclusies*

Aanwijzingen uit anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend beeldvormend onderzoek zijn bij metabole ziekten vaak pas in een laat stadium duidelijk.

Het is dan ook van cruciaal belang om juist bij een kind met een ontwikkelingsachterstand waarbij geen specifieke syndroom of andere etiologie evident is, snel screenend metabool laboratorium onderzoek in te zetten, om behandelbare oorzaken uit te sluiten.

### *Aanbevelingen*

Metabool onderzoek dient vroeg in het diagnostisch traject plaats te vinden, om zo vroeg mogelijk behandelbare oorzaken aan te tonen zodat therapie gestart kan worden voordat onherstelbare schade optreedt.

### *Digitale bronnen*

- IEMbase [www.iembase.org](http://www.iembase.org)
- Treatable ID [www.treatable-id.org](http://www.treatable-id.org)
- Vademecum App [www.vademetab.org](http://www.vademetab.org)

### *Literatuur*

- El-Morshedy, AYF, Elsayed RM, El-Sherbini AM, et al. Metabolic screening and its impact in children with nonsyndromic intellectual disability. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;19;13:1065-1070. doi: 10.2147.
- Engbers HM1, Berger R, van Hasselt P, et al. Yield of additional metabolic studies in neurodevelopmental disorders. *Ann Neurol.* 2008;64:212-7.
- Escobar JDO, Buenas BP. Treatable Inborn Errors of Metabolism Due to Membrane Vitamin Transporters Deficiency. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23:341-350.

- Lee JJ, Wasserman WW, Hoffmann GF, et al. Knowledge base and mini-expert platform for the diagnosis of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2017. doi: 10.1038/gim.2017.108.
- Moeschler J, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delay. *Pediatrics* 2014. DOI: 10.1542/peds.2014-1839.
- Stelten BML, Bonnot O, Huidekoper HH, et al. Autism spectrum disorder: an early and frequent feature in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis*. 2017. doi: 10.1007-7.
- Van Karnebeek CD, Bowden K, Berry-Kravis E. Treatment of Neurogenetic Developmental Conditions: From 2016 into the Future. *Pediatr Neurol*. 2016;65:1-13. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.010.
- Van Karnebeek CD. Evaluation of the Child With Developmental Impairments. *Continuum (Child Neurology)*. 2018;24:228-247.
- Van Karnebeek CDM, Shevell M, Zschocke J, et al. 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;111(4):428-38. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.01.011.
- Van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. *Mol. Genet. Metab*. 2012;368-381.
- Van Karnebeek CDM. Erfelijke stofwisselingsziekten zijn niet hopeloos: Vroege identificatie van behandelbare aandoeningen bij kinderen met een verstandelijke beperking. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A8042

## Neuroradiologisch onderzoek

Vraagstelling was wat de toegevoegde waarde was van beeldvormend onderzoek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand. Het onderzoek beperkte zich tot die studies waarin door middel van computertomografie (CT) of MRI de hersenen in beeld werden gebracht.

## Methodes

Er werd een inventariserend literatuuroverzicht verricht binnen de meest gebruikte database, Pubmed. Het onderzoek strekte zich uit over de periode 1966 tot juni 2017. Voor de deelperiode 1966 – 2003 werd gebruik gemaakt van de resultaten, zoals gepubliceerd in de vorige NVK-richtlijn.

Voor de zoekopdracht werd gebruik gemaakt van de zoektermen '*neuro imaging*' in combinatie met '*intellectual disability and/or global developmental delay*'.

Uiteindelijk bleken 20 artikelen te voldoen aan de hieronder gestelde criteria:

- artikelen moesten gepubliceerd zijn in *peer-reviewed* tijdschriften;
- artikelen moesten gepubliceerd zijn in een van de volgende talen: Nederlands, Engels, Duits of Frans;
- artikelen dienden gevolgd methodiek, onderzoekspopulatie, toepassing en resultaat te beschrijven van beeldvormend onderzoek in het kader van diagnostiek van verstandelijke beperking;
- artikelen dienden geen eenvoudig gevalbeschrijving te zijn. Omdat in geen enkel artikel een grotere groep aan onderzochte patiënten werd beschreven, werd geen post hoc criterium geformuleerd voor de minimale groepsomvang.

## Resultaten

MRI van de hersenen wordt in de onderzoeken gebruikt als eerste keus beeldvormend onderzoek voor de indicatie ontwikkelingsachterstand of verstandelijke beperking (O'Byrne, 2016).

Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand toont beeldvorming van de hersenen, door middel van MRI, bij 38% afwijkingen waarvan in 7,9% een verklaring voor de achterstand (Murias, 2017).

De betekenis van normale bevindingen is in geen enkel neuroradiologisch onderzoek aangegeven (Van Karnebeek, 2005) Bij studies met controle groepen werden bij 29% MRI-afwijkingen gezien waarvan de klinische significantie niet kon worden gedeut. Er is geen systematisch onderzoek gepubliceerd betreffende de indicatie voor neuro imaging en geïsoleerde globale ontwikkelingsachterstand (Murias, 2017) en er bestaat geen consensus ten aanzien van indicatie routine neuro imaging voor kinderen met een ontwikkelingsachterstand van onbekende origine (Moeschler, 2014).

Het percentage hersenafwijkingen ligt bij milde verstandelijke beperking iets lager dan bij een meer ernstige vorm. MRI onderzoek toont meer hersenafwijkingen dan CT onderzoek (De Maerel, 1993; Van Bogaert, 1992).

Hogere opbrengst van het beeldvormend onderzoek vond men bij kinderen met een afwijking bij neurologisch onderzoek (inclusief micro- en macrocefalie) en/ of autisme spectrum stoornissen (Erbetta, 2015). Dit geldt ook voor kinderen met verstandelijke beperking en bijzondere uiterlijke kenmerken. Bij hen is de kans op het vinden van afwijkingen wel groter, omdat bij een groot aantal syndromen behalve een bijzonder uiterlijk ook hersenaanlegstoornissen voorkomen (Willemsen, 2014), zonder dat dit direct neurologische symptomen hoeft te geven. Dit betekent dat het herkennen van de uiterlijke kenmerken veelal eerst nodig is, voor er een indicatie voor neuroradiologisch onderzoek gesteld kan worden.

## Conclusies

Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand zonder neurologische afwijkingen, bijzondere uiterlijke kenmerken of bijzondere gedragskenmerken, kunnen geen aanwijzingen worden gevonden voor het nut van beeldvormend onderzoek; MRI-onderzoek is meer sensitief dan CT-onderzoek.

Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand én met neurologische verschijnselen (inclusief microcefalie en macrocefalie) is de opbrengst van neuroradiologisch onderzoek aanzienlijk.

## Aanbevelingen

Bij kinderen met ontwikkelingsachterstand zonder neurologische afwijkingen, zonder dysmorphe kenmerken en zonder bijzondere gedragskenmerken wordt beeldvormend onderzoek van de hersenen niet aanbevolen.

Bij beoordeling van een indicatie tot neuroradiologisch onderzoek, dienen ook de gedragskenmerken van het kind betrokken te worden.

Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand én met neurologische afwijkingen (waaronder ook bewegingsstoornissen en micro- en macrocefalie) wordt MRI van de hersenen aanbevolen.

Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand én bijzondere uiterlijke kenmerken is neuroradiologisch onderzoek alleen geïndiceerd als er afwijkingen gevonden worden bij neurologisch onderzoek (inclusief micro- en macrocefalie), of wanneer de uiterlijke kenmerken wijzen op een entiteit die gepaard gaat met hersenafwijkingen.

## Literatuur

- De Maerel P, Kingsley DP, Kendall BE. Isolated neurodevelopment delay in childhood: clinoradiological correlation in 170 patients. *Pediatr Radiol.* 1993;23:29-33.
- Erbetta A, Bulgheroni S, Contarino VE, et al. Low-Functioning Autism and Nonsyndromic Intellectual Disability: Magnetic Resonance Imaging (MRI) Findings. *J Child Neurol.* 2015;30(12):1658-63.
- Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics.. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics.* 2014;134(3):e903-18.
- Murias K, Moir A, Myers KA, et al. Systematic review of MRI findings in children with developmental delay or cognitive impairment. *Brain Dev.* 2017. pii: S0387-7604(17).
- O'Byrne JJ, Lynch SA, Treacy EP, et al. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations. *Ir J Med Sci.* 2016;185(1):241-8.
- Van Bogaert P, Baleriaux D, Christophe C, et al. MRI of patients with cerebral palsy and normal CT-scan. *Neuroradiol.* 1992;34:52-56.
- Van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(1):6-25.
- Willemsen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet.* 2014;85(2):101-10.

## Liquor onderzoek

In een aantal academische centra wordt onderzoek van liquor verricht bij diagnostisch onderzoek van kinderen met een ontwikkelingsachterstand en een extrapiramidale bewegingsstoornis met of zonder epilepsie (e.g., Gramer, 2012; Stockler-Ipsiroglu, 2014; Van Karnebeek, 2016; Horvath, 2014; Bartel, 2016). Derhalve is een literatuuronderzoek verricht met als vraagstelling: 'Zijn er voldoende gronden om een screenend liquoronderzoek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand aan te bevelen?'

## Methodes

Er werd een inventariserend literatuuroverzicht verricht binnen de meest gebruikte database van medische literatuur, Pubmed. Het onderzoek strekte zich uit over de periode 1966 tot juni 2017. Voor de deelperiode 1966 tot 2003 werd gebruik gemaakt van de resultaten, zoals gepubliceerd in de vorige NVK-richtlijn.

Voor de zoekopdracht voor de periode 2004 tot juni 2017 werd gebruik gemaakt van de zoekterm "*Mental Retardation*" in combinatie met de volgende andere zoektermen: "*Pyruvate/CSF*", "*lactate/CSF*", "*Protein/CSF*", "*Mitochondrial Disease/CSF*", "*Brain disease/CSF*", "*Metabolic/CSF*", "*Neurotransmitter/CSF*", en alleen de term "*CSF*".

In genoemde periode werden voor alle hierboven genoemde combinaties van zoektermen tezamen 208 artikelen gepubliceerd (totale periode 153 en 208 artikelen). De abstracts van de artikelen werden beoordeeld op relevantie voor globale ontwikkelingsachterstand.

Er werden daarbij de volgende criteria gehanteerd:

- artikelen moesten gepubliceerd zijn in *peer-reviewed* tijdschriften;
- artikelen moesten gepubliceerd zijn in een van de volgende talen: Nederlands, Duits, Engels, Frans;
- artikelen dienden gevolgd methodiek, onderzoekspopulatie, toepassing, en resultaat te beschrijven van onderzoek van liquor in het kader van de diagnostiek van ontwikkelingsachterstand;
- artikelen dienden geen enkelvoudig case report te zijn.

Omdat in geen enkel artikel een grotere groep van onderzochte patiënten werd beschreven, werd geen post hoc criterium geformuleerd voor de minimale groepsomvang.

## Resultaten

De meeste artikelen beschreven resultaten van liquoronderzoek bij een ontwikkelingsachterstand waarbij de onderzochte patiënten tevens neurologische symptomen, zoals extrapiramidale bewegingsstoornissen of epilepsie, vertoonden of bij wie een specifieke oorzaak was aangetoond. Een enkel artikel beschreef explorerend onderzoek naar biomarkers, waarvoor (nog) geen plek binnen de diagnostiek is.

In 1993 is door Gerrits een onderzoek verricht naar aminozuren, purines en pyrimidines bij een groep van 95 kinderen met onbegrepen ontwikkelingsachterstand. Meer recent onderzoek, bijvoorbeeld naar neurotransmittergehalten, verricht bij een grotere groep van tevoren niet geselecteerde kinderen met een verstandelijke beperking, werd niet gevonden. Individuele *case reports* bij patiënten met ontwikkelingsachterstand plus epilepsie en/of psychiatrische symptomen werden wel gevonden; afwijkende monoaminerge neurotransmitter waardes werden behandeld met supplementen (dopamine, serotonine) met een gunstig effect.

In de in 2003 verschenen richtlijn over onderzoek bij ontwikkelingsachterstand van de *American Academy of Neurology* werd geen plaats ingeruimd voor screenend onderzoek van de liquor (Shevell, 2003). De analyse van de literatuur sinds 2003 heeft dit standpunt niet doen wijzigen.

In 2016 is *The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders* (iNTD) opgericht, a *worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders* (Opladen, 2016). Hieruit zal binnenkort nieuwe informatie komen hetgeen de richtlijn kan veranderen.

### Conclusies

Er zijn bij kinderen met een geïsoleerde ontwikkelingsachterstand geen aanwijzingen voor het nut van screenend liquoronderzoek.

### Aanbevelingen

Bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand is het verrichten van screenend liquoronderzoek niet aanbevolen. Op basis van specifieke symptomen (met name extrapiramidale stoornissen en epilepsie) kan echter wel tot dergelijk onderzoek besloten worden.

### Literatuur

- Bartel T. Mystery solved: Our son's autism and extreme self-injury is genetic and treatable. *Am J Med Genet A*. 2017;173(5):1190-1193. doi: 10.1002/ajmg.a.38198. Epub 2017 Mar 21.
- Gerrits GPJM, Monnens LAH, Gabreëls FJM, et al. Cerebrospinal fluid amino acids, purines and pyrimidines as a tool in de study of metabolic brain diseases. *J Inher Metab Dis*. 1993;16:670-675.
- Gramer G, Wolf NI, Vater D, et al. Glucose transporter-1 (GLUT1) deficiency syndrome: diagnosis and treatment in late childhood. *Neuropediatrics*. 2012;43(3):168-71.
- Horvath GA, Demos M, Shyr C, et al. Secondary neurotransmitter deficiencies in epilepsy caused by voltage-gated sodium channelopathies: A potential treatment target? *Mol Genet Metab*. 2016;117(1):42-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.11.008. Epub 2015 Nov 17.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Am Acad Neurol*. 2003;60:367-380.
- Stockler-Ipsiroglu S, Van Karnebeek CD. Cerebral creatine deficiencies: a group of treatable intellectual developmental disorders. *Semin Neurol*. 2014;34(3):350-6.
- The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. *Mol Genet Metab Rep*. 2016; 9: 61–66.
- Van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr Neurol*. 2016;59:6-12.

## Ondersteunend onderzoek

### Audiologisch en audiometrisch onderzoek

Gehoorstoornissen en eventueel daar uit voortvloeiende spraaktaalstoornissen kunnen een belangrijke factor zijn in zowel het ontstaan als in de verergering van een ontwikkelingsachterstand. Vroegtijdige opsporing en behandeling van gehoorstoornissen is daarom voor kinderen met een verstandelijke beperking minstens even belangrijk voor het benutten van hun ontwikkelingspotentieel als voor kinderen zonder verdere beperkingen (Harlor 2009, Bonnet 2018, Ens-Dokkum 2003).

Het is daarom van belang dat een kind met een spraaktaalontwikkelingsachterstand of bij twijfel aan functioneren van het gehoor, reeds aan het begin van het onderzoekstraject wordt verwezen naar een KNO-arts en/of gespecialiseerd audiologisch centrum voor een KNO-onderzoek en een audiologisch/audiometrisch onderzoek.

Daarnaast is er een duidelijk overlap in de etiologie van verstandelijke beperkingen en gehoorstoornissen. Gehoorstoornissen kunnen worden geclassificeerd als aangeboren en verworven. Binnen de aangeboren stoornissen betreft het erfelijke vormen, waarvan syndromale (25%) en niet-syndromale gehoorstoornissen (75%), en niet-erfelijke vormen (bij voorbeeld congenitale infecties). De erfelijke gehoorstoornissen maken samen ongeveer de helft uit van de totale groep, de postnataal verworven stoornissen (bij voorbeeld door infecties van het centrale zenuwstelsel) ongeveer 25%. In de context van verstandelijke beperkingen is de kans op een syndromale gehoorstoornis verhoogd. Er zijn enkele honderden syndromen waarbij gehoorverlies in meer of mindere mate een rol speelt. Het goed toegankelijke web-based Nederlandse Leerboek Audiologie (Bonnet 2018) geeft een uitstekend overzicht en voorbeelden van syndromen met verschillende overervingsmodi en tevens een overzicht over screening, diagnostiek en revalidatie van gehoorstoornissen in Nederland.

Gezien het feit dat screening van gehoorfuncties en aanvullende diagnostiek van gehoorstoornissen zich sinds de introductie van de neonatale gehoorscreening voor alle pasgeborenen in 2001 in Nederland tot een zeer gespecialiseerd domein heeft ontwikkeld, heeft de werkgroep ervan afgezien om op dit onderdeel zelf literatuuronderzoek naar onderliggend bewijs te verrichten.

Afhankelijk van de context verwijst de werkgroep naar:

- 1) het reeds genoemde **Nederlandse Leerboek Audiologie** van de Nederlandse Vereniging voor Audiologie  
<http://www.audiologieboek.nl/index.htm>
- 2) de richtlijn **Vroegtijdige opsporing van gehoorverlies bij kinderen en jongeren (0-18 jaar) (2016)** van het Nederlands Centrum Jeugdgezondheid  
<https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/?richtlijn=33&rlpag=1676>
- 3) de richtlijn **Slechthorendheid op de Kinderleeftijd uit 2012 van de VKGN**  
[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/etiologisch\\_onderzoek\\_naar\\_slechthorendheid\\_op\\_de\\_kinderleeftijd/slechthorendheid\\_op\\_de\\_kinderleeftijd\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/etiologisch_onderzoek_naar_slechthorendheid_op_de_kinderleeftijd/slechthorendheid_op_de_kinderleeftijd_-_startpagina.html)

Voor de praktijk is van belang dat kinderartsen en KNO-artsen in algemene en academische ziekenhuizen goede afspraken maken over waar het screenend en aanvullend gehooronderzoek plaatsvindt. Indien mogelijkheden voor audiometrie en gehoorfysiologische testen ontoereikend zijn, dient het kind te worden verwezen naar een gespecialiseerd audiologisch centrum.

Sinds 2001 bestaat in Nederland een neonataal screeningsprogramma voor alle pasgeborenen. Bij deze screening worden vrijwel alle kinderen met congenitale slechthorendheid gedetecteerd (Van Straaten 2003). Dit betekent echter niet dat audiometrisch onderzoek bij kinderen met verstandelijke beperking, na succesvolle passage van de neonatale screening, niet meer nodig is. Veel kinderen krijgen (tijdelijke) conductieve gehoorverliezen door een sereuze otitis. Daarnaast worden meerdere ziektebeelden gekenmerkt door een ontwikkelingsachterstand en een progressieve gehoorstoornis die pas later duidelijk wordt. Cone-Wesson (2000), vonden in een cohort van 2.995

kinderen die een normale neonatale test hadden ondergaan, op de leeftijd van 1 jaar en ouder, 128 kinderen (5,6%) met gehoorverlies. Bij 66 kinderen (2,2%) was sprake van dubbelzijdig verlies en bij 22 kinderen (0,7%) was sprake van een matig of ernstig gehoorverlies. Het feit dat bij veel van deze kinderen retrospectief sprake was van risicofactoren (vroeggeboorte, meningitis, behandeling met aminoglycosiden, langdurige mechanische ventilatie, etc.) laat onverlet dat ook bij kinderen met ontwikkelingsachterstand progressieve of verworven gehoorstoornissen kunnen optreden die op hun beurt weer kunnen leiden tot of bijdragen aan de ontwikkelingsachterstand.

### *Conclusies*

Bij ieder kind dat verdacht wordt van een ontwikkelingsachterstand moet aandacht zijn voor het gehoor. Bij spraaktaalontwikkelingsachterstand of twijfel aan functioneren van dit zintuig, dient aan het begin van het onderzoekstraject aanvullend gehooronderzoek plaats te vinden. Het onderzoek kan enerzijds geïndiceerd zijn in het kader van etiologische diagnostiek, anderzijds ten behoeve van goede patiëntenzorg.

### *Aanbevelingen*

- 1) Kinderen met spraaktaalontwikkelingsachterstand of met een ontwikkelingsachterstand waarbij er twijfel is ten aanzien van gehoor, dienen laagdrempelig aan het begin van het onderzoekstraject een gehooronderzoek te ondergaan. Ook kinderen die bij de neonatale audiologische screening normale testresultaten boekten dienen in dit geval aanvullend gehooronderzoek te ondergaan.
- 2) Aandacht voor progressie van reeds bestaande gehoorstoornissen of nieuw verworven stoornissen blijft van belang gedurende de gehele levensloop. Zonodig is laagdrempelig herevaluatie geïndiceerd. Voor een aantal erfelijke stoornissen zijn specifieke richtlijnen beschikbaar.
- 3) Kinderartsen en KNO-artsen in algemene en academische ziekenhuizen dienen goede afspraken te maken over waar het screenend en aanvullend gehooronderzoek plaatsvindt. Indien mogelijkheden voor audiometrie en gehoorfysiologische testen ontoereikend zijn, dient het kind te worden verwezen naar een gespecialiseerd audiologisch centrum



## Visus- en oogheeskundig onderzoek

Visusstoornissen kunnen een belangrijke factor zijn in zowel het ontstaan van een vertraging in de motore ontwikkeling als in de verergering van een ontwikkelingsachterstand. Het is daarom van belang dat een kind dat verdacht wordt van ontwikkelingsachterstand reeds aan het begin van het onderzoekstraject een visus- en oogheeskundig onderzoek ondergaat. Enerzijds is dat van belang om vast te stellen of in hoeverre een visusstoornis bijdraagt aan de ontwikkelingsachterstand, anderzijds kan het vinden van afwijkingen in een aantal gevallen aanwijzingen geven voor de richting van het verdere diagnostische pad. Zoals ook voor het gehooronderzoek werd gesteld, is het onderzoek daarom vooral geïndiceerd ten behoeve van goede patiëntenzorg, maar geeft een oogheeskundige afwijking per se zelden de verklaring binnen de etiologische diagnostiek.

In twee categorie B-studies werden visusstoornissen gevonden in respectievelijk 13% en 24% van kinderen met een ontwikkelingsachterstand (Bachman, 1994; Kwok, 1996). De bevindingen van een andere categorie B-studie ondersteunen deze bevindingen met gevonden percentages van 20 tot 50 (Menacker, 1993). In 24% van de casus betreft het refractiestoornissen, bij 8% strabismus en bij 8% organische oogafwijkingen.

Gezien de bevindingen in bovengenoemde studies heeft de werkgroep geen eigen literatuurstudie gedaan naar evidence based gegevens over de mate waarin oogheeskundig onderzoek kan leiden tot een classificerende diagnose van ontwikkelingsachterstand. De werkgroep besloot derhalve de aanbevelingen van Shevell (2003) over te nemen en deze aan te vullen met de mening van de NOG werkgroep kinderoogheeskunde 2017.

Oogheeskundig onderzoek dient in ieder geval een onderzoek door een orthoptist en oogarts te behelzen en hierbij dient ook skiascopie en funduscopie te worden verricht. Dit zou bij elk kind met ontwikkelingsachterstand moeten gebeuren. De motivatie hiervoor is onder meer dat bij kinderen met ontwikkelingsachterstand nogal eens, eerder onvermoede, congenitale afwijkingen worden gevonden. Daarnaast kan een bleke papil worden gevonden. Deze papil-bleekheid kan een gevolg zijn van perinatale hypoxie en de aanwezigheid ervan wijst dus in de richting van perinatale problematiek met hypoxie als (mede)oorzaak van de ontwikkelingsachterstand. Funduscopie kan ook retinitis pigmentosa (RP) aan het licht brengen en daarmee richting geven aan de verdere diagnostiek, bijvoorbeeld naar peroxisomale stoornissen. Wanneer de etiologie niet duidelijk wordt en het wel gewenst is daar helderheid over te krijgen, kan het zinvol zijn een oogonderzoek te laten verrichten. Oogheeskundig onderzoek bij jonge kinderen, zeker bij kinderen met ontwikkelingsachterstand, is geen sinecure en vergt de nodige ervaring en geduld. Voor de eerste verwijzing gaat de voorkeur uit naar een verwijzing naar een praktijk waarin samengewerkt wordt door een orthoptist en een oogarts met de benodigde ervaring en het benodigde geduld om kleine kinderen met ontwikkelingsachterstand te onderzoeken. Gespecialiseerde organisaties, zoals Bartiméus en Visio, hebben hierin ook de benodigde expertise.

## Conclusies

Bij ieder kind dat verdacht wordt van een ontwikkelingsachterstand moet aan het begin van het onderzoekstraject aandacht zijn voor visus en kan een visus- en oogheeskundig onderzoek worden verricht. Het onderzoek kan enerzijds geïndiceerd zijn in het kader van etiologische diagnostiek, anderzijds ten behoeve van goede patiëntenzorg.

## Aanbevelingen

Kinderen met een ontwikkelingsachterstand dienen laagdrempelig aan het begin van het onderzoekstraject een visus- en oogheeskundig onderzoek te ondergaan.

Dit onderzoek dient bij voorkeur plaats te vinden op een oogheeskundige polikliniek waarin wordt

samengewerkt door een oogarts met ervaring bij kinderen en een orthoptist.

Oogheelkundig onderzoek moet in ieder geval bestaan uit orthoptisch onderzoek met skiascopie, oogmedia-onderzoek en fundoscopie. Bij afwijkende bevindingen is uitgebreider oogheelkundig onderzoek door de oogarts noodzakelijk.

## Schildklieronderzoek

Niet of te laat behandelde ernstige congenitale hypothyreoïdie (CHT) leidt vrijwel altijd tot een ernstige stoornis in de cognitieve en motorische ontwikkeling. Zo bleek in een land waar recent nog niet op CHT gescreend kon worden, CHT verantwoordelijk voor de ontwikkelingsachterstand bij 3,8% van 560 kinderen met verstandelijke beperking in een kinderneurologische kliniek (Al-Qudah, 1998). Verreweg de meeste van deze kinderen hadden duidelijke klinische symptomen van hypothyreoïdie. Anderzijds blijkt dat screening op CHT, gevolgd door vroege behandeling in geval van positieve bevindingen, succesvol is voor het voorkomen of minstens beperken van ontwikkelingsachterstand door CHT terwijl slechts zeer zelden de diagnose (thyreoïdale) CHT werd gemist (Vulsma, 1991; Kooistra, 1994; Tarim, 1992; Willi, 1991). Hierbij moet in het oog gehouden worden dat de screening in Nederland gebaseerd is op de bepaling van het T4-gehalte van het serum. Met die methode worden ook kinderen gedetecteerd met een Centrale Congenitale Hypothyreoïdie (CCH) ten gevolge van een niet of onvoldoende behandelde Ziekte van Graves van de moeder (Kempers, 2003). In landen buiten Nederland wordt anders gescreend en wordt deze CCH gemist bij de neonatale screening. De incidentie van CCH wordt globaal geschat op 20% van alle gevallen van CHT (Vulsma, 1991; Vulsma, 2004; persoonlijke mededeling). CCH is zeker niet de meest milde vorm van CHT, mede door de associatie met stoornissen in andere hormoonassen.

Wel moet in overweging worden genomen dat er ook sprake kan zijn van een later optredende hypothyreoïdie en ook deze zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van een vertraging in de cognitieve ontwikkeling. Kinderen met Downsyndroom (DS) hebben een verhoogde kans op ontwikkeling van een verworven hypothyreoïdie (Borstlap, 1998; Fort, 1984). Van Trotsenburg (2003) vond bij kinderen met DS significant verlaagde T4-serumspiegels bij de screening. Het is echter niet duidelijk of en in hoeverre deze verlaging van de schildklierfunctie bijdraagt aan de gevonden ontwikkelingsvertraging. Kinderen met DS hebben, overigens evenals kinderen met Turner syndroom een duidelijk verhoogde kans op ontwikkeling van een *auto-immune thyroid disease* met de daarbij behorende ernstige hypothyreoïdie. Dit leidt, indien onbehandeld, tot cerebrale schade. Dit fenomeen is zo zeldzaam dat er geen goed onderzoek mogelijk is om duidelijk te maken of deze schade ook repercussies heeft op de ontwikkeling (Vulsma 2004; persoonlijke mededeling). Ook in deze gevallen zijn overigens vaak, maar niet altijd, klinische symptomen van hypothyreoïdie aanwezig. Voorts is duidelijk dat bij deze kinderen ook altijd symptomatologie van het onderliggende ziektebeeld (DS, Turner syndroom) aanwezig is.

Bovenstaande in overweging nemend heeft de werkgroep geen eigen systematisch literatuuronderzoek gedaan naar de mate waarin schildklieronderzoek kan leiden tot een classificerende diagnose van ontwikkelingsachterstand. De werkgroep besloot derhalve de conclusies van Shevell et al (2003) over te nemen en aan te vullen op basis van de mening van enkele Nederlandse deskundigen (Vulsma 2004; persoonlijke mededeling; Otten 2004; persoonlijke mededeling).

Indien een indicatie bestaat tot het verrichten van schildklieronderzoek kan volstaan worden met de bepaling van het Vrij T4-gehalte en het TSH-gehalte in het serum (Vulsma, 2004; persoonlijke mededeling; Otten, 2004; persoonlijke mededeling).

## Conclusie

Onderzoek naar de schildklierfunctie is bij kinderen die bij de neonatale screening normaal bevonden werden niet noodzakelijk tenzij: a) deze screening buiten Nederland plaats vond en/of: b) er klinische verschijnselen van een stoornis van de schildklierfunctie zijn. In het geval van een nader onderzoek is de bepaling van het Vrij T4- en TSH-gehalte toereikend als initiële schildklierdiagnostiek.

### *Aanbevelingen*

Indien een kind met een goed resultaat heeft deelgenomen aan de neonatale screening, is schildklieronderzoek alleen geïndiceerd als er sprake is van klinische symptomen van een gestoorde schildklierfunctie, waaronder ook groeiachterstand.

Indien er bij een kind met ontwikkelingsachterstand en klinische symptomatologie van gestoorde schildklierfunctie, een normale CHT-screening is gevonden, mag dat geen reden zijn om schildklieronderzoek achterwege te laten.

Indien een kind met ontwikkelingsachterstand niet in Nederland heeft deelgenomen aan de neonatale screening dient, ook bij afwezigheid van klinische symptomatologie van een gestoorde schildklierfunctie, schildklieronderzoek te worden verricht.

Indien er een indicatie is voor schildklieronderzoek, is het bepalen van het Vrij T4- en TSH-gehalte in het plasma, voldoende als initiële schildklierdiagnostiek.

## Dermatologisch onderzoek

Nauwkeurig onderzoek van huid, haar, nagels, tanden en slijmvliezen kan belangrijke aanwijzingen leveren voor de etiologie van ontwikkelingsstoornissen met een verstandelijke beperking. Het betreft hier niet alleen de beter bekende neurocutane syndromen, zoals neurofibromatose type I (*NF1*) en tubereuze sclerose complex (TSC), doch ook een groot aantal minder bekende neurocutane syndromen, genodermatosen, erfelijke stofwisselingsziekten en verworven afwijkingen ten gevolge van deficiënte voeding (of malabsorptie) en chronische intoxicaties. De zeer uiteenlopende dermatologische manifestaties variëren van pigmentverschuivingen, angiomen, xanthomen, zonlichtovergevoeligheid, abnormale elasticiteit van huid en bindweefsels, ichthyosiforme beelden, lokale aplasia cutis, afwijkende structuur van haren en nagels, dermatitisbeelden, die gepaard kunnen gaan met blaarvorming en slijmvliesafwijkingen (bijvoorbeeld gingiva-fibromen bij tubereuze sclerose complex) (Saudubray, 2001). Voorbeelden van huidsymptomen en bijbehorende ziektebeelden zijn weergegeven in tabel 4.6.

Over het belang van onderzoek van de huid en haar appendices bij de diagnostiek van ontwikkelingsachterstand bestaat algemene overeenstemming in de literatuur (Saudubray, 2001; Curry, 1997; Battaglia, 2003). Kwantitatieve gegevens over de vraag hoe vaak onderzoek van de huid van doorslaggevend belang was in de diagnostiek zijn echter niet beschikbaar. Evenmin is er systematisch onderzoek gepubliceerd over de vraag of routinematig gespecialiseerd dermatologisch onderzoek in de initiële etiologische diagnostiek zinvol is. Onderscheid dient echter gemaakt te worden tussen enerzijds het signaleren van afwijkingen en anderzijds de correcte classificatie en diagnostiek van deze afwijkingen.

De werkgroep is van mening dat voor de signalering van huidafwijkingen bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand zonder bijkomende symptomen of afwijkingen in de basisdiagnostiek nauwkeurig onderzoek van huid, haar, nagels en tanden door de algemeen kinderarts volstaat. Hierbij is van belang dat het gehele lichaamsoppervlak wordt geïnspecteerd. Over technische aspecten van het onderzoek van huid en huid-appendices, bij voorbeeld het gebruik van een Wood's lamp, zijn op basis van gepubliceerd onderzoek geen algemeen geldende adviezen te geven. Wat betreft Wood's lamp onderzoek valt te overwegen om dit door een dermatoloog te laten doen in alle gevallen waarbij een ziekte met pigmentstoornissen wordt overwogen. Met name hypopigmentaties bij een lichte huid zijn moeilijk te zien zonder Wood's lamp onderzoek, maar ook andere geringe pigmentverschuivingen (lichte café-au-lait vlekken) zijn beter te zien met Ultra Violet licht type A (UVA-)licht (golflengte tussen de 315 en 400 nm).

Globaal zijn er in de context van ontwikkelingsachterstand drie situaties waarin verwijzing naar een dermatoloog met expertise op het gebied van de kinderdermatologie, neurocutane syndromen en genodermatosen wordt aanbevolen:

1. bij afwijkingen van huid, haar, nagels, tanden en slijmvliezen, van welke aard dan ook, waarvan de diagnose of de oorzaak na het initiële onderzoek onduidelijk blijft;
2. ter bevestiging van een waarschijnlijkheidsdiagnose waarin dermatologische diagnostiek en expertise van belang is;
3. het constateren van bijkomende afwijkingen of resultaten van aanvullend onderzoek waaruit een gerichte vraagstelling voortvloeit voor nader dermatologisch onderzoek, bij voorbeeld de vraag of er sprake is van huidafwijkingen passende bij tubereuze sclerose complex bij een kind met epilepsie en voor tuber verdachte afwijkingen bij beeldvormend onderzoek van de hersenen.

De werkgroep formuleert derhalve bijgaande aanbevelingen op basis van de ervaringen van de werkgroepleden ondersteund door de visie van dermatologen met bijzondere expertise op dit gebied.

### Aanbevelingen

Onderzoek van de huid, huidaansluitingen (nagels, haren) en slijmvliezen verdient bijzondere aandacht bij het routinematig lichamelijk onderzoek bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen gepaard gaande met verstandelijke beperking.

Het is van belang dat het gehele lichaamsoppervlak wordt geïnspecteerd.

Bij ontwikkelingsachterstand zonder specifieke kenmerken volstaat onderzoek door de algemeen kinderarts.

Verwijzing naar een dermatoloog met expertise op het gebied van de kinderdermatologie, neurocutane syndromen en genodermatosen is geïndiceerd:

- bij afwijkingen van huid, haar, nagels en slijmvliezen, van welke aard dan ook, waarvan de diagnose of oorzaak niet duidelijk is;
- ter bevestiging van een waarschijnlijkheidsdiagnose waarbij correcte classificatie en diagnostiek van dermatologische verschijnselen belangrijk is;
- indien er sprake is van bijkomende afwijkingen en/of resultaten van aanvullend onderzoek waaruit een gerichte vraagstelling voortvloeit voor nader dermatologisch onderzoek.

**Tabel 4.6.** Voorbeelden van huidafwijkingen als symptoom van onderliggende aandoeningen in het kader van ontwikkelingsstoornissen met verstandelijke beperking

Groep	Gekenmerkt op dermatologisch gebied door	Genodermatologische differentiaal diagnose van meest voorkomende aandoeningen **	DD verder te differentiëren door te kijken naar
Te veel pigment <ul style="list-style-type: none"> <li>In patroon*</li> <li>Buiten patroon</li> </ul>	Hyperpigmentaties	McCune Albright syndroom  Neurofibromatose type 1  Tubereuze sclerose complex	Endocrinologie  Freckling / Lisch noduli / neurofibromen / opticusgloom  Epilepsie / hypopigmentaties etc.  Voor allen: familiegeschiedenis
Te weinig pigment <ul style="list-style-type: none"> <li>In patroon*</li> <li>Buiten patroon</li> </ul>	Hypopigmentaties	Hypomelanoses van Ito  Tubereuze sclerose complex	Gehoorproblemen / strabisme / epilepsie etc.  Epilepsie / hypopigmentaties etc.
Vasculaire afwijkingen	Vaatmalformaties capillair of veneus, met/zonder overgroei	Klippel Trenaunay syndroom  Megalencefalie-capillair malformatie-polymicrogyrie (M-CAP-)syndroom	Epilepsie / Naevus flammeus gelaat / overgroei  Macrocefalie / Hartafwijking / Lineaire naevus flammeus over wervelkolom
Afwijkingen van de huidappendices (nagels / tanden / haar)			Goed beschrijven in kader van fenotype en om DD te bouwen

\* in patroon: hiermee wordt bedoeld dat de huidafwijking voorkomt volgens een van de Blaschko patronen. Zie voor een overzicht het artikel Erfelijke huidaandoeningen in de dagelijkse kindergeneeskundige praktijk (Vreeburg M, 2014)

\*\* in deze DD zijn alleen de meest voorkomende aandoeningen meegenomen

## Module 5 Afronding van het diagnostisch traject

Het zoeken naar de oorzaak van ontwikkelingsachterstand kan een langdurig proces zijn. Het is belangrijk om vanaf de eerste onzekerheid bij ouders tot de diagnose en het latere vervolg de *Kernpunten van goede zorg aan jonge kinderen met een ontwikkelingsachterstand* (Patientenfederatie Nederland, 2015) in acht te nemen:

- de regie van ouders respecteren en versterken;
- goede communicatie met ouders en andere gezinsleden;
- aandacht voor het kind als deel van het gezin;
- beschikbaarheid van zorg en ondersteuning vanaf de start van het diagnostisch traject: (para)medisch; ontwikkelingsstimulering; pedagogische en psychologische ondersteuning;
- coördinatie van de hulpverlening vanaf de diagnose;
- bij voorkeur één hulpverlener die het gezin in het hele traject bijstaat.

In de praktijk betekent dit, dat ouders goed geïnformeerd worden over de globale diagnostische strategie en de volgende stappen in het diagnostisch proces. Geef ouders ruimte om keuzes en eigen afwegingen te maken over de aard en het tempo van het diagnostisch proces en de belasting die dat meebrengt voor het kind en het gezin. Een voorbeeld: indien er geen kinderwens meer is, is de wens om precies te weten wat er aan de hand is bij velen - niet bij allen - wat minder urgent. Sommige belastende procedures, zoals een MRI onder narcose, kan dan worden uitgesteld. Eerlijkheid over de kans om relevante afwegingen te vinden en de te verwachten therapeutische consequenties, kan daarbij helpen.

Goede zorg aan kinderen met een ontwikkelingsachterstand betekent tevens dat er naast de etiologische diagnostiek vanaf het begin ook aandacht is voor de eventuele noodzaak van ontwikkeling ondersteunende interventies (evaluatie zintuigelijke functies, fysiotherapie, logopedie, revalidatiegeneeskundige begeleiding, psychosociale ondersteuning van het gezin). Het wachten tot een definitieve diagnose leidt vaak tot onnodig tijdverlies en gemiste kansen.

Als na een lang diagnostisch traject nog geen moleculaire diagnose gesteld kan worden, is het van belang om met ouders nog eens stil te staan bij een zo goed mogelijke beschrijving van de ontwikkelingsstoornis van hun kind naast het exploreren, erkennen en op deze wijze “valideren” van de inzichten van ouders hierin. Een nauwkeurige beschrijvende diagnose van de kenmerken van de ontwikkelingsstoornis en de aanwezige beperkingen is zeer belangrijk voor het verkrijgen van indicaties voor adequate ondersteuning en gespecialiseerde zorg door gemeentelijke instanties en ziektekostenverzekeraars. Het verdient aanbeveling om hier nauw samen te werken met revalidatiegeneeskundige instellingen.

Het feit dat er “niets is gevonden” zou niet moeten betekenen dat ouders met het gevoel blijven zitten dat allerlei belastend onderzoek voor niets is geweest. Dit kan worden vermeden door te bespreken hoe het verdere vervolg georganiseerd kan worden en wanneer herevaluatie zinvol is, waarbij de wensen van ouders uiteraard meegewogen worden. In de ideale situatie zal dezelfde kinderarts het kind en ouders gedurende enkele jaren vervolgen. Indien er geen andere redenen zijn voor vervolg in kortere intervallen, dan verdient het doorgaans aanbeveling om af te spreken dat ouders na 1 tot 2 jaar een uitnodiging krijgen voor een vervolgspraak ter evaluatie van het beloop en eventuele nieuwe ontwikkelingen in diagnostiek en therapie.



## Aanbevelingen

Neem gedurende het diagnostisch proces en daarna de “Kernpunten van goede zorg aan jonge kinderen met ontwikkelingsachterstand” van de Patiëntenfederatie Nederland ter harte.

Wacht niet met ontwikkeling ondersteunende interventies tot een definitieve diagnose.

Als er (nog) geen moleculaire diagnose gesteld kan worden is een nauwkeurige beschrijvende diagnose van symptomen en beperkingen des te belangrijker als basis voor indicatiestelling voor ondersteuning en gespecialiseerde zorg.

Bespreek met ouders hun wensen ten aanzien van het verdere vervolg en waarom en wanneer herevaluatie zinvol is (evolutie ziektebeeld, nieuwe diagnostische ontwikkelingen).

## Literatuur

- Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. New York: Plenum Press. 1990.
- Al-Qudah AA. Screening for congenital hypothyroidism in cognitively delayed children. *Ann Trop Paediatr.* 1998;18:285-288.
- Arvio M, Peippo M, Simola KO. Applicability of a checklist for clinical screening of the fragile X syndrome. *Clin.Genet.* 1997;52:211-215.
- Bachman JA, Bachman WG, Franzel AS, et al. Preteaching developmentally delayed preschoolers to aid vision screening. *Optom Vis Sci.* 1994;71:713-716.
- Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. *Am J Med Genet.* 2003;117C:3-14.
- Bonnet RM, Franck BAM, Klis SFL, Prijs VF, van Zanten B (eds). Nederlands Leerboek Audiologie. Nederlandse Vereniging voor Audiologie 2018. [www.audiologieboek.nl](http://www.audiologieboek.nl) (geraadpleegd 17-07-2018).
- Borstlap R. Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met het Downsyndroom. Samengesteld door de Werkgroep Downsyndroom van de Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. 1998.
- Bouhadiaba Z, Dacher J, Monroc M, et al. Apport de l'IRM cerebrale a l'exploration des retards psychomoteurs de l'enfant. *J Radiol.* 2000;81:870-873.
- Butler MG, Singh DN. Clinical and cytogenetic survey of institutionalized mentally retarded patients with emphasis on the fragile-X syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1993;37:131-142.
- Cone-Wesson B, Vohr BR, Sininger YS, et al. Identification of neonatal hearing impairment: infants with hearing loss. *Ear Hear.* 2000;21:488-507.
- Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet.* 1997;72:468-477.
- De Maerel P, Kingsley DP, Kendall BE. Isolated neurodevelopment delay in childhood: clinicroadiological correlation in 170 patients. *Pediatr Radiol.* 1993;23:29-33.
- De Vries BB, Van den Ouweland AM, Mohkamsing S, et al. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. *Am J Hum Genet.* 1997;61:660-667.
- Ens-Dokkum MH. Risico's, risicofactoren en kansen in de ontwikkeling van kinderen met een gehoorstoornis. *Tijdschr Kindergeneeskd.* 2003;71:180-186.
- Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Springer Verlag. 2000.
- Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down Syndrome. *J Pediatr.* 1984;104:545-549.

- Gerrits GPJM, Monnens LAH, Gabreëls FJM, et al. Cerebrospinal fluid amino acids, purines and pyrimidines as a tool in the study of metabolic brain diseases. *J Inher Metab Dis.* 1993;16:670-675.
- Giangreco CA, Steele MW, Aston CE, et al. A simplified six-item checklist for screening for fragile X syndrome in the pediatric population. *J Pediatr.* 1996;129:611-614.
- Gonzalez-del Angel A, Vidal S, Saldana Y, et al. Molecular diagnosis of the fragile X and FRAXE syndromes in patients with mental retardation of unknown cause in Mexico. *Ann Genet.* 2000;43:29-34.
- Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. *Am J Med Genet.* 1991;38:283-287.
- Harbord MG, Finn JP, Hall-Griggs MA, et al. Myelination patterns on magnetic resonance of children with developmental delay. *Dev Med Child Neurol.* 1990;32:295-303.
- Harlor AD, Bower C, Committee on Practice and Ambulatory Medicine, the Section on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Hearing Assessment in Infants and Children: Recommendations Beyond Neonatal Screening. *Pediatrics* 2009; 124:1252-1263.
- Henderson HE, Goodman R, Schram J, et al. Biochemical screening for inherited metabolic disorders in the mentally retarded. *S Afr Med J.* 1981;60:731-733.
- Hunter AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetic clinic – *Am J Med Genet.* 2000;90:60-68.
- Ilicky A, Larsson A. Psychomotor development of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:142-147.
- Kempers MJE, Van Tijn DA, Van Trotsenburg ASP, et al. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5851-5657.
- Kjos BO, Umansky R, Barkovich AJ. Brain MR Imaging in children with developmental retardation of unknown cause: results in 76 cases. *Am J Neuroradiol.* 1990;11:1035-1040.
- Kooistra L, Laane C, Vulmsa T, et al. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr.* 1994;126:673-674.
- Kraijer D, Plas JJ. *Handboek psychodiagnostiek en beperkte begaafdheid.* Pearson Benelux Clinical. 2006.
- Kriek M, White SJ, Bouma MC, et al. Genomic imbalances in mental retardation. *J Med Genet.* 2004;41:249-255.
- Lingam S, Read S, Holland IM, et al. Value of computerised tomography in children with non-specific mental subnormally. *Arch Dis Child.* 1982;57:381-383.
- Majnemer A, Shevell M. Diagnostic Yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr.* 1995;127:193-199.
- Marquet C, POSSUM. *User's Manual, 4th ed.* CP Expert Pty Ltd, Melbourne. 1991.
- Menacker SJ. Visual function in children with developmental disabilities. *Pediatr Clin N Am.* 1993;40:659-674.
- Mila M, Sanchez A, Badenas C, et al. Screening for FMR1 and FMR2 mutations in 222 individuals from Spanish special schools: identification of a case of FRAXE-associated mental retardation. *Hum.Genet.* 1997;100:503-507.
- Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics.* 2014;134(3):e903-18.
- Murias K, Moir A, Myers KA, et al. Systematic review of MRI findings in children with developmental delay or cognitive impairment. *Brain Dev.* 2017. pii: S0387-7604(17).
- Nederlands Centrum Jeugdgezondheid: Richtlijn: Vroegtijdige opsporing van gehoorverlies bij kinderen en jongeren (0-18 jaar) (2016).  
<https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/?richtlijn=33&rlpag=1676>  
 (geradpleegd 17-07-2018)

- Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie, Landelijk Platform GGz, Ieder(In). Goed geholpen bij signalering, diagnose, zorg en ondersteuning. Kwaliteitscriteria vanuit het perspectief van ouders met een kind met een ontwikkelingsachterstand. NPCF. 2015.
- Opitz JM. Invited editorial comment: study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr*. 1985;144:252-254.
- Palo J, Savolainen H, Jivanainen M. Free amino acids and carbohydrates in the cerebrospinal fluid of 305 mentally retarded patients: A screening study. *J Ment Defic Res*. 1973;17:139-142.
- Papavasiliou AS, Bazigou H, Paraskevoulakos E, et al. Neurometabolic testing in developmental delay. *J Child Neurol*. 2000;15:620-622.
- Reinecke CJ, Mienie LJ, Hitzeroth HW, et al. Screening for inborn errors of metabolism among mentally retarded patients. Outcome of a surgery at the Witrand Care and Rehabilitation Centre, *S Afr Med J*. 1983;63:14-16.
- Rooms L, Reyniers E, Van Luijk R, et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Hum Mutat*. 2004;21:17-21.
- Rosenberg EH, Almeida LS, Kleefstra T, et al. High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2004;75:97-105.
- Salomons GS, Van Dooren SJM, Verhoeven NM, et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1497-1500.
- Saudubray JM, Charpentier C. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In: Scriver CR et al (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 8th ed. 2001.
- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res*. 2002;30:e57.
- Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, et al. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet*. 2004;41:241-248.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Am Acad Neurol*. 2003;60:367-380.
- Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, et al. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *J Pediatr*. 2000;136:593-598.
- Sismani C, Armour JA, Flint J, et al. Screening for subtelomeric chromosome abnormalities in children with idiopathic mental retardation using multiprobe telomeric FISH and the new MAPH telomeric assay. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:527-532.
- Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children, *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:76-86.
- Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr*. 1992;34:197-202.
- Turner G, Robinson H, Laing S, et al. Population screening for Fragile X. *N Engl J Med*. 1986;339:1210-1213.
- Van Bogaert P, Baleriaux D, Christophe C, et al. MRI of patients with cerebral palsy and normal CT-scan. *Neuroradiol*. 1992;34:52-56.
- Van Karnebeek CD, Jansweyer MCE, Leenders AGE, et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:6-13.
- Van Karnebeek CD, Koevoets C, Sluijter S, et al. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: The Amsterdam experience. *J Med Genet*. 2002;39:546-553.
- Van Straaten HL. Landelijke opsporing aangeboren gehoorstoornissen. *Tijdschr Kindergeneesk*. 2003;71:186-191.
- Van Trotsenburg AS, Vulsmas T, Van Santen HM, et al. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down Syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1512-1515.

- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Slechthorendheid op de Kinderleeftijd. Kennisinstituut van Medisch Specialisten. Richtlijndatabase.nl 2012; [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/etiologisch\\_onderzoek\\_naar\\_slechthorendheid\\_op\\_de\\_kinderleeftijd/slechthorendheid\\_op\\_de\\_kinderleeftijd\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/etiologisch_onderzoek_naar_slechthorendheid_op_de_kinderleeftijd/slechthorendheid_op_de_kinderleeftijd_-_startpagina.html) ( geraadpleegd 17-07-2018)
- Vissers LE, De Vries BB, Osoegawa K, et al. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities Am J Hum Genet. 2003;73:1261-1270.
- Vreeburg M, Van Steensel MAM. Praktische Pediatrie. 2014;3:136-140.
- Vulsma T. Etiology and pathogenesis of congenital hypothyroidism. Evaluation and examination of patients detected by neonatal screening. Academisch Proefschrift. Universiteit van Amsterdam. 1991.
- Willemsen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. Clin Genet. 2014;85(2):101-10.
- Willi SM, Moshang Jr T. Results of screening tests for congenital hypothyroidism in cognitively delayed children. Pediatr Clin N Am. 1991;38:555-556.
- Winter RM, Baraitser M. London Dysmorphology Database. Oxford: Oxford University Press. 1990.
- Zilkha KJ. The Phospholipid Composition of de Cerebrospinal Fluid in children with Mental Deterioration. J Neurol Sci. 1967;4:141-150.

## Bijlage 1. Gebruik restant hielprikmateriaal voor diagnostiek

<http://www.draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/dsresource?type=pdf&disposition=inline&objectid=rivmp:326428&versionid=&subobjectname=>

[http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Professioneel\\_Praktisch/Stappenplannen/Preventieve\\_Ziekte\\_Zorg/Hielprik/Documenten\\_voor\\_nader\\_gebruik\\_hielprikmateriaal\\_diagnostiek](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Stappenplannen/Preventieve_Ziekte_Zorg/Hielprik/Documenten_voor_nader_gebruik_hielprikmateriaal_diagnostiek)

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=8f2beab8-9057-49c0-93d3-93720b066317>



## **Aanvraagformulier hielprikmateriaal diagnostiek**

Versie 1.0 2017

### **Verzoek om nader gebruik van hielprikbloed t.b.v. diagnostiek**

Datum aanvraag:

Als bijlage meeleveren:

- Door ouders/voogd ondertekende toestemmingsverklaring ([format RIVM](#))

#### **1. Kindgegevens**

Naam (voor- en achternaam):

Adres:

Geboortedatum:

Geboorteplaats:

Eventuele setcode:

#### **2. Reden van de aanvraag (bijvoorbeeld i.v.m. mogelijke CMV-infectie)**

#### **3. Hielprikmateriaal versturen aan**

Naam:

Organisatie (afdeling):

Adres:

Email:

Telefoon:

#### **4. Aanvrager**

Naam:

Organisatie (afdeling):

Adres:

Email:

Telefoon:

#### **5. Ik ga akkoord met de 'algemene voorwaarden nader gebruik hielprikmateriaal'**

(Het RIVM kan u geen hielprikmateriaal verstrekken, wanneer u de algemene voorwaarden niet accepteert)

Nee

Ja

**Handtekening aanvrager:**

Naam:

Plaats:

Datum:



## Verzoek tot gebruik van restant hielprikmateriaal t.b.v. nader diagnostisch onderzoek

Dit document bevat praktische informatie voor het indienen van een verzoek tot gebruik van restant hielprikmateriaal ten behoeve van nader diagnostisch onderzoek.

### 1. Inleiding

Een verzoek tot gebruik van restant hielprikmateriaal t.b.v. nader diagnostisch onderzoek zal doorgaans worden gedaan door een behandelend arts. Een verzoek bestaat uit een ingevuld aanvraagformulier en een toestemmingsverklaring van de ouders. De formats die hiervoor gebruikt dienen te worden zijn te downloaden via de website '[nader gebruik hielprikmateriaal](#)'. Het referentielaboratorium RIVM, waar een verzoek binnenkomt, gaat na of schriftelijke toestemming is verkregen van de ouders/verzorgers van het betreffende kind en regelt vervolgens de uitgifte, eventueel via een van de andere screeningslaboratoria. Het screeningslaboratorium houdt hiervan een registratie bij.

Wanneer het verzoek tot opvragen van het hielprikmateriaal binnenkomt bij een regionaal screeningslaboratorium, medisch adviseur of het RIVM-DVP, dan wordt dit verzoek doorgezet naar het referentielaboratorium.

### 2. Procedure

De benodigde gegevens worden door de aanvrager naar het referentielaboratorium RIVM gestuurd. Daarna zijn 3 situaties mogelijk.

Het hielprikmateriaal ligt nog bij een regionaal screeningslaboratorium:

1. De benodigde gegevens worden door het referentielaboratorium RIVM naar het screeningslaboratorium, waar het onderzoek heeft plaatsgevonden, gestuurd.
2. Het screeningslaboratorium stuurt het hielprikmateriaal onder vermelding van de setcode (anoniem) naar het opgegeven adres.
3. Per beveiligde email worden aanvullende gegevens gestuurd naar de ontvanger van het hielprikmateriaal met een cc. naar het referentielaboratorium RIVM en eventueel de aanvrager indien deze niet dezelfde persoon is als de ontvanger.
4. Het screeningslaboratorium registreert dit in NEONAT en rapporteert dit regelmatig (in ieder geval jaarlijks) aan het referentielaboratorium RIVM.

Het hielprikmateriaal ligt bij het referentielaboratorium:

1. Het referentielaboratorium RIVM stuurt het hielprikmateriaal onder vermelding van de setcode (anoniem) naar het opgegeven adres.
2. Per beveiligde email worden aanvullende gegevens gestuurd naar de ontvanger van het hielprikmateriaal en eventueel de aanvrager indien deze niet de dezelfde persoon is.
3. Het referentielaboratorium RIVM registreert de aanvraag.

Het hielprikmateriaal is reeds vernietigd:

Het hielprikmateriaal wordt na 5 jaar vernietigd. Wanneer ouders bezwaar hebben gemaakt tegen het bewaren van het hielprikbloed voor anoniem wetenschappelijk onderzoek, dan is het hielprikbloed na 1 jaar vernietigd. In beide gevallen is er dan geen hielprikmateriaal meer

aanwezig. In dat geval informeert het referentielaboratorium RIVM de aanvrager dat het hielprikmateriaal niet meer aanwezig is.

### **3. Algemene voorwaarden**

Het RIVM stelt voorwaarden aan het nader gebruik van hielprikmateriaal. Deze Algemene Voorwaarden zijn terug te vinden op de website van het RIVM. De behandelend arts dient op het aanvraagformulier akkoord te gaan met de algemene voorwaarden. Zonder akkoord wordt het hielprikmateriaal niet verstrekt.

### **4. Informed consent ouders**

Voor nader gebruik van herleidbaar hielprikmateriaal ten behoeve van diagnostisch onderzoek, dient ouders om toestemming te worden gevraagd. Voor de informed consent wordt u gevraagd gebruik te maken van het toestemmingsformulier ontwikkeld door het RIVM. Deze is te downloaden op de website van het RIVM. Op de website vindt u tevens meer informatie over het informed consent.

### **5. Uitgifte restant hielprikmateriaal**

In Bijlage 1 staat informatie over de wijze waarop het hielprikmateriaal via het referentielaboratorium van het RIVM kan worden verkregen.

Gezien het unieke karakter van hielprikmateriaal, vooral in geval van materiaal van kinderen met (een verdenking op) een, per definitie, zeldzame aandoening, wordt er spaarzaam omgegaan met hielprikmateriaal. Het materiaal is in eerste instantie nodig voor kwaliteitswaarborging van de hielprikscreening. Om deze reden ontvangt de aanvrager bij goedkeuring van de aanvraag voldoende hielprikmateriaal, indien beschikbaar, maar niet meer dan nodig.

## **Bijlage 1: opvragen hielprikmateriaal via het RIVM**

U kunt het hielprikmateriaal per mail opvragen bij het referentie laboratorium RIVM via onderstaande contactgegevens.

T.a.v. Referentielaboratorium hielprikscreening

ovv aanvraag restant hielprikmateriaal

T. +31 (0)646802250

E. [neoscreen@rivm.nl](mailto:neoscreen@rivm.nl) (i.v.m. privacy wetgeving graag beveiligd versturen)

Voor het opvragen van hielprikmateriaal is het volgende nodig:

1. Een volledig ingevuld aanvraagformulier ([zie website](#))
2. Een schriftelijke toestemmingsverklaring van de ouders ([zie website](#))



## Bijlage 2. Vragenlijst ontwikkelingsproblemen

(auteur: dr. H. van Wieringen, kinderarts-erfelijke en aangeboren aandoeningen - St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein)

Geachte ouders / verzorgers,

Uw kind is verwezen naar de polikliniek kindergeneeskunde omdat er (mogelijk) een ontwikkelingsprobleem is.

Uw hebt een afspraak bij dokter .....

Datum

Tijd

Locatie

Wilt u bij het eerste consult alle informatie in uw bezit meenemen over de ontwikkeling van uw kind, én datgene wat u kunt opvragen bij instanties of (vroegere) behandelaars. Denk daarbij aan:

- verwijsbrief;
- groeiboekje;
- schoolrapport of verslag van de leerkracht(en), remedial teacher;
- verslag schooladviesdienst (bijvoorbeeld Reactis);
- verslag kinderfysiotherapeut;
- verslag logopedist;
- verslag psycholoog of orthopedagoog;
- anders.....

Omdat het belangrijk is een goed beeld van uw kind te krijgen is het verzoek om de vragenlijst voor de kinderarts in te vullen, en ook deze mee te nemen.

Bij voorbaat hartelijk dank!

Polikliniek kindergeneeskunde

Naam:

geboorte datum:

## Vragenlijst ontwikkelingsproblemen

### ***Zwangerschap en geboorte***

- 1. Waren er medische problemen tijdens de zwangerschap?**
  - geen
  - verhoogde bloeddruk
  - diabetes (suikerziekte)
  - infectie bij de moeder, namelijk: .....
  - epilepsie bij de moeder
  - groeiachterstand bij het kind
  - anders, namelijk: .....
  
- 2. Gebruikte de moeder medicijnen tijdens de zwangerschap?**
  - geen
  - wel, namelijk: .....
  
- 3. Welke genotsmiddelen gebruikte de moeder tijdens de zwangerschap?**
  - geen
  - tabak roken
  - alcohol
  - cannabis (hasj, wiet)
  - drugs
  
- 4. Is tijdens de zwangerschap echografisch onderzoek gedaan naar de baby?**
  - nee
  - ja, bij 11 tot 13 weken (nekplooiemeting); uitslag: .....
  - ja, bij 20 weken uitgebreid onderzoek (SEO of GEO), uitslag: .....
  - ja, een andere echo bij ..... weken, uitslag: .....
  
- 5. Waar is uw kind geboren?**
  - thuis
  - ziekenhuis (naam, plaats): .....
  
- 6. Hoe lang was de zwangerschapsduur?**

..... weken ..... dagen
  
- 7. Hoe verliep de geboorte?**
  - normale vaginale bevalling
  - met behulp van vacuümpomp / kiwipomp
  - keizersnede, omdat .....
  
- 8. Hoe was de start van uw kind direct na geboorte (kleur, doorademen/ huilen)?**
  - goed
  - minder goed, want .....

9. **Weet u de Apgarscore van uw kind direct na geboorte?**  
..... punten na 1 minuut, ..... punten na 5 minuten

10. **Wat waren bij geboorte:**  
gewicht (gram) .....  
lengte (cm) .....  
schedelomtrek (cm) .....

11. **Waren er aangeboren afwijkingen?**  
 geen  
 wel, namelijk: .....

12. **Is uw kind ziek geweest aansluitend aan de geboorte?**  
 nee  
 ademhalingsproblemen  
 infectie  
 voedingsproblemen  
 geelzucht (hyperbilirubinaemie)  
 anders namelijk: .....

### **Ontwikkeling**

13. **Hoe ging het met uw kind in de eerste weken tot 6 maanden na geboorte?**  
 alles ging goed  
 voedingsproblemen (slecht drinken, veel spugen)  
 slecht groeien  
 te slappe spierspanning  
 ademhalingsproblemen  
 veel huilen  
 slecht slapen  
 infectieziekten, namelijk: .....  
 eczeem  
 moeite met de ontlasting  
 anders, namelijk: .....

14. **Hoe was de uitslag van de gehoorscreening (ALGO-test) in de eerste week na de geboorte?**  
 goed  
 afwijkend

15. **Op welke leeftijd werden de volgende mijlpalen bereikt:**  
 begin lachen ..... weken  
 omrollen van rug naar buik ..... maanden  
 zitten zonder steun ..... maanden  
 lopen zonder steun ..... maanden  
 fietsen zonder zijwielen ..... jaar

**Heeft uw kind therapie voor de motoriek (gehad)?**  
 nee  
 ja

**16. Hoe is de spraak/taal ontwikkeling?**

- normaal
- laat met woordjes en/of zinnen zeggen
- moeilijk verstaanbaar praten
- anders, namelijk: .....

**Heeft uw kind therapie voor de spraak/taal (gehad)?**

- nee
- ja

**17. Is uw kind zindelijk (vanaf wanneer)?**

- zindelijk voor urine overdag ..... jaar
- zindelijk voor ontlasting ..... jaar
- zindelijk voor urine 's nachts ..... jaar

**18. Was er steeds vooruitgang in de ontwikkeling?**

- ja
- nee (sommige dingen in motoriek, spelen of spraak-taal kon hij/zij eerst wel, maar zijn weer verdwenen)

**19. Heeft uw kind aanvallen met trekkingen of bewusteloosheid (gehad)?**

- nee
- ja

**20. Heeft uw kind na leeftijd 6 maanden lichamelijke klachten/ ziekten gehad?**

- alles gaat goed
- makkelijk spugen
- slechte eetlust
- slecht groeien
- te slappe spierspanning
- onhandigheid, moeite nieuwe vaardigheden aan te leren
- benauwdheid, veel hoesten
- infectieziekten, namelijk: .....
- eczeem
- moeite met de ontlasting
- anders, namelijk: .....

**21. Gebruikt uw kind medicijnen?**

- nee
- ja, namelijk: .....

**22. Is uw kind ooit geopereerd?**

- nee
- ja, namelijk: .....

**23. Heeft uw kind gedragsproblemen of psychische problemen?**

- geen
- kieskeurig met eten
- huilt veel, snel verdrietig
- snel boos / driftig
- zichzelf of anderen pijn doen
- slecht inslapen

- slecht doorslapen
- nachtmerries
- kan moeilijk alleen zijn
- speelt graag alleen
- sterke angsten / fantasieën
- maakt veel dezelfde bewegingen (bijvoorbeeld fladderen, schommelen) namelijk: .....
- heeft tics
- wil steeds weer met hetzelfde spelen, namelijk: .....
- kan slecht tegen veranderingen of onverwachte dingen
- luistert slecht
- kijkt je niet goed aan
- kan zich niet concentreren
- vergeet veel
- kan slecht stil blijven zitten
- praat veel
- kan niet op zijn beurt wachten
- heeft vaak ruzie
- wordt gepest
- doet gevaarlijke dingen
- gedraagt zich te jong voor de leeftijd

**Heeft uw kind therapie voor gedrags- of psychische problemen (gehad)?**

- nee
- ja, namelijk: .....

***Familie***

**24. Zijn de vader en moeder (verre) familie van elkaar?**

- nee
- ja

**25. Hoogste opleidingsniveau van:**

moeder: .....

vader: .....

**26. Komen er in het gezin of in de familie van ouders mensen voor met:**

- een ontwikkelingsachterstand / moeilijk leren
- aangeboren afwijkingen, zo ja welke: .....
- epilepsie
- koortsstuipen
- een psychiatrische ziekte
- anders: .....

## Bijlage 3. Implementatieknelpunt en voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek

Implementatieknelpunt is *pre-test-* en *post-test counseling*, welke tijd kost. Met name als deze (in toekomst) verricht gaat worden door andere bekwame medische specialisten dan de klinisch geneticus, is hiervoor onvoldoende tijd tijdens consult.

Huidige kennislacunes bij deze richtlijn zijn:

- prioritering metabool onderzoek en WES;
- aanvullende waarde van MRI cerebrum bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand zonder neurologische afwijkingen bij lichamelijk onderzoek;
- vaststellen ontwikkelingsachterstand bij het jonge kind / op tijd herkennen ontwikkelingsachterstand / delay diagnostiek. Verminderde toegankelijkheid van psychodiagnostisch onderzoek voor kinderen;
- ter bevordering vanttijdige signalering en verwijzing van een (mogelijke) ontwikkelingsachterstand ontbreken gevalideerde signaleringsinstrumenten binnen de jeugdgezondheidszorg/eerstelijnszorg. Daarnaast ontbreken gestandaardiseerde werkwijzes binnen de eerstelijnszorg rond het signaleren en verwijzen van een (mogelijke) ontwikkelingsachterstand;
- patiëntengroep oorzaak onbekend / weinig kennis over beloop en fenotype.

## Bijlage 4. Zoekstrategieën en opbrengst

### Zoekstrategie A

#### ID & practice parameter / (last 5 years)

Query (juni 2017):

*"intellectual disability"[MeSH Terms] OR "Developmental Disabilities"[Mesh] OR "developmental delay"[All Fields] OR "Metabolism, Inborn Errors"[Mesh] OR "Mental Retardation, X-Linked"[Mesh] OR "Fragile X Syndrome"[Mesh] OR "mental retardation"[All Fields]) AND Practice Guideline[ptyp] AND "2007/06/27"[PDat] : "2017/06/23"[PDat]*

**Opbrengst:** N= 139 artikelen. Filter Child 0-18jr N=48. Van 139 artikelen op basis van titel en abstract **12** als relevant geselecteerd. Geëxcludeerd: prenatal screening, newborn screening, specific diseases or conditions, not Eng/FR/GER/SPAN etc

### Zoekstrategie B

#### ID & / guideline (last 5 years)

Query (juni 2017):

*"intellectual disability"[MeSH Terms] OR "Developmental Disabilities"[Mesh] OR "developmental delay"[All Fields] OR "Metabolism, Inborn Errors"[Mesh] OR "Mental Retardation, X-Linked"[Mesh] OR "Fragile X Syndrome"[Mesh] OR "mental retardation"[All Fields]) AND Practice Guideline[ptyp] AND "2007/06/27"[PDat] : "2017/06/23"[PDat]*

**Opbrengst:** N= 1268 artikelen. Filter pat 10yr: N= 757. Filter Child 0-18yr N=310. Van 310 artikelen op basis van titel en abstract **28** als relevant geselecteerd. Geëxcludeerd: prenatal screening, newborn screening, specific diseases or conditions, not Eng/FR/GER/SPAN etc

Zoekactie A en zoekactie B leverden gecombineerd 35 relevante artikelen op

### Zoekstrategie C

#### Onderzoek naar richtlijnen in Databestanden met richtlijnen

Verschillende bekende databestanden met collecties van meestal nationale, soms internationale richtlijnen werden doorzocht met de zoektermen "intellectual disability", "mental retardation" en "developmental delay".

#### **Opbrengst:**

a) National guideline clearinghouse (usa)

2 richtlijnen betreffende diagnostiek bij autisme (vooral kinderpsychiatrische diagnostiek)

*NGC:008749*

*2011 SEP (REAFFIRMED 2013 APR)*

*AUTISM. RECOGNITION, REFERRAL AND DIAGNOSIS OF CHILDREN AND YOUNG PEOPLE ON THE AUTISM SPECTRUM.*

*NGC:010010*

*2013 AUG*

*AUTISM. THE MANAGEMENT AND SUPPORT OF CHILDREN AND YOUNG PEOPLE ON THE AUTISM SPECTRUM.*

b) SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

*SIGN 145 Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. (2016)*

De gedetailleerde aanbevelingen betreffende etiologische diagnostiek verwijzen naar Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. Genet Med 2013;15(5):399-407.

- c) NICE (National Institute for Health and Care Excellence)  
(CG128)Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis (2011). Deze richtlijn werd in 2015 geamendeerd met de volgende "do not do" aanbeveling:  
*"Do not routinely perform any medical investigations as part of an autism diagnostic assessment, but consider the following in individual circumstances and based on physical examination, clinical judgment and the child or young person s profile: -genetic tests, as recommended by your regional genetics centre, if there are specific dysmorphic features, congenital anomalies and/or evidence of intellectual disability -electroencephalography if there is suspicion of epilepsy."*
- d) Australian Clinical Practice guidelines  
Geen richtlijn beschikbaar voor *intellectual disability / mental retardation / developmental delay*.
- e) Canadian Clinical Practice guidelines  
Geen richtlijn beschikbaar voor *intellectual disability / mental retardation / developmental delay*. Er is wel een richtlijn voor de *primary care setting*.

#### Zoekstrategie D

ID and synonyms / diagnostic yield / Human / Last 5 years

Query: (juni 2017)

*("intellectual disability"[MeSH Terms] OR "Developmental Disabilities"[Mesh] OR "Metabolism, Inborn Errors"[Mesh] OR "Mental Retardation, X-Linked"[Mesh] OR "Fragile X Syndrome"[Mesh] OR "mental retardation") AND diagnostic yield Filters: published in the last 5 years; Humans*

**Opbrengst:** 122 artikelen. Op basis van titel en abstract 53 relevant.

#### Zoekstrategie E

ID and synonyms / evaluation

Query (juni 2017):

*("intellectual disability"[MeSH Terms] OR "Developmental Disabilities"[Mesh] OR "Metabolism, Inborn Errors"[Mesh] OR "Mental Retardation, X-Linked"[Mesh] OR "Fragile X Syndrome"[Mesh] OR "mental retardation") AND evaluation Filters: published in the last 5 years; Humans*

**Opbrengst:** 2885 artikelen, Filter: Child 0-18: 1608 artikelen. 32 artikelen ook in zoekactie D. Hiervan 24 als relevant geselecteerd.

Geexludeerd: prenatal screening, newborn screening, specific diseases or conditions, not Eng/FR/GER/SPAN etc.

#### Zoekstrategie F

ID / next generation / WES / WGS / genetic diagnostic

Query (juni 2017):

*("intellectual disability"[MeSH Terms] OR "Developmental Disabilities"[Mesh] OR "Metabolism, Inborn Errors"[Mesh] OR "Mental Retardation, X-Linked"[Mesh] OR "Fragile X Syndrome"[Mesh] OR "mental retardation") AND ("exome sequencing" OR "genome sequencing" OR "next generation sequencing" OR "whole exome" OR "whole genome" OR "High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh] OR "genetic diagnostic")*

**Opbrengst:** 745 artikelen, 48 in core clinical journals, waarvan 8 relevant.



## Zoekstrategie G

### ID / MRI / yield

Query (juni 2017):

*("intellectual disability"[MeSH Terms] OR "Developmental Disabilities"[Mesh] OR "Metabolism, Inborn Errors"[Mesh] OR "Mental Retardation, X-Linked"[Mesh] OR "Fragile X Syndrome"[Mesh] OR "mental retardation"[All Fields]) AND "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) AND ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) AND yield[All Fields] (no filters)*

**Opbrengst:** 25 artikelen waarvan 13 relevant.

## Literatuur

### Zoekstrategie A en B gecombineerd, ID & practice parameters / guidelines (past 10 years)

1. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2009;73(11):887-97. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b783f7. PubMed PMID: 19752457; PubMed Central PMCID: PMC2744281.
2. Baquero-Artigao F. Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(6):535-47. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.07.029. Epub 2009 Oct 7. Spanish. PubMed PMID: 19815469.
3. Blank R. European Academy of Childhood Disability (EACD): Recommendations on the definition, diagnosis and intervention of developmental coordination disorder (pocket version). German-Swiss interdisciplinary clinical practice guideline S3-standard according to the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Pocket version. Definition, diagnosis, assessment, and intervention of developmental coordination disorder (DCD). *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(11):e1-7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04175.x. Epub 2012 Feb 9. PubMed PMID: 22320659.
4. Campistol J. [Guidelines for detection of inborn errors of metabolism based on clinical exam, analytical studies and neuroimaging techniques]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(Suppl 1):55-62. Spanish. PubMed PMID: 24072052.
5. Duker AL, Teed LN, Thomas RL, et al. The cost and yield of evaluations for developmental delay/mental retardation. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(10):798-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03087.x. PubMed PMID:18834396.
6. García-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(5):597-608. doi: 10.1007/s10545-009-0922-5. Epub 2009 Aug 14. Review. PubMed PMID: 19685154.
7. Glascoe FP, Robertshaw NS. New AAP policy on detecting and addressing developmental and behavioral problems. *J Pediatr Health Care*. 2007;21(6):407-12. PubMed PMID: 17980810.
8. Goh YI, Chudley AE, Clarren SK, et al. Development of Canadian screening tools for fetal alcohol spectrum disorder. *Can J Clin Pharmacol*. 2008;15(2):e344-66. Epub 2008 Sep 5. PubMed PMID: 18840921.
9. Guerrero AD, Garro N, Chang JT, et al. An update on assessing development in the pediatric office: has anything changed after two policy statements? *Acad Pediatr*. 2010;10(6):400-4. doi: 10.1016/j.acap.2010.08.008. PubMed PMID: 21075321.
10. Jeste SS. Neurodevelopmental behavioral and cognitive disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):690-714. doi: 10.1212/01.CON.0000466661.89908.3c. Review. PubMed PMID: 26039849.
11. Jung HY, Ko TS, Kim HD, et al. Guideline for brain lesion. *J Korean Med Sci*. 2009;24 Suppl 2:S323-9. doi: 10.3346/jkms.2009.24.S2.S323. Epub 2009 May 31. PubMed PMID: 19503690; PubMed Central PMCID: PMC2690078.
12. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Nov;52(11):2133-8. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x. Epub 2011 Sep 28. PubMed PMID: 21955156.
13. Lehner DC, Sadler LS. Toddler Developmental Delays After Extensive Hospitalization: Primary Care Practitioner Guidelines. *Pediatr Nurs*. 2015;41(5):236-42. Review. PubMed PMID: 26665423.

14. Marino BS. New concepts in predicting, evaluating, and managing neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(5):574-84. doi: 10.1097/MOP.0b013e328365342e. Review. PubMed PMID: 23995435.
15. Marks KP, Page Glascoe F, Macias MM. Enhancing the algorithm for developmental-behavioral surveillance and screening in children 0 to 5 years. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(9):853-68. doi: 10.1177/0009922811406263. Epub 2011 May 3. Review. PubMed PMID: 21540278.
16. McGrew SG, Peters BR, Crittendon JA, et al. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *J Autism Dev Disord.* 2012;42(8):1582-91. doi:10.1007/s10803-011-1398-3. PubMed PMID: 22089167.
17. Milá M, Ramos F, Tejada MI. Clinical guideline of gene *FMR1*-associated diseases: fragile X syndrome, primary ovarian insufficiency and tremor-ataxia syndrome. *Med Clin (Barc).* 2014;142(5):219-25. doi:10.1016/j.medcli.2013.05.025. Epub 2013 Jul 25. Spanish. PubMed PMID: 23891128.
18. Moran JA, Rafii MS, Keller SM, et al. The National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices consensus recommendations for the evaluation and management of dementia in adults with intellectual disabilities. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):831-40. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.04.024. Epub 2013 Jul 10. PubMed PMID: 23849993.
19. Noritz GH, Murphy NA, et al. Motor delays: early identification and evaluation. *Pediatrics.* 2013 Jun;131(6):e2016-27. doi: 10.1542/peds.2013-1056. Epub 2013 May 27. Erratum in: *Pediatrics.* 2017. PubMed PMID: 23713113.
20. O'Byrne JJ, Lynch SA, Treacy EP, et al. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations. *Ir J Med Sci.* 2016;185(1):241-8. doi:10.1007/s11845-015-1284-7. Epub 2015 Apr 21. Review. PubMed PMID: 25894277.
21. Paciorkowski AR, Fang M. Chromosomal microarray interpretation: what is a child neurologist to do? *Pediatr Neurol.* 2009;41(6):391-8. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.003. Review. PubMed PMID: 19931159.
22. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(2):351-65. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.005. PubMed PMID: 23481105.
23. Roesser J. Diagnostic yield of genetic testing in children diagnosed with autism spectrum disorders at a regional referral center. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(9):834-43. doi: 10.1177/0009922811406261. Epub 2011 Apr 27. Review. PubMed PMID: 21525079.
24. Salvador-Carulla L, García-Gutiérrez JC, Ruiz Gutiérrez-Colosía M, et al. Borderline intellectual functioning: consensus and good practice guidelines. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013;6(3):109-20. doi: 10.1016/j.rpsm.2012.12.001. Epub 2013 Feb 4. English, Spanish. PubMed PMID: 23384877.
25. Scholte FA; European Association of Intellectual Disability Medicine. European Manifesto: basic standards of healthcare for people with intellectual disabilities. *Salud Publica Mex.* 2008;50 Suppl 2:s273-6. PubMed PMID: 18470356.
26. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, et al. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(5):631-41. Epub 2007 Aug 10. Review. PubMed PMID: 17694356.
27. Senturias Y, Asamoah A. Fetal alcohol spectrum disorders: guidance for recognition, diagnosis, differential diagnosis and referral. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014;44(4):88-95. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.12.008. Review. PubMed PMID: 24810411.
28. Silver J, Dicker S. Mental health assessment of infants in foster care. *Child Welfare.* 2007;86(5):35-55. PubMed PMID: 18422047.
29. Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Autism Spectrum Disorder in Young Children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;315(7):691-6. doi:10.1001/jama.2016.0018. PubMed PMID: 26881372.
30. Stockler-Ipsiroglu S, Van Karnebeek C, Longo N, et al. Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. *Mol Genet Metab.* 2014;111(1):16-25. doi:10.1016/j.ymgme.2013.10.018. Epub 2013 Nov 7. PubMed PMID: 24268530.
31. Thomas SA, Cotton W, Pan X, et al. Comparison of systematic developmental surveillance with standardized developmental screening in primary care. *Clin Pediatr (Phila).* 2012;51(2):154-9. doi: 10.1177/0009922811420711. Epub 2011 Sep 27. PubMed PMID: 21954303.

32. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Parkin P, et al. Recommendations on screening for developmental delay. *CMAJ*. 2016;188(8):579-87. doi: 10.1503/cmaj.151437. Epub 2016 Mar 29. Review. PubMed PMID: 27026672; PubMed Central PMCID: PMC4868607.
33. Vermeesch JR, Fiegler H, De Leeuw N, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(11):1105-14. Epub 2007 Jul 18. Review. PubMed PMID: 17637806.
34. Von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):732-41. doi: 10.1111/dmnc.12425. Epub 2014 Mar 12. Review. PubMed PMID: 24617602.
35. Williams AA, Cormack CL, Chike-Harris K, et al. Pediatric developmental screenings: a primary care approach. *Nurse Pract*. 2015;40(4):34-9. doi: 10.1097/01.NPR.0000461949.15668.ee. Review. PubMed PMID: 25774813.

#### *Zoekstrategie D en E gecombineerd, ID / diagnostic yield / evaluation / Human (past 5 years)*

1. Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska B, et al. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. *Dev Period Med*. 2014;18(3):307-17. PubMed PMID: 25182394.
2. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, et al. "Confirmation of Chromosomal Microarray as a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Delay, Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorders and Dysmorphic Features." *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(6):589-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.04.010>.
3. Boggula VR, Shukla A, Danda S, et al. Clinical utility of multiplex ligation-dependent probe amplification technique in identification of aetiology of unexplained mental retardation: a study in 203 Indian patients. *Indian J Med Res*. 2014;139(1):66-75. PubMed PMID: 24604040; PubMed Central PMCID: PMC3994742.
4. Byeon JH, Shin E, Kim GH, et al. "Application of Array-Based Comparative Genomic Hybridization to Pediatric Neurologic Diseases." *Yonsei Med J*. 2014;55(1):30-6. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2014.55.1.30>.
5. Campistol J, Díez-Juan M, Callejón L, et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(8):842-7. doi: 10.1111/dmnc.13114. Epub 2016 Mar 31. PubMed PMID: 27038397.
6. Coulter M.E, Miller DT, Harris DJ, et al. "Chromosomal Microarray Testing Influences Medical Management." *Genet Med*. 2011;13(9):770-6. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821dd54a>.
7. De Ligt J, Willemsen MH, Van Bon BW, et al. "Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability." *N Engl J Med*. 2012;367(20):1921-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206524>.
8. Fisher B, Dezort C, Nordli DR, et al. Routine developmental and autism screening in an epilepsy care setting. *Epilepsy Behav*. 2012;24(4):488-92. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.06.006. Epub 2012 Jul 10. PubMed PMID: 22789633.
9. Flore LA, Milunsky JM. "Updates in the Genetic Evaluation of the Child with Global Developmental Delay or Intellectual Disability." *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(4):173-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2012.09.004>.
10. Geddes GC, Butterly M, Sajan I. FISH for 22q11.2 deletion not cost-effective for infants with congenital heart disease with microarray. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(3):531-6. doi: 10.1007/s00246-014-1045-9. Epub 2014 Oct 11. PubMed PMID:25304247.
11. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, et al. "Genome Sequencing Identifies Major Causes of Severe Intellectual Disability." *Nature*. 2014;511(7509):344-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13394>.
12. Gropman AL, Batshaw ML. "Epigenetics, Copy Number Variation, and Other Molecular Mechanisms Underlying Neurodevelopmental Disabilities: New Insights and Diagnostic Approaches." *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31(7):582-91. <http://dx.doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181ee384e>.
13. Haliloglu G, Vezir E, Baydar L, et al. "When Do We Need to Perform a Diagnostic Lumbar Puncture for Neurometabolic Diseases? Positive Yield and Retrospective Analysis from a Tertiary Center." *Turk J Pediatr*. 2012;54(1):52-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397043>.
14. Hallam S, Nelson H, Greger V, et al. Validation for clinical use of, and initial clinical experience with, a novel approach to population-based carrier screening using high-throughput, next-generation DNA sequencing. *J Mol Diagn*. 2014;16(2):180-9. doi:10.1016/j.jmoldx.2013.10.006. Epub 2013 Dec 27. PubMed PMID: 24374108.

15. Ho KS, Wassman ER, Baxter AL, et al. Chromosomal Microarray Analysis of Consecutive Individuals with Autism Spectrum Disorders Using an Ultra-High Resolution Chromosomal Microarray Optimized for Neurodevelopmental Disorders. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12). pii: E2070. PubMed PMID: 27941670.
16. Hochstenbach R, Buizer-Voskamp JE, Vorstman JA, et al. "Genome Arrays for the Detection of Copy Number Variations in Idiopathic Mental Retardation, Idiopathic Generalized Epilepsy and Neuropsychiatric Disorders: Lessons for Diagnostic Workflow and Research." *Cytogenet Genome Res.* 2011;135(3-4):174-202. <http://dx.doi.org/10.1159/000332928>.
17. Jain S, Chowdhury V, Juneja M, et al. "Intellectual Disability in Indian Children: Experience with a Stratified Approach for Etiological Diagnosis." *Indian Pediatr.* 2013;50(12):1125-30.
18. Jauhari P, Boggula R, Bhave A, et al. "Aetiology of Intellectual Disability in Paediatric Outpatients in Northern India." *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(2):167-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03823.x>.
19. Jehee FS, Takamori JT, Medeiros PF, et al. "Using a Combination of Mlpa Kits to Detect Chromosomal Imbalances in Patients with Multiple Congenital Anomalies and Mental Retardation Is a Valuable Choice for Developing Countries." *Eur J Med Genet.* 2011;54(4):e425-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.03.007>.
20. Jimenez-Gomez A, Standridge SM. A refined approach to evaluating global developmental delay for the international medical community. *Pediatr Neurol.* 2014;51(2):198-206. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.018. Epub 2014 Jan 2. Review. PubMed PMID: 25079568.
21. Jobson L, Stanbury A, Langdon PE. The Self- and Other-Deception Questionnaires-Intellectual Disabilities (SDQ-ID and ODQ-ID): component analysis and reliability. *Res Dev Disabil.* 2013;34(10):3576-82. doi: 10.1016/j.ridd.2013.07.004. Epub 2013 Aug 22. PubMed PMID: 23962604.
22. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, et al. "American College of Medical Genetics Recommendations for the Design and Performance Expectations for Clinical Genomic Copy Number Microarrays Intended for Use in the Postnatal Setting for Detection of Constitutional Abnormalities." *Genet Med.* 2011;13(7):676-9. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e31822272ac>.
23. Kiing JS, Low PS, Chan YH, et al. "Interpreting Parents' Concerns About Their Children's Development with the Parents Evaluation of Developmental Status: Culture Matters." *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33(2):179-83. <http://dx.doi.org/10.1097/DBP.0b013e31823f686e>.
24. Lanovaz MJ, Argumedes M, Roy D, et al. Using ABC narrative recording to identify the function of problem behavior: a pilot study. *Res Dev Disabil.* 2013;34(9):2734-42. doi: 10.1016/j.ridd.2013.05.038. Epub 2013. PubMed PMID: 23787117.
25. Marshall CR, Scherer SW. "Detection and Characterization of Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorder." *Methods Mol Biol.* 2012;838:115-35. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-507-7\\_5](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-507-7_5).
26. McGrew SG, Peters BR, Crittendon JA, et al. "Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis in an Autism Primary Care Practice: Which Guidelines to Implement?" *J Autism Dev Disord.* 2012;42(8):1582-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-011-1398-3>.
27. Miller MJ, Kennedy AD, Eckhart AD, et al. Untargeted metabolomic analysis for the clinical screening of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1029-39. doi: 10.1007/s10545-015-9843-7. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(5):757. *J Inherit Metab Dis.* 2016 Sep;39(5):757. PubMed PMID: 25875217; PubMed Central PMCID: PMC4626538.
28. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, et al. "Evidence Report: Genetic and Metabolic Testing on Children 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.* 2011;77(17):1629-35. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182345896>.
29. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. "Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies." *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>.
30. Palmer E, Speirs H, Taylor PJ, et al. "Changing Interpretation of Chromosomal Microarray over Time in a Community Cohort with Intellectual Disability." *Am J Med Genet A.* 2014;164a(2):377-85. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36279>.
31. Pfundt R, Veltman JA. "Structural Genomic Variation in Intellectual Disability." *Methods Mol Biol.* 2012;838:77-95. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-507-7\\_3](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-507-7_3).
32. Ream MA, Mikati MA. Clinical utility of genetic testing in pediatric drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav.* 2014;37:241-8. doi:10.1016/j.yebeh.2014.06.018. Epub 2014 Aug 9. PubMed PMID: 25108116.

33. Rodriguez-Reventa L, Vallespin E, Madrigal I, et al. "A Parallel Study of Different Array-Cgh Platforms in a Set of Spanish Patients with Developmental Delay and Intellectual Disability." *Gene*. 2013;521(1):82-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.02.043>.
34. Roesser J. "Diagnostic Yield of Genetic Testing in Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorders at a Regional Referral Center." *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(9):834-43. <http://dx.doi.org/10.1177/0009922811406261>.
35. Sharma P, Gupta N, Chowdhury MR, et al. Application of chromosomal microarrays in the evaluation of intellectual disability/global developmental delay patients - A study from a tertiary care genetic centre in India. *Gene*. 2016;590(1):109-19. doi:10.1016/j.gene.2016.06.020. Epub 2016 Jun 9. PubMed PMID: 27291820.
36. Silove N, Collins F, Ellaway C. "Update on the Investigation of Children with Delayed Development." *J Paediatr Child Health*. 2013;49(7):519-25. <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.12176>.
37. Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, et al. "Clinical Whole Exome Sequencing in Child Neurology Practice." *Ann Neurol*. 2014;76(4):473-83. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24251>.
38. Thomaidis L, Zantopoulos GZ, Fouzas S, et al. "Predictors of Severity and Outcome of Global Developmental Delay without Definitive Etiologic Yield: A Prospective Observational Study." *BMC Pediatr*. 2014;14:40. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-14-40>.
39. Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci Transl Med*. 2014;6(265):265ra168. doi:10.1126/scitranslmed.3010076. PubMed PMID: 25473036; PubMed Central PMCID: PMC4286868.
40. Stobbe G, Liu Y, Wu R, et al. Diagnostic yield of array comparative genomic hybridization in adults with autism spectrum disorders. *Genet Med*. 2014;16(1):70-7. doi: 10.1038/gim.2013.78. Epub 2013 Jun 13. PubMed PMID: 23765050.
41. Thevenon J, Duffourd Y, Masurel-Paulet A, et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clin Genet*. 2016;89(6):700-7. doi: 10.1111/cge.12732. Epub 2016 Apr 26. PubMed PMID: 26757139.
42. Tikaria A, Kabra M, Gupta N, et al. "Aetiology of Global Developmental Delay in Young Children: Experience from a Tertiary Care Centre in India." *Natl Med J India*. 2010;23(6):324-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561041>.
43. Tirosh E, Jaffe M. "Global Developmental Delay and Mental Retardation--a Pediatric Perspective." *Dev Disabil Res Rev*. 2011;17(2):85-92. <http://dx.doi.org/10.1002/ddrr.1103>.
44. Trakadis Y, Shevell M. "Microarray as a First Genetic Test in Global Developmental Delay: A Cost-Effectiveness Analysis." *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(11):994-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04080.x>.
45. Utine GE, Haliloglu G, Volkan-Salanci B, et al. "Etiological Yield of Snp Microarrays in Idiopathic Intellectual Disability." *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(3):327-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.01.004>.
46. Van Karnebeek C, Murphy T, Giannasi W, et al. Diagnostic value of a multidisciplinary clinic for intellectual disability. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(3):333-45. PubMed PMID:24718818.
47. Van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, et al. "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;111(4):428-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.01.011>.
48. Van Karnebeek CD Stockler S. "Treatable Inborn Errors of Metabolism Causing Intellectual Disability: A Systematic Literature Review." *Mol Genet Metab*. 2012;105(3):368-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.11.191>.
49. Wallace RA. Genetic testing of aetiology of intellectual disability in a dedicated physical healthcare outpatient clinic for adults with intellectual disability. *Intern Med J*. 2016;46(2):177-85. doi: 10.1111/imj.12946. PubMed PMID: 26573992.
50. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175-84. doi: 10.1056/NEJMoa1203382. PubMed PMID: 23215555.
51. Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet*. 2015;385(9975):1305-14. doi:10.1016/S0140-6736(14)61705-0. Epub 2014 Dec 17. PubMed PMID: 25529582.
52. Wincent J, Anderlid BM, Lagerberg M, et al. "High-Resolution Molecular Karyotyping in Patients with Developmental Delay and/or Multiple Congenital Anomalies in a Clinical Setting." *Clin Genet*. 2011;79(2):147-57. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01442.x>.

53. Zarate YA, Dwivedi A, Bartel FO, et al. "Clinical Utility of the X-Chromosome Array." *Am J Med Genet A*. 2013;161a(1):120-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35698>.

#### *Zoekstrategie F, ID / next generation / WES / WGS / genetic diagnostic (relevante selectie)*

1. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*. 2014;370(9):799-808. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1311037#t=article> (Orig Onderz).
2. De Ligt J, Willemsen MH, Van Bon BW, et al. "Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability." *N Engl J Med*. 2012;367(20):1921-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206524>. (Orig Onderz).
3. Landau YE, Lichter-Konecki U, Levy HL. Genomics in newborn screening. *J Pediatr*. 2014;164(1):14-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.028> (Review).
4. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al. "Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders." *Jama*. 2014;312(18):1880-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.14604>. (Orig Onderz).
5. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. "Genomics, Intellectual Disability, and Autism." *N Engl J Med*. 2012;366(8):733-43. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1114194>. (Review).
6. Mefford HC. Diagnostic exome sequencing--are we there yet? *N Engl J Med*. 2012;367(20):1951-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1211659> (Comment) Moeschler, J. B., M. Shevell, and Genetics Committee on. "Comprehensive Evaluation of the Child with Intellectual Disability or Global Developmental Delays." *Pediatrics* 134, no. 3 (Sep 2014): e903-18. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1839>. (Richtlijn/consensus).
7. Rauch A, Wiczorek D, Graf E, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*. 2012;380(9854):1674-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61480-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61480-9) (Orig Onderz).

#### *Zoekstrategie G, ID / MRI / yield*

1. Battaglia A, Carey JC. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(1):3-7. PubMed PMID: 16419094.
2. Bouhadiba Z, Dacher J, Monroc M, et al. [MRI of the brain in the evaluation of children with developmental delay]. *J Radiol*. 2000;81(8):870-3. French. PubMed PMID: 10916004.
3. Bradinova I, Shopova S, Simeonov E. Mental retardation in childhood: clinical and diagnostic profile in 100 children. *Genet Couns*. 2005;16(3):239-48. Review. PubMed PMID: 16259321.
4. Codreanu I, Yang J, Zhuang H. Brain single-photon emission computed tomography in fetal alcohol syndrome: a case report and study implications. *J Child Neurol*. 2012;27(12):1580-4. doi: 10.1177/0883073811435828. Epub 2012 Feb 28. PubMed PMID: 22378656.
5. Decobrt F, Grabar S, Merzoug V, et al. Unexplained mental retardation: is brain MRI useful? *Pediatr Radiol*. 2005;35(6):587-96. Epub 2005 Mar 1. PubMed PMID: 15739114.
6. Des Portes V, Livet MO, Vallée L, et al. [A practical diagnostic approach to mental deficiency in 2002]. *Arch Pediatr*. 2002;9(7):709-25. Review. French. PubMed PMID: 12162161.
7. Engbers HM, Nievelstein RA, Gooskens RH, et al. The clinical utility of MRI in patients with neurodevelopmental disorders of unknown origin. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):815-22. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02927.x. Epub 2010 Jan 25. PubMed PMID: 20113335.
8. Foerster BR, Ksar J, Petrou M, et al. Value of gadolinium in brain MRI examinations for developmental delay. *Pediatr Neurol*. 2006;35(2):126-30. PubMed PMID: 16876010.
9. Kosinovsky B, Hermon S, Yoran-Hegesh R, et al. The yield of laboratory investigations in children with infantile autism. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005;112(4):587-96. Epub 2004 Oct 22. PubMed PMID:15503196.
10. Pandey A, Phadke SR, Gupta N, et al. Neuroimaging in mental retardation. *Indian J Pediatr*. 2004;71(3):203-9. PubMed PMID: 15080405.
11. Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(2):99-108. doi: 10.1016/j.siny.2010.11.002. Epub 2010 Dec 4. Review. PubMed PMID: 21131247.
12. Shahdadpuri R, Lambert D, Lynch SA. Diagnostic outcome following routine genetics clinic referral for the assessment of global developmental delay. *Ir Med J*. 2009;102(5):146-8. PubMed PMID: 19623810.
13. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. 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;60(3):367-80.  
PubMed PMID: 12578916.