

KEYPOINTS IN INVESTIGATING THE CHILD WITH GLOBAL DEVELOPMENTAL DELAY AND INTELLECTUAL DISABILITY

Diana Barca^{1,2}, Nina Butoianu^{1,2}, Oana Tarta-Arsene^{1,2},
Magdalena Budisteanu^{1,3,4}, Sanda Magureanu^{1,2}, Dana Craiu^{1,2}

¹ „Prof. Dr. Alexandru Obregia“ Clinical Psychiatry Hospital, Bucharest

² „Carol Davila“, University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

³ „Victor Babes“ National Institute of Research and Development in the Field of
Pathology and Biomedical Sciences, Bucharest

⁴ „Titu Maiorescu” University, Bucharest

ABSTRACT

Objective. This paper highlights the main lines of etiological investigation of global developmental delay (GDD), mental retardation (MR) or intellectual disability (ID) and their specific order. GDD and MR/ID are chronic entities with onset during the developmental period, affecting personal, social, academic, occupational functions. Elucidating the etiology is important for establishing the management, for assessing the outcome, the recurrence risk, potential opportunities for prevention and for decreasing the psycho-emotional impact on families.

Material and method. Relevant literature was reviewed, currently being published recommendations for the diagnostic approach of children with GDD/MR, starting with a thorough history, a thorough clinical examination, then formulating a suspected etiology and including genetic, metabolic, neuroimaging testing.

Results and conclusions. Advances in genetics have changed the approach of children with unexplained GDD, increasing the rate of pathogenic chromosomal abnormalities identification. Comparative genomic hybridization is recommended as first-line investigation, with karyotyping as complementary. Sequencing allows the study of many genes involved in GDD and genetic consultation prioritizes the investigations. The identification of the etiologic diagnosis offers the possibility of establishing anticipatory, individualized management plans, in order to limit the complications and associated comorbidities, thereby improving the quality of life.

Keywords: developmental delay, mental retardation, cytogenetic, metabolic

INTRODUCTION

The child with intellectual disability requires permanent support from family, clinicians and educational personnel in order to attain developmental milestones corresponding to their age. The optimal approach of these children begins with establishing a correct etiologic diagnosis, thus enabling an individualized treatment plan, an anticipative tracking of possible complications and prognosis assessment that will facilitate family access to support groups, research studies and appropriate educational systems. This allows assessing the recurrence risk and even prenatal diagnosis in some cases.

Most importantly, it helps parents to regain a sense of control and thus psycho-emotional balance, predictability over their family life, reducing their anxiety (1).

Global developmental delay (GDD) and mental retardation (intellectual disability, ID) represent an important part of developmental disabilities, chronic entities that start early during child development, typically before school age and are characterized by dysfunction of personal, self service, social, academic or occupational abilities (2).

Global development delay (GDD) is a significant delay (*significant* referring to lower than two or more than two standard deviations below the ref-

Corresponding author:

Diana Barca, "Carol Davila", University of Medicine and Pharmacy, 37 Dionisie Lupu Street, Bucharest

E-mail: diana_barca@yahoo.com

erence norms for age) in at least two of the following domains of development: gross/fine motor, speech/language, cognition, social/personal behavior and activities of daily living (3). The term is used for children younger than 5 years, when clinical severity can not be assessed adequately, child development being a dynamic process, some mild forms of GDD recovering afterwards. For children over 5 years the term intellectual disability (ID) (4,5) is used and the application of intelligence tests is possible with results below 2 standard deviations for age, defined as an intelligence quotient (IQ) below 70 (2).

GDD prevalence is estimated to 1-3% in children under 5 years of age (4,6) correlating with the ID reported at about the same value 2%. (7)

ETIOLOGY

Various studies have attempted defining the etiology of GDD, covering a wide spectrum of acquired or genetic disorders, but remaining unknown up to a significant percentage – 20-62% (8). In an attempt to classify the main causes of GDD, these were described as: prenatal intrinsic (genetic/metabolic disorders, malformations of the central nervous system) and extrinsic (toxins/teratogenic agents, infections), perinatal causes (asphyxia, prematurity, neonatal complications) and postnatal (postnatal infections, toxic and psychosocial causes) (9).

Etiologic diagnosis has as its starting point a thorough history, a meticulous clinical neurological and dysmorphological examination and an analysis of behavioral phenotypes based on which clinical investigations will be carefully scheduled. One third of the etiological diagnosis are obtained just after history and clinical examinations (10).

HISTORY AND CLINICAL EXAMINATION

Family history regarding cognitive deficits, psychiatric disorders, malformations, epilepsy (11) occupies an important place in the diagnostic algorithm of a child with GDD. A family tree that includes at least 3 generations, allows the identification of other affected members with intellectual disabilities and reveals the mode of transmission – X-linked in cases where there are multiple males with mental retardation on the maternal side and autosomal recessive particularly in cases of consanguinity. Parents' age can raise the suspicion of chromosomal abnormalities (advanced age of the mother). Data on possible miscarriages must be

obtained (possibly caused by unbalanced translocations or chromosome rearrangements), also about newborn deaths and cases of sudden death, and in case of multiple affected children of the same family the suspicion of toxic etiology will be investigated (maternal consumption of alcohol, exposure to teratogenic or toxic agents in the environment, such as lead) or metabolic (phenylketonuria, mitochondrial or peroxisome disease etc.) (11).

Personal history will contain information on birth (possible complications, birth weight, Apgar scores, postnatal adaptation), followed by evaluation of the moment and pattern of acquired milestones (head control, sitting position, walking independently, object-tracking, prehension, language, etc). It will be insisted on and noted the age at which the developmental delay was noticed, possible evidence of decline, the child's social insertion, aspects of behavior, including feeding and sleep patterns should be evaluated and also associated pathologies (eg epilepsy).

Clinical examination, essential in the elaborating of the investigations for children with GDD/ID must be carefully planned, with an emphasis on growth parameters – head circumference, height, weight, and cutaneous stigmata that might suggest a neurocutaneous disorder (*café au lait spots* – in neurofibromatosis, achromic spots – in tuberous sclerosis) and possible dysmorphic traits – constitutional particularities, the degree of similarity with family, associated congenital anomalies. Development in the field of dysmorphology improved describing phenotypes, bringing consistency and precision in communicating with those involved in genetic research, increasing the recognition rate with a decrease in diagnostic time, especially for the main microdeletion syndromes (del) – cri-du-chat (del chromosome 5), Williams syndrome (del chromosome 7), Angelman and Prader-Willi syndromes (del on chromosome 15), etc., cases in which the diagnosis suspicion points toward the specific testing. ID associated with these disorders is considered syndromic, unlike those of unknown etiology, without associated abnormalities or dysmorphism, which are considered non-syndromic.

Clinical evaluation will note any associated organomegaly (storage disease) or systemic disease (cardiomyopathy, liver disease, etc.) and will be completed by the neurological examination in order to reveal neurological signs and sensory impairment (visual disturbances, hypoacusis, deafness).



A



B

FIGURE 1. Intellectual Disability/Syndromic Mental Retardation – From the cases of Pediatric Neurology Department of „Alexandru Obregia“ Psychiatric Hospital, Bucharest. **A. Williams Syndrome** – classic phenotype: full cheeks, periorbital edema, wide mouth, protruding lower lip, small chin; **B. Angelman Syndrome** – classic phenotype: blonde hair, blue, deeply set eyes, mediotfacial hypoplasia, wide mouth, often smiling.

INVESTIGATIONS

1. Genetic Testing

Cytogenetics – classical and molecular techniques

In the context of technological development and advances in the field of genetics, the classical cytogenetic methods, **karyotyping** techniques, remain limited indications in GDD, although their importance can not be denied, with an average frequency of reported chromosomal abnormalities of 10% (12). High resolution karyotyping with G banding, which was the first line of investigation in GDD up to 2010, particularly if associated with facial dysmorphism and multiple congenital anomalies, has since lost diagnostic value and is currently indicated for patients with clinically identifiable chromosomal syndromes (Down, Turner, Edwards, etc.), with family history of chromosomal rearrangements, in case of infertility or multiple miscarriages. (13)

If a microdeletion/microduplication syndrome is suspected, **FISH** (fluorescent in situ hybridization), a technique of molecular cytogenetics, can be used as an initial test to confirm the diagnosis, this detecting, by binding to specific chromosomal regions, mainly deletions on chromosome telomeres, the second cause of GDD/ID after Down syndrome (14).

on), a technique of molecular cytogenetics, can be used as an initial test to confirm the diagnosis, this detecting, by binding to specific chromosomal regions, mainly deletions on chromosome telomeres, the second cause of GDD/ID after Down syndrome (14).

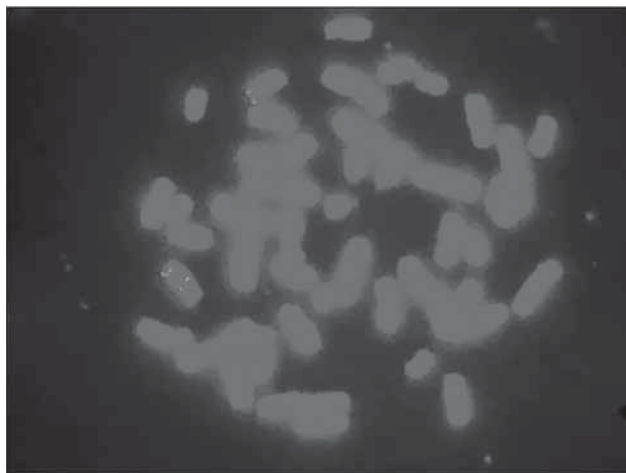


FIGURE 2. FISH with a probe specific for Angelman Syndrome confirmed the deletion in region 15q11-13.

The development of microarray technology is a huge step in the diagnosis of patients with ID/GDD, the most widely used technique being **array comparative genomic hybridization** (aCGH) technique. This is based on competitive hybridization of a mixture of fluorescently labeled nucleic acids (sample + reference), by computer processing being generated a profile of the sample, with loss or gain of genetic material called DNA copy number variation (CNV). Its significance may be pathogenic, benign or of uncertain significance. The Practice Guidelines of the American College of Medical Genetics recommended chromosomal microarray techniques as first-line investigation for patients presenting nonsyndromic ID/GDD nonsyndromic (13) (Fig. 3). Genetic anomaly detection rate is almost double than that of karyotyping (15), with an average rate of 12% (13).

Sequencing Techniques

Technological advances in genetic diagnosis bring to the forefront sequencing techniques as a method of detecting genetic abnormalities for many rare diseases. **Next-generation sequencing** (NGS) is thus available, which allows the simultaneous analysis of several genes associated with specific phenotypes/pathologies – epilepsy, mitochondrial disorders, X-linked ID or associated with distinct characteristics (micro-/macrocephaly, autism, seizures). Recently, whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS) developed,

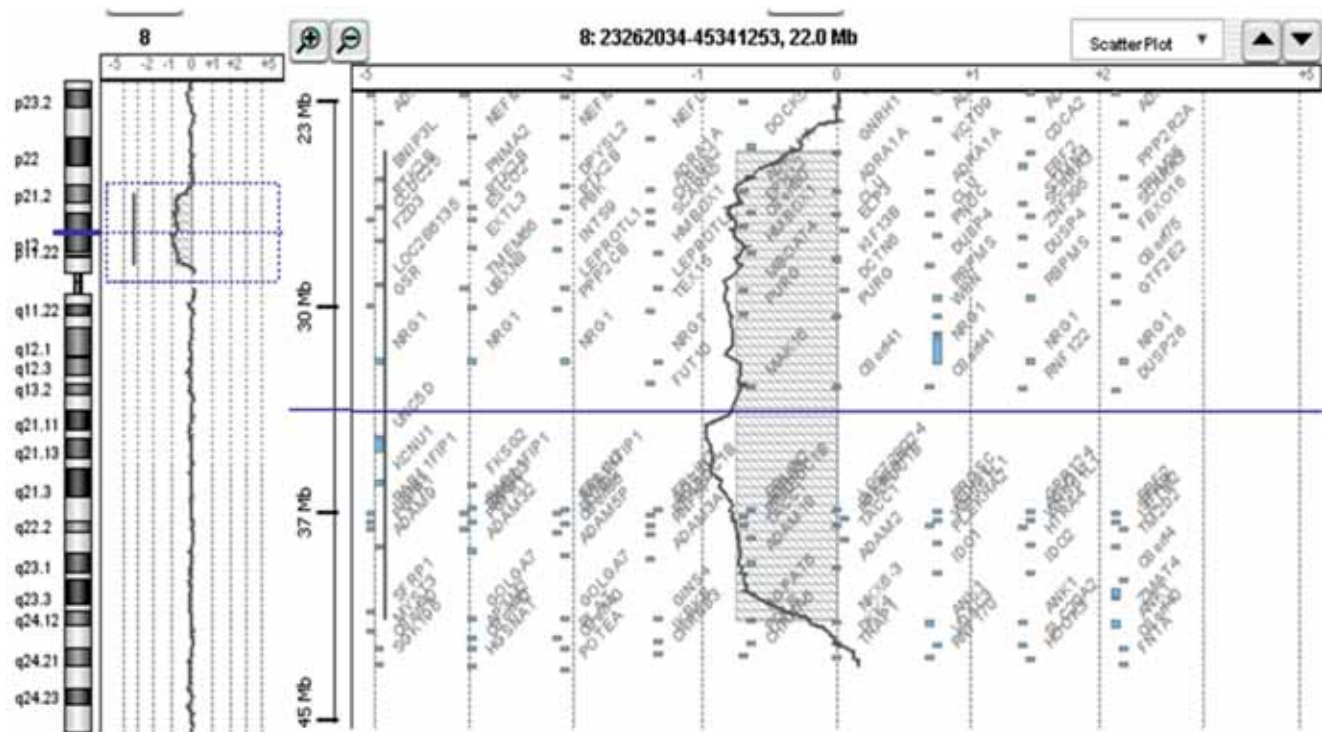


FIGURE 3. aCGH-46, XX, del (8) (p11.21p21.2) – deletion in the short arm of chromosome 8 p, a girl with GDD and dysmorphism in a region which represents ~ 140 genes involved in neuropsychiatric disorders – autism, schizophrenia and neurodegenerative diseases, explaining the severe phenotype of the child (autism, retardation mental severely stressed dysmorphism): ADRA1A, CHRNA2, CHRNA6, DPYSL2, FGFR1, FZD3, etc.

thus passing from their use in research to implementation in daily practice (16). It examines the „trios“ – child with GDD and unaffected parents in order to identify de novo mutations in candidate genes for GDD/ID, demonstrating the essential role of these methods in elucidating genetic diagnosis in mental retardation.

2. Metabolic Testing

Typically, the metabolic disorders present, in addition to global developmental delay, also neurological (hypotonia, epilepsy, acute/recurrent encephalopathy, etc.) and systemic signs (coarse facial features, organomegaly, multiple organ dysfunction, failure to thrive), along with a progressive clinical picture, with regression pattern or episodic decompensation. The evidence available so far do not support routinely indication of metabolic testing, the incidence of these disorders in patients with

TGD/DI ranging from 1-5% (12,17). Although there are no standard recommendations, there are checklists available in literature, containing „warning signs“ (Table 1) and biological abnormalities that require analysis in this direction, as metabolic/respiratory acidosis, hyperammonemia, hyperuricemia, low levels of cholesterol (18).

Of particular importance is the identification of treatable metabolic diseases, with improved prognosis with treatment, currently 81 such disorders being identified (50 by „routine“ laboratory testing) (19). Metabolic tests should be performed selectively, targeted, including, depending on availability, accessibility and degree of invasiveness: first line investigations which should be performed in every patient with ID, including biochemical tests, as ammonia, lactate, plasma amino acids, homocysteine level, total acylcarnitine, copper and ceruloplasmin (serum) and organic acids, purines and

TABLE 1. Clinical abnormalities that may indicate the need for metabolic investigation

Failure to appropriate growth
Psychomotor regres
Recurrent episodes of unknown origin
Coma/recurrent episodes of somnolence
Epileptic seizures
Ataxia
Hypotonia
Coarse facial features
Eye abnormalities (cataract, abnormal retina, opthalmoplegia, etc.)
Unexplained deafness
Hepatosplenomegaly
Abnormal sexual differentiation
Arachnodactyly
Structural hair abnormalities
Bone abnormalities (dysostosis, punctate calcifications, occipital horns etc.)
Skin abnormalities (angiokeratoma, ichthyosis, etc.)

pyrimidine, creatine metabolites, oligosaccharides and glycosaminoglycans (urine) and also second line tests (biochemical and molecular) (19) (Table 2).

TABLE 2. Second line metabolic investigations – adapted from Van Karnebeek et al. (19) with permission

Specific second line metabolic investigations – identifying up to 40% of treatable metabolic disorders
Biochemical/molecular investigations
Whole blood manganese
Plasma Cholestanol
Plasma 7-dehydroxy-cholesterol: cholesterol ratio
Plasma pipercolic acid ann urine AASA
Plasma Very Long Chain Fatty Acids
Plasma B12 Vitamine & folate
Serum and CSF lactate: piruvate ratio
Enzyme activities (leucocytes): arylsulphatase A, biotinidase, glucocerebrosidase, fatty aldehyde dehydrogenase etc.
CSF Aminoacids
CSF Neurotransmitters
CSF: plasma: glucose ratio
Urine Deoxyipyridonoline
CoenzymeQ (fibroblasts measurements)
Molecular Tests: CA5A, NPC1, SC4MOL, SLC18A2, SLC19A3, PDHA1, PDHX, DLAT, SPR, TH*

*CA5A = carbonic anhydrase 5A; NPC1 = Niemann-Pick disease type C1; SC4MOL = sterol-C4-methyl oxidase-like gene; SLC18A2 = solute carrier family 18 (vesicular monoamine) member 2; SLC19A3 = solute carrier family 19 (thiamine transporter) member 3; PDHA1 = pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1; PDHX = pyruvate dehydrogenase complex, component X; DLAT = dihydrolipoamide S-acetyltransferase; SPR = sepiapterin reductase; TH = tyrosine hydroxylase

3. Imaging

There is no current consensus as to the role of cerebral imaging for children with GDD, recommendations ranging from performing this investigation in all cases of GDD/DI to performing it only

based on a rigorous clinical examination (20) as a second line investigation. Brain abnormalities can lead to the recognition of a specific cause for the GDD, but in many cases they are not sufficient by themselves to achieve this. As a technique, the magnetic resonance imaging (MRI) is preferred to the computed tomography (CT), as it is more sensitive and yields a higher rate of anomalies detection, with diagnostic implications (3). The rate of abnormal results vary greatly depending on the selection criteria of studied groups, the figures varying between selected groups of children with an abnormal head circumference (microcephaly, macrocephaly) or abnormal neurological signs and groups in which the imaging was performed as screening in children with GDD/DI.

4. Ancillary investigations

In addition to the investigations listed above, depending on the clinical picture, it might be useful to obtain muscle enzymes level (primary muscle disease can present at an early age as GDD), to explore thyroid function, as thyroid dysfunction is found in many genetic disorders (i.e. Down syndrome, DiGeorge syndrome), to explore the phosphocalcic metabolism (i.e. DiGeorge syndrome, impaired parathyroid hormone) and TORCH testing required for any newborn with neurologic abnormalities, microcephaly, vision and/ or hearing impairment (21). EEG is indicated for cases associated with seizures.

Current recommendations for the evaluation of children with GDD or ID are those of the Genetics Committee of the American Academy of Pediatrics (22), referring mainly to genetic evaluation and establishing the diagnostic steps and the roles and responsibilities for each family member and the medical community:

- To be performed first: complete medical history, the personal and family history on at least 3 generations and a clinical examination, assessment of dysmorphological abnormalities and neurological examination.
- If a diagnosis is certain, the family and medical home will be provided informations on the diagnosis, prognosis, genetic counseling and treatment options.
- If a diagnosis is suspected, schedule specific genetic testing.
- If there is no clinical suspicion, array CGH, metabolic testing and fragile X syndrome testing should be performed.
- If at this point diagnosis is still unknown, test for specific genes (ie MECP2 in girls with

GDD/ID, gene panels for X-linked mental retardation cases, etc).

- An abnormal neurological examination suggests the need for cerebral MRI.
- If imaging is normal, ancillary investigations are added and possibly establish a timetable for periodic reassessments, meanwhile ensuring the required services for the child and the family.

CONCLUSIONS

Developmental disorders, common presentations in pediatric and pediatric neurology wards, represent an extremely heterogeneous group and are major public health problems, involving multidisci-

plinary effort with diagnostic, educational and social services, with high costs involved. Accurately identifying the etiology offers the possibility of improving the quality of life of patients with GDD/DI, establishing proactive individualized management plans, with limiting of the associated complications and comorbidities, thereby improving prognosis.

We would like to thank the team of researchers from the laboratory of human genetics of the National Institute for Research and Development in the field of Pathology and Biomedical Sciences "Victor Babes", Bucharest, which made possible the testing and diagnosis of many of our young patients.

REFERENCES

1. Makela N.L., Birch P.H., Friedman J.M., et al. Parental Perceived Value of a Diagnosis for Intellectual Disability (ID): A Qualitative Comparison of Families with and without a Diagnosis for their Child's ID. *Am. J. Med. Genet. A* 2009 Nov; 149A (11): 2393-2402
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013
3. Shevell M., Ashwal S., Donley D. et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003 Feb 11; 60(3):367-80
4. Schalock R.L., Luckasson R.A., Shogren K.A., et al. The renaming of mental retardation: understanding the change to the term intellectual disability. *Intellect Dev Disabil*. 2007 Apr; 45(2):116-124
5. Moeschler J.B., Nisbeft J. Invited comment on terminology. *Am J Med Genet A*. 2011 May; 155A(5):972-973
6. Horridge K.A. Assessment and investigation of the child with disordered development. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed*. 2011 Feb; 96(1):9-20
7. Michelson D.J., Shevell M.I., Sherr E.H., 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 Oct 25; 77(17):1629-1635
8. Srour M., Mazer B., Shevell M.I. Analysis of clinical features predicting etiologic yield in the assessment of global developmental delay. *Pediatrics*. 2006 Jul; 118(1):139-145
9. Wilska M.L., Kaski M.K.. Why and how to assess the aetiological diagnosis of children with intellectual disability/mental retardation and other neurodevelopmental disorders: description of the Finnish approach *Eur J Paediatr Neurol*. 2001; 5(1):7-13
10. McDonald L.A.B., Rennie A.C. Investigating developmental delay/impairment. *Paediatrics and Child Health*, 2011; Volume 21, Issue 10, October:443-447
11. Verloes A., Héron D., Billette de Villemeur T. et le réseau Défi Science: Stratégie d'exploration d'une déficience intellectuelle inexplicquée. Diagnostic investigations for an unexplained developmental disability *Archives de Pédiatrie*, 2012; Volume 19, Issue 2, February: 194-207
12. Van Karnebeek C.D., Scheper F.Y., Abeling N.G., et al. Etiology of mental retardation in children referred to a tertiary care center: a prospective study. *Am J Ment Retard*. 2005; 110(4):253-267
13. Miller D.T., Adam M.P., 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; 86:749-764
14. Biesecker L.G. The end of the beginning of chromosome ends. *Am J Med Genet* 2002; 107:263-266
15. Vissers L.E., de Vries B.B., Veltman J.A. Genomic Microarrays in Mental Retardation: From Copy Number Variation to Gene, From Research to Diagnosis. *J. Med. Genet*. 2010; 47 (5), 289-297
16. Fiore L.A., Milunsky J.M. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol*. 2012 Dec; 19(4):173-80
17. Van Karnebeek C.S., Stockler I.S. Evidence based approach to identify treatable metabolic diseases causing intellectual disability. Paper presented at: Annual Conference of the American College of Medical Genetics; March 11, 2011; Vancouver, BC, Canada
18. Curry C.J., Stevenson R.E., Aughton D. et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet*. 1997 Nov 12; 72(4):468-77
19. Van Karnebeek C.D., Shevell M. 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 Apr; 111(4):428-38
20. Van Karnebeek C.D.H., Janswiejer M.C.E., Leenders A.G.E., et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *Eur J Human Genet* 2005; 13(1):6-25
21. Silove N., Collins F., Ellaway C.J. Update on the investigation of children with delayed development *Paediatr Child Health*. 2013 Jul; 49(7):519-25
22. Moeschler J.B., Shevell M. Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014 Sep; 134(3):e903-18

ELEMENTE ESENȚIALE ÎN INVESTIGAREA TULBURĂRII GLOBALE DE DEZVOLTARE ȘI A DIZABILITĂȚII INTELECTUALE LA COPIL

Asist Univ. Dr. Diana Bârcă^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Nina Butoianu^{1,2},
Asist. Univ. Dr. Oana Tarta-Arsene^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Magdalena Budișteanu^{1,3,4},
Prof. Dr. Sanda Măgureanu^{1,2}, Prof. Dr. Dana Craiu^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

³Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor
Biomedicale „Victor Babeș“, București

⁴Universitatea „Titu Maiorescu“, București

REZUMAT

Obiective. Lucrarea subliniază modalitățile de investigare a etiologiei tulburării globale de dezvoltare (TGD), retardului mintal (RM) sau dizabilității intelectuale (DI) și ordinea efectuării acestora. TGD și RM/DI sunt entități cronice cu debut în perioada de dezvoltare, care afectează funcțiile personale, sociale, academice, ocupaționale. Elucidarea etiologiei este importantă pentru stabilirea managementului, prognosticului, riscului de recurență, eventualelor posibilități de prevenție și pentru scăderea impactului psihoemoțional asupra familiilor.

Material și metodă. Literatura relevantă a fost revizuită, în prezent fiind publicate recomandări de abordare a pacienților cu TGD/RM, pornind de la un istoric complet, o examinare clinică minuțioasă, apoi formulând o suspiciune etiologică și incluzând teste genetice, metabolice, neuroimagistice.

Rezultate și concluzii. Progresele din domeniul geneticii au modificat abordarea copilului cu TGD de etiologie neelucidată, crescând rata de identificare a anomaliilor cromozomiale patogene. Hibridizarea genomică comparativă este recomandată de primă linie, cu cariotiparea ca investigație complementară. Secvențierea permite analiza numeroaselor gene implicate în TGD, iar consultul genetic prioritizează investigațiile. Identificarea diagnosticului etiologic oferă posibilitatea stabilirii unor planuri de management anticipativ, individualizat, în vederea limitării complicațiilor și comorbidităților asociate, pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Cuvinte cheie: tulburare de dezvoltare, retard mintal, citogenetică, metabolic

INTRODUCERE

Copiii cu dizabilitate intelectuală necesită eforturi, susținere permanentă din partea familiei, a clinicienilor și personalului educațional pentru o dezvoltare cât mai aproape de normele pentru vârstă. Abordarea optimă a acestor copii începe cu stabilirea unui diagnostic etiologic corect, acest lucru permițând un plan de tratament țintit, individualizat, o urmărire anticipativă a eventualelor complicații, o apreciere a prognosticului și facilitarea accesului familiei la grupuri de suport, la studii de cercetare, la sisteme educaționale adecvate. Va permite în același timp aprecierea riscului de recurență și chiar

diagnostic prenatal în anumite cazuri. În primul rând însă va ajuta părinții să redobândească senzația de control și, astfel, un echilibru psiho-emoțional, predictibilitate asupra vieții lor de familie, scăzând anxietatea acestora (1).

Tulburarea globală de dezvoltare (TGD) și retardul mintal (dizabilitatea intelectuală, DI) sunt o parte importantă a dizabilităților de dezvoltare, entități cronice care debutează în perioada de dezvoltare a copilului, care se manifestă tipic precoce, de obicei înainte de a merge la școală și se caracterizează prin afectarea funcțiilor personale, de autoservire, sociale, academice sau ocupaționale (2).

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Diana Bârcă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: diana_barca@yahoo.com

Tulburarea globală de dezvoltare (TGD) reprezintă o întârziere semnificativă (*semnificativ* referindu-se la sub două sau mai mult de două deviații standard sub normele de referință pentru vârstă) în cel puțin două din următoarele domenii de dezvoltare: motor grosier/fin, vorbire/limbaj, cogniție, social/personal și activități zilnice (3). Termenul este folosit pentru copiii cu vârste sub 5 ani, când nivelul de severitate clinică nu poate fi evaluat adecvat, dezvoltarea fiind un proces dinamic, unele din formele ușoare de TGD recuperând ulterior. Pentru copiii cu vârsta peste 5 ani se folosește termenul de **dizabilitate intelectuală (DI)** (4,5) fiind posibilă aplicarea de teste normative de inteligență, cu rezultate sub 2 deviații standard pentru vârstă, fiind definit ca un coeficient de inteligență (QI) sub 70 (2).

Prevalența TGD este estimată 1-3% la copiii cu vârstă sub 5 ani (4,6) corelându-se cu cea a DI raportată cu aproximativ aceeași valoare, 2%. (7)

ETIOLOGIE

Numeroase studii au încercat definirea **etiologiei** TGD, care acoperă un spectru larg de afecțiuni dobândite sau genetice, familiale, dar care rămâne într-un procent semnificativ necunoscută – 20-62% (8). Într-o încercare de clasificare a principalelor cauze de TGD, s-au descris cauze: prenatale intrinseci (afecțiuni genetice/metabolice, malformații ale sistemului nervos central), extrinseci (toxine/agenți teratogeni, infecții), cauze perinatale (asfixie, prematuritate, complicații neonatale) și postnatale (infecții postnatale, substanțe toxice, cauze psihosociale) (9).

Diagnosticul etiologic are ca punct de plecare o anamneză riguroasă, atentă și un examen clinic, neurologic și dismorfologic minuțios, o analiză a fenotipurilor comportamentale, pe baza cărora se vor programa cu discernământ investigațiile. O treime din diagnosticele etiologice sunt obținute doar pe baza anamnezei și a examinărilor clinice (10).

ISTORICUL ȘI EXAMENUL CLINIC

Istoricul familial legat de deficite cognitive, afecțiuni psihice, malformații, epilepsie (11) ocupă un loc important în algoritmul de diagnostic al unui copil cu TGD. Realizarea arborelui genealogic al familiei, cuprinzând minimum 3 generații, permite identificarea existenței altor membri cu dizabilități intelectuale și identificarea modului de transmitere – X-linkat în cazurile în care pe linie maternă există mai multe persoane de sex masculin cu retard mental, autosomal recesiv, mai ales în cazurile de con-

sangvinitate. Vârsta părinților poate orienta spre suspiciuni de anomalii cromozomiale (vârsta înaintată a mamei). Trebuie obținute date legate de posibile sarcini pierdute (posibil prin translocații dezzechilibrate, rearanjamente cromozomiale), nou-născuți decedați, cazuri de moarte subită, iar în cazul existenței mai multor copii afectați ai aceleiași familii, trebuie ridicată suspiciunea unei etiologii toxice (consumul matern de alcool, expunerea la agenți teratogeni sau la substanțe toxice în mediul înconjurător, cum ar fi plumbul) sau metabolice (fenilcetonuria, boli peroxizomale, mitocondriale etc.) (11).

Istoricul personal va conține informații despre naștere (posibile complicații, greutate, scoruri Apgar, adaptare postnatală), urmate de evaluarea momentului și modelului principalelor achiziții psihomotorii (controlul capului, poziția șezând, mersul independent, urmărirea obiectelor, prehensiunea, limbajul etc.). Se vor nota vârsta la care s-a sesizat tulburarea de dezvoltare, dacă există elemente de regres, se vor evalua inserția socială a copilului, aspecte ale comportamentului său, inclusiv alimentația și somnul, precum și patologii asociate (de exemplu epilepsia).

Examenul clinic, cu rol esențial în alcătuirea planului de investigații pentru copiii cu TGD/DI, trebuie făcut minuțios, cu accent pe *parametrii de creștere* – perimetrul cranian, înălțimea, greutatea, dar și stigmatul cutanat care ar putea sugera o afecțiune neurocutanată (petele cafe-au-lait – neurofibromatoză, petele acrome – scleroza tuberoasă), precum și pe eventualul *dismorfism* – particularități constituționale, gradul de asemănare cu familia, anomalii congenitale asociate. Dezvoltarea dismorfologiei a îmbunătățit descrierea fenotipurilor, aducând consistență și precizie în comunicarea cu cei implicați în cercetarea genetică, crescând rata de recunoaștere, cu scăderea timpului de diagnosticare în principalele sindroame de microdeleție (del) – cri-du-chat (del cromozom 5), sindromul Williams (del cromozom 7), sindroamele Angelman și Prader-Willi (deleții la nivelul cromozomului 15) etc., în care suspiciunea de diagnostic duce la testarea țintită, specifică. DI asociată acestor sindroame este considerată sindromică (Fig. 1), spre deosebire de DI de etiologie neprecizată, fără dismorfism și anomalii congenitale asociate, nonsindromică.

Evaluarea clinică pe aparate și sisteme va nota eventualele organomegalii asociate (boli de stocaj) sau afecțiuni sistemice (cardiomiopatie, hepatopatie, etc.) și va fi completată cu examenul neurologic, în vederea evidențierii semnelor neurologice și afectării senzoriale (tulburări de vedere, hipoacuzie, surditate).



A



B

FIGURA 1. Dizabilitate intelectuală/retard mintal sindromic – Din cazistica secției de neurologie pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie „Alexandru Obregia”, București **A. Sindrom Williams** – fenotip clasic: obraji plini, edem periorbital, gura largă, buza inferioară proeminentă, bărbie mică **B. Sindrom Angelman** – fenotip clasic: blonzi, ochi albaștri, adânciți în orbite, hipoplazie mediofacială, gură largă, zâmbitoare

INVESTIGAȚII

1. Testarea genetică

Citogenetica – tehnici clasice și moleculare

În contextul dezvoltării tehnologice și al progreselor în domeniul geneticii, metodele clasice citogenetice, tehnicile de cariotipare rămân indicații limitate în TGD, a căror importanță nu poate fi însă contestată, cu o frecvență medie raportată a anomaliilor cromozomiale de 10% (12). **Cariotiparea** de înaltă rezoluție, cu marcaj (bandare G), care înainte de 2010 era prima linie de investigație în TGD, în special cea asociată cu dismorfism facial și anomalii congenitale multiple, și-a pierdut din valoarea diagnostică, rămânând indicată în prezent pentru pacienții cu sindroame cromozomiale identificabile clinic (Down, Turner, Edwards etc.), istoric familial de rearanjamente cromozomiale sau în caz de infertilitate și multiple sarcini pierdute. (13)

În situația în care este suspiciunat un sindrom de microdeleție/microduplicație, **analiza FISH** (hibridizarea fluorescentă in situ), tehnică de citogenetică moleculară, poate fi folosită ca test inițial pentru

confirmarea diagnosticului, aceasta detectând în principal deleții la nivelul telomerelor cromozomilor, a doua cauză de TGD/ID după sindromul Down (14) prin legarea unor sonde specifice fiecărei regiuni cromozomiale (Fig. 2).

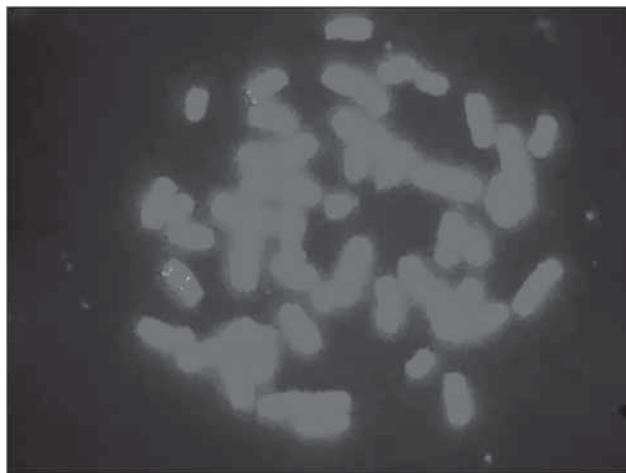


FIGURA 2. FISH cu sondă specifică pentru sindromul Angelman a confirmat deleția în regiunea 15q11-13

Dezvoltarea **tehnologiei microarray** reprezintă un pas uriaș în diagnosticul pacienților cu DI/TGD, cea mai utilizată tehnică fiind hibridizarea comparativă genomică bazată pe array (aCGH). Aceasta se bazează pe hibridizarea competitivă a unui amestec de acizi nucleici marcat fluorescenț (probă + referință), prin procesare computerizată generându-se un profil al probei, cu pierderi sau câștiguri de material genetic, denumite număr variabil de copii ADN (CNV – copy number variant). Acesta poate avea semnificație patogenică, posibil benignă sau pot fi variante cu semnificație incertă. Ghidurile de practică ale Colegiului American de Genetică Medicală recomandă tehnicile de microarray cromozomial ca primă linie de investigație pentru pacienții care prezintă DI/TGD nonsindromică (13) (Fig. 3). Rata de detecție a anomaliilor genetice este aproape dublă față de cariotip (15), cu o medie de 12% (13).

Tehnici de secvențiere

Progresele tehnologice în diagnosticul genetic aduc în prim plan ca metodă de detecție a anomaliilor genetice pentru multe afecțiuni rare, tehnicile de secvențiere. Este astfel disponibilă secvențierea de generație următoare (**NGS – next generation sequencing**), care permite analiza simultană a mai multor gene specifice asociate unor fenotipuri/patologii – epilepsii, boli mitocondriale, DI X-linkată sau asociată cu trăsături distincte (micro-/macrocefalie, autism, crize epileptice). Recent s-au dezvoltat secvențierea întregului exom (**WES – whole exome sequencing**), precum și secvențierea între-

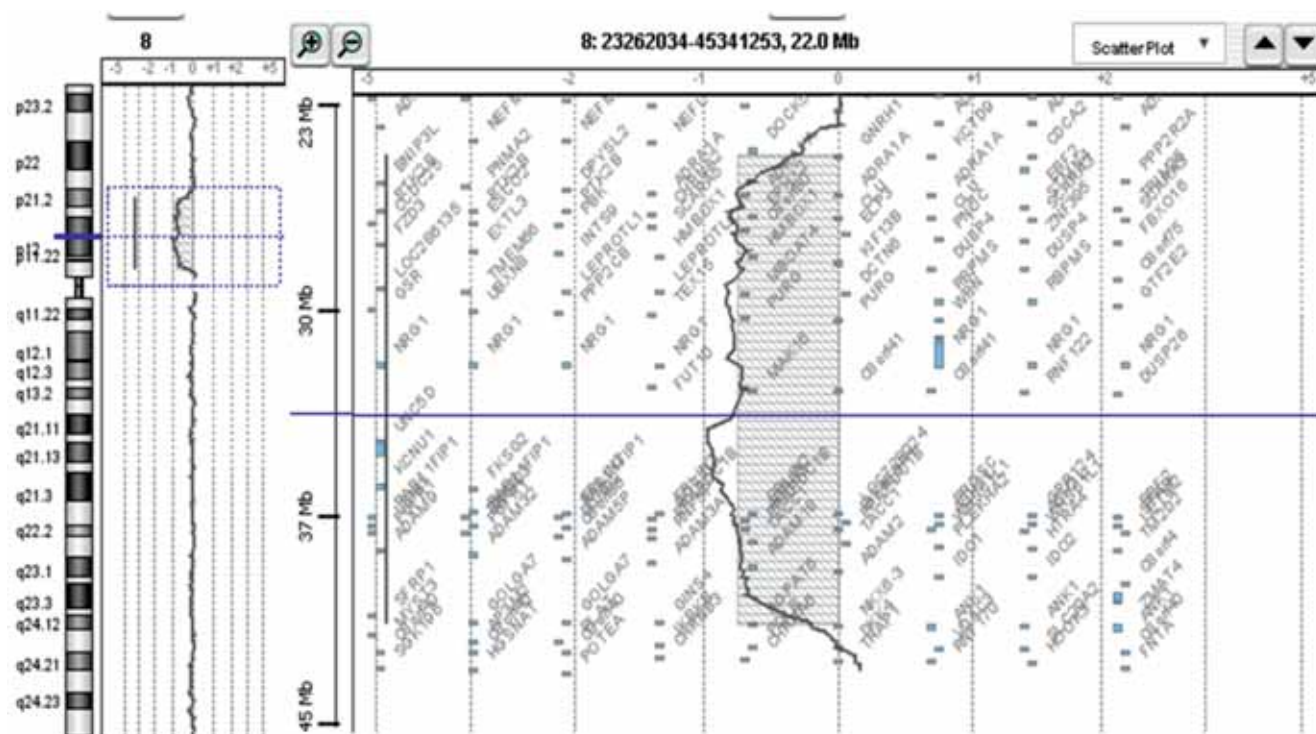


FIGURA 3. aCGH – 46,XX, del(8)(p11.21p21.2) – deleție la nivelul brațului scurt p al cromozomului 8, la o fetiță cu TGD și dismorfism, într-o regiune în care se află ~ 140 gene implicate în afecțiuni neuropsihiatrice – autism, schizofrenie și boli neurodegenerative, explicând fenotipul sever al copilului (autism, retard mental sever, dismorfism accentuat): ADRA1A, CHRNA2, CHRNA6, DPYSL2, FGFR1, FZD3 etc.

gului genom (WGS – *whole genome sequencing*), trecând astfel de la aplicarea în cercetare la implementarea în practică (16). Se analizează „trio-urile” – copil cu TGD și părinți neafecțați, pentru identificarea mutațiilor de novo în gene candidate pentru TGD/DI, demonstrând astfel rolul esențial al acestei metode în elucidarea diagnosticului genetic în retardul mental.

2. Testarea metabolică

În mod obișnuit bolile metabolice asociază, pe lângă TGD, semne de afectare neurologică (hipotonie, epilepsie, encefalopatie acută/recurentă etc.) și sistemică (trăsături faciale grosiere, organomegalie, afectare multiorganică, falimentul creșterii), alături de un caracter progresiv al tabloului clinic, cu regres sau cu decompensări episodice. Dovezile disponibile până în prezent nu susțin însă efectuarea de rutină a testării metabolice, incidența acestor

boli la pacienții cu TGD/DI variind între 1-5% (12,17). Deși nu există o recomandare standard, există în literatură liste cu „semne de alarmă” (Tabloul 1) și anomalii biologice care impun analize în această direcție, citate fiind acidoza metabolică/respiratorie, hiperamoniemia, hiperuricemia, valorile scăzute ale colesterolului (18).

O importanță deosebită o are identificarea afecțiunilor metabolice tratabile, cu prognostic ameliorat după tratament, 81 astfel de boli fiind indentificate (50 prin analize „de rutină”) (19). Testele metabolice trebuie efectuate selectiv, ținând, în funcție de disponibilitate, accesibilitate și grad de invazivitate, analize de I linie (biochimice), care trebuie efectuate tuturor pacienților cu DI și care includ amoniacul, lactatul, aminoacizii plasmatice, homocisteina totală, acilcarnitina, cuprul și ceruloplasmina (din ser), precum și acizii organici, purinele și pirimidinele, metaboliții creatinei, oligozaharidele și glicozaminoglicanii (din urină) și

TABELUL 1. Semne clinice care indică necesitatea testării metabolice

Falimentul creșterii
Regres psihomotor
Afecțiuni recurente de etiologie necunoscută
Come/episoade de somnolență recurente
Crize epileptice
Ataxia
Hipotonie
Aspect facial cu trăsături grosiere
Anomalii oculare (cataractă, afectare retiniană, oftalmoplegie etc.)
Surditate de etiologie incertă
Hepatosplenomegalie
Diferențiere sexuală anormală
Arahnodactilie
Anomalii de structură ale părului
Anomalii osoase (disostoză, calcificări punctiforme, coarne occipitale etc.)
Anomalii cutanate (angiokeratoame, ihtioză etc.)

teste de linia a II-a (biochimice și moleculare) (19) (Tabelul 2).

TABELUL 2. Investigații metabolice de linia a II-a – după Van Karnebeek et al. (19), cu permisiune

Investigații metabolice „specifice”, de a II-a linie – identifică 40% din bolile metabolice tratabile
Analize biochimice/moleculare
Mangan total
Colestanolul plasmatic
Raportul 7-dehidroxi-colesterol: colesterol
Acidul pipecolic plasmatic și semialdehida alfa-aminoacidică urinară (AASA)
Acizii grași cu lanț foarte lung, plasmatici
Vitamina B12 & folatii
Raportul lactat: piruvat (ser și LCR)
Activitatea enzimatică a numeroase enzime: arilsulfataza A, biotinidaza, glucocerebraozidaza etc.
Aminoacizii (LCR)
Neurotransmițătorii (LCR)
Raport glicorahie/glucoză serică
Deoxipiridonolina urinară
Coenzima Q (fibroblaști)
Teste moleculare: CA5A, NPC1, SC4MOL, SLC18A2, SLC19A3, PDHA1, PDHX, DLAT, SPR, TH*

*CA5A = carbonic anhydrase 5A; NPC1 = Niemann-Pick disease type C1; SC4MOL = sterol-C4-methyl oxidase-like gene; SLC18A2 = solute carrier family 18 (vesicular monoamine) member 2; SLC19A3 = solute carrier family 19 (thiamine transporter) member 3; PDHA1 = pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1; PDHX = pyruvate dehydrogenase complex, component X; DLAT = dihydrolipoamide S-acetyltransferase; SPR = sepiapterin reductase; TH = tyrosine hydroxylase

3. Imagistica

În prezent nu există un consens legat de rolul imagisticii cerebrale la copiii cu TGD, recomandările variind între indicația efectuării acestei investigații în toate cazurile de TGD/DI și efectuarea doar

pe baza unui examen clinic riguros (20), cu poziționarea imagisticii în linia a doua de investigații.

Anomaliile cerebrale pot duce la recunoașterea unei cauze pentru TGD, însă în mare parte din cazuri nu sunt suficiente singure pentru a realiza acest lucru. Ca tehnică, se preferă imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), mai sensibilă decât tomografia computerizată (CT) și cu o rată mai mare de detectare a anomaliilor cu implicații diagnostice (3). Rata modificărilor patologice variază mult în funcție de criteriile de selecție ale loturilor studiate, cifrele fiind diferite în cazul în care s-au selectat copii cu circumferință anormală a capului (microcefalie, macrocranie), semne neurologice, față de studiile efectuate ca screening în grupuri de copii cu TGD/DI.

4. Alte investigații

În completarea investigațiilor descrise, în funcție de tabloul clinic, utile pot fi enzimele musculare (existând boli musculare cu modalitate de prezentare la vârste mici ca TGD), explorarea funcției tiroidiene, disfuncții ale tiroidei fiind întâlnite în multe boli genetice (Down, DiGeorge), investigarea metabolismului fosfo-calcic (DiGeorge, afectarea parathormonului), iar testarea TORCH este necesară în cazul oricărui nou-născut cu anomalii neurologice, microcefalie, tulburări de vedere și/sau auz (21). Electroencefalograma este indicată pentru cazurile care asociază crize epileptice.

Recomandări actuale legate de evaluarea copiilor cu TGD sau ID sunt cele ale Comitetului de Genetică al Academiei Americane de Pediatrie (22), referindu-se în principal la evaluarea genetică și stabilind etapele diagnosticului TGD/DI, precum și rolurile, responsabilitățile fiecărui membru al familiei și comunității medicale.

În primul rând vor fi realizate: istoricul medical complet, cel personal și cel familial, pe cel puțin 3 generații, precum și examenul clinic, dismorfologic, și neurologic.

Dacă un anumit diagnostic este cert, se va informa familia, personalul medical de lângă copil, se vor comunica prognosticul, sfatul genetic și opțiunile de tratament.

Dacă este suspiciunat un diagnostic, se vor programa analize genetice specifice.

Dacă nu există o suspiciune clinică se va efectua hibridizare genomică comparativă, teste metabolice și pentru sindromul X-fragil.

Dacă în această etapă diagnosticul este tot necunoscut, se vor testa gene specifice (de ex. MECP2 pentru fetele cu TGD/ID, baterii de teste genetice pentru cazurile cu retard mental X-linkat etc.).

Examenul neurologic anormal va indica imagistică cerebrală (IRM).

Dacă și imagistica este normală, se vor completa investigațiile cu evaluări complementare și eventual se va stabili un calendar al reevaluărilor, asigurându-se între timp serviciile necesare copilului și familiei sale.

CONCLUZII

Tulburările de dezvoltare, prezentări frecvente în serviciile de pediatrie și neurologie pediatrică, grup de afecțiuni extrem de heterogen, sunt probleme importante de sănătate publică, implicând pentru diagnostic efortul conjugat multidisciplinar, ser-

vicii sociale și educaționale, cu costuri implicit mari. Identificarea cu acuratețe a diagnosticului etiologic oferă posibilitatea îmbunătățirii calității vieții pacienților cu TGD/DI, stabilirii unor planuri de management anticipativ, individualizat, cu vizarea limitării complicațiilor și comorbidităților asociate,ducând astfel la ameliorarea prognosticului.

Mulțumiri echipei de cercetători de la laboratorul de genetică umană din cadrul Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale „Victor Babeș”, București, care au făcut posibilă testarea și diagnosticarea multora dintre micii noștri pacienți.