



**Evidence based richtlijn voor de initiële
etiologische diagnostiek bij kinderen met een
globale ontwikkelingsachterstand /
mentale retardatie**

INHOUDSOPGAVE	PAGINA
VOORWOORD	4
DISCLAIMER.....	5
1. SAMENSTELLING VAN WERKGROEP EN KLANKBORDGROEP	6
2. ALGEMENE INLEIDING	7
2.1. Aanleiding.....	7
2.2. Doelstelling	8
2.3. Doelgroepen en beoogde gebruikers van de richtlijn.....	9
2.4. Uitgangsvragen	10
2.5. Werkwijze van de werkgroep	10
2.6. Wetenschappelijke onderbouwing.....	11
2.6.1. Inleiding.....	11
2.6.2. Methodiek.....	11
2.6.2.1. Definities	11
2.6.2.2. Bestudeerde onderzoekstechnieken	11
2.6.2.3. Zoekstrategie	12
2.6.3. Dataverwerking	12
2.6.4. Resultaten	13
2.7. Kostenimplicaties	15
2.8. Implementatie en Indicatorontwikkeling	15
2.9. Herziening.....	15
3. EPIDEMIOLOGIE EN ETIOLOGIE.....	17
3.1. Epidemiologie.....	17
3.2. Etiologie.....	18
4. TIMING VAN HET DIAGNOSTISCH TRAJECT: AANLEIDING EN FASERING	21
4.1. Wanneer is er een indicatie voor diagnostisch onderzoek?	21
4.2. Hoe dient het diagnostisch traject te verlopen?	21
5. ANAMNESE EN LICHAMELIJK ONDERZOEK.....	26
6. BASISPAKKET VAN ONDERZOEK	29
6.1. Diagnostisch onderzoek.....	29
6.1.1. Chromosomenonderzoek	29
6.1.2. Fragiele X Syndroom.....	30
6.1.3. Metabool onderzoek.....	32
6.1.4. Liquoronderzoek.....	38
6.1.5. Neuroradiologisch onderzoek.....	39
6.2. Ondersteunend onderzoek	40
6.2.1. Audiologisch en audiometrisch onderzoek.....	40
6.2.2. Oogheelkundig onderzoek.....	42
6.2.3. Schildklieronderzoek	44
6.2.4. Dermatologisch onderzoek	45
7. IMPLEMENTATIE EN VOORSTELLEN VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK	53
7.1. Voorstellen door de werkgroep voor implementatie	53
7.2. Voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek.....	53

ADDENDUM	DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BIJ KINDEREN MET EEN GLOBALE ONTWIKKELINGS- ACHTERSTAND / MENTALE RETARDATIE ÉN BIJZONDERE UITERLIJKE KENMERKEN	55
I.	Inleiding	55
II.	Definities	55
III.	Patroonherkenning	56
IV.	Basispakket	57
IV.1.	Dysmorfologisch onderzoek	57
IV.2.	Chromosomenonderzoek	57
IV.3.	Fragiele X-onderzoek	58
IV.4.	Neuroradiologisch onderzoek	59
IV.5.	Metabool onderzoek	59
IV.6.	Overig aanvullend onderzoek	60
APPENDIX A.	OVERZICHT VAN (INTER-)NATIONAAL GEVALIDEERDE TESTEN VOOR EEN NIVEAUBEPALING VAN GLOBALE ONTWIKKELINGSACHTERSTAND./ MENTALE RETARDATIE	66
APPENDIX B.	KWALITEITSCRITERIA VOOR DIAGNOSTISCH ONDERZOEK	67
APPENDIX C.	INDELING LITERATUUR NAAR MATE VAN BEWIJSKRACHT	68
AFKORTINGEN	69
DANKWOORD	70

Lijst van figuren, tabellen en schema's

Tabellen

Tabel 1.	Aantallen artikelen die in de systematische review zijn uitgesloten en de redenen hiervoor	13
Tabel 2.	Oorzaken van mentale retardatie, met een schatting van de frequentie waarin elk van deze oorzaken gevonden wordt bij mensen met een lichte (IQ 50-70) en meer uitgesproken (IQ<50) mentale retardatie	18
Tabel 3.	Belangrijke elementen in de anamnese bij ontwikkelingsstoornissen / mentale retardatie	26
Tabel 4.	Bijzondere aandachtspunten bij het lichamelijk onderzoek	27
Tabel 5.	Klinische checklist van Giangreco <i>et al</i> (1996) (voor jongens)	31
Tabel 6.	Klinische checklist van De Vries <i>et al</i> (1999) (voor mannelijke adolescenten en volwassenen)	31
Tabel 7.	Symptomen en bevindingen die kunnen wijzen op een onderliggende erfelijke stofwisselingsziekte (gebaseerd op Fernandes <i>et al</i> 2000, p. 3- 41)	35
Tabel 8.	Fase 1. Basaal klinisch chemisch laboratoriumonderzoek	37
Tabel 9.	Fase 2. Basisdiagnostiek erfelijke stofwisselingsziekten	38
Tabel 10.	Voorbeelden van huidafwijkingen als symptoom van onderliggende aandoeningen in het kader van ontwikkelingsstoornissen met mentale retardatie	47
Tabel 11.	Gevalideerde testen voor niveaubepaling van globale ontwikkelingsachterstand	66

Figuren en schema's

Figuur 1.	QUORUM flow chart	14
Figuur 2.	Stroomdiagram voor de diagnostiek bij globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie	24
Figuur 3.	Indeling van bijzondere uiterlijke kenmerken in hoofdgroepen (Merks <i>et al</i> 2003)	61
Figuur 4.	Stroomdiagram voor de diagnostiek bij globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie met bijzondere kenmerken	62

Voorwoord

Voor u ligt de richtlijn initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie, opgesteld door een door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde geïnitieerde, multidisciplinaire werkgroep en klankbordgroep met vertegenwoordigers uit betrokken beroepsgroepen.

Richtlijnen vormen binnen de gezondheidszorg een leidraad voor de professional, betreffen preventieve, diagnostische, therapeutische en organisatorische procedures en hebben een professionele en maatschappelijke betekenis. De richtlijnen zijn bedoeld om:

1. De klinische besluitvorming te ondersteunen
2. Het inzicht in het eigen professioneel handelen te doen toenemen
3. De uniformiteit van handelen door professionals te doen toenemen
4. De kwaliteit van zorgverlening te doen toenemen.

De richtlijn initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie is ontwikkeld op initiatief van de *Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde* in het kader van het programma *ontwikkelen en implementeren van medisch specialistische richtlijnen* van de Orde van Medisch Specialisten, en is mede tot stand gekomen dankzij financiële middelen van het ministerie van VWS in het kader van de 'Meerjarenafspraken curatieve somatische zorg' (1998), uitgevoerd door de *Orde van Medisch Specialisten* met het programma 'Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling' (EBRO).

Deze richtlijn heeft tot doel inzicht te geven in de wetenschappelijke onderbouwing voor de aanbevelingen inzake de initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie. De richtlijn is met name bedoeld voor de algemene kinderarts.

Disclaimer

Het opvolgen van deze richtlijn is geen garantie voor het leveren van optimale medische zorg. Deze richtlijn omvat niet alle mogelijke diagnostische strategieën of hulpmiddelen en sluit het gebruik van alternatieve zinvolle diagnostische procedures niet uit. De richtlijn weerspiegelt de stand van het wetenschappelijk onderzoek en de klinische praktijk tot aan het moment dat deze richtlijn werd opgesteld. Zij beoogt het rationeel klinisch handelen te ondersteunen en een basis te verschaffen voor het formuleren van een individueel diagnostisch plan en/of een behandelplan. Deze richtlijn is niet bedoeld als een standaard voor de medische zorg die in alle omstandigheden en behandelomgevingen van toepassing kan worden verklaard: in individuele gevallen kan het *noodzakelijk* zijn om rekening houdend met bijzondere omstandigheden, kenmerken, voorkeuren en waarden van de patiënt (of diens ouders/verzorgers) van deze richtlijn af te wijken.

1. Samenstelling van werkgroep en klankbordgroep

Werkgroep

- Dr. ir. J.J.A. de Beer, beleidsmedewerker NVK (vanaf september 2002)
- Dr. R.H.J.M. Gooskens, kinderneuroloog
- Prof. dr. B.C.J. Hamel, klinisch geneticus
- Prof. dr. R.C.M. Hennekam, kinderarts-klinisch geneticus
- Dr. C.R. Lincke, kinderarts
- Dr. E.J.P. Lommen, kinderarts n.p.
- Dr. S.B. van der Meer (†), kinderarts metabole ziekten

Bij de opstartfase van het richtlijnontwikkelingstraject waren betrokken: mw. E.J. Siderius, kinderarts; J.H.M. Budde, kinderarts; mw. A. Burger-de Geus, kinderarts; mw. dr. A.L. den Ouden, kinderarts-epidemioloog; mw. H. Veeren (tot 01-01-03), jeugdarts; prof. dr. T.W.J. Schulpen, directeur kwaliteitsbureau NVK; mw. E. Brouwers-de Jong, jeugdarts; dr. H.D. Bakker, kinderarts-metabole ziekten

Belangenconflicten: De leden van de werkgroep waren onafhankelijk in hun oordeelsvorming. Behoudens de door de *Orde van Medisch Specialisten* beschikbaar gestelde vacatiegelden en/of reiskostenvergoedingen ontving geen van hen direct of indirect materiële of immateriële middelen van derden in het kader van de ontwikkeling van deze richtlijn.

Klankbordgroep

- Dr. R. Admiraal, KNO-arts, UMC St Radboud Nijmegen,
- Prof.dr. F.A. Beemer, klinisch geneticus, UMC Utrecht,
- Mw. A. Boogaard, Sociaal Pedagogische Dienst Zuid Holland zuid Dordrecht,
- Dr. L. Bunt, huisarts, Huisartsenpraktijk Dieren,
- A.J. da Costa, kinderarts, Atrium Medisch Centrum Heerlen,
- Prof. dr. H. Crebolder, huisarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht,
- Mw. L. Engel, logopedist, Arnhem ,
- F. Ewals, arts verstandelijke gehandicapten, Prinsentichting, Purmerend,
- Mw. B. Flapper, kinderarts sociale pediatrie, Beatrixoord Haren,
- Mw. I.J.M Harms, kinderarts, Zorgverzekeraars Nederland, Zeist,
- Mw. prof. dr. M. v.d. Knaap, kinderneuroloog, VUMC Amsterdam,
- Dr. D.W. Krayter, klinisch psycholoog, Hendrik van Boeyenoord Assen,
- Mw. dr. H. van Schrojenstein Lantman, arts verstandelijk gehandicapten, Pepijn en Paulus Echt,
- M. van Leeuwen, Federatie Ouderverenigingen Utrecht ,
- N. Menelik , kinderarts, BovenIJ Ziekenhuis Amsterdam,
- Mw. dr. U. Moog, klinisch geneticus, Academisch Ziekenhuis Maastricht,
- Dr. W van Nieuwstraten, revalidatie-arts, Revalidatiecentrum Den Haag,
- Mw. I. Roelofs, VSOP Soestdijk,
- Dr. J.H. Sillevius Smitt, dermatoloog, AMC Amsterdam,
- Dr. F.J. van Spronsen, kinderarts metabole ziekten, Academisch Ziekenhuis Groningen,
- Dr. T. Turk, tandarts, Stichting IPSE Nootdorp,
- Prof. dr. W. Verhoeven, psychiater, Vincent van Gogh Instituut Venray,
- Prof. dr. F. Wijburg, kinderarts metabole ziekten, Academisch Medisch Centrum Amsterdam,
- Dr. M. Willemsen, kinderneuroloog, UMC St Radboud Nijmegen,
- Mw. dr. D. Van Zeben-Van der Aa, kinderarts sociale pediatrie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.

2. Algemene inleiding

De evaluatie van kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand en van kinderen met mentale retardatie¹ stelt de betrokken gezinnen en de gezondheidszorg voor grote uitdagingen en problemen. De kwantitatieve omvang van het probleem wordt duidelijk uit het feit dat er ongeveer 50.000 kinderen speciaal basisonderwijs volgen (<http://statline.cbs.nl/>). Dit komt overeen met ongeveer 3% van alle basisschoolleerlingen (1.6 miljoen). Het aantal geregistreerde individuen met significante verstandelijke beperkingen (IQ<50) in Nederland bedraagt circa 60.000 kinderen (zie hoofdstuk 3.1).

Welke problemen doen zich voor bij de initiële etiologische diagnostiek? Het streven naar vroegtijdige *signalering* van een afwijkende ontwikkeling vraagt enerzijds om screeningsstrategieën met hoge sensitiviteit en nagenoeg volledig bereik onder de doelgroep. Anderzijds dient het zaaien van onnodige onrust en twijfel vermeden te worden door optimale specificiteit van het onderzoek. Een aantal factoren bemoeilijkt de indicatiestelling en de timing van aanvullend onderzoek: de dynamiek en de grote variatie in de normale ontwikkeling, de geleidelijke overgang van zwakbegaafdheid naar mentale retardatie en het feit dat ontwikkelingsachterstanden en mentale retardatie meestal pas in de loop van de tijd werkelijk duidelijk worden.

De *diagnostiek naar de etiologie* van een globale ontwikkelingsachterstand en van mentale retardatie is complex en vaak tijdrovend. Dit is het gevolg van de enorme heterogeniteit van oorzaken en van de toenemende diagnostische mogelijkheden, de laatste jaren veelal gebaseerd op verbeterde inzichten in de moleculaire pathologie en toegenomen mogelijkheden in de neuroradiologie. Dit vraagt om goede samenwerking tussen signalerende instanties, huisartsen en diverse medische specialismen. Hier komen de wensen van ouders (ouder- en patiëntverenigingen) en van vertegenwoordigers uit de verschillende disciplines samen: met het oog op maatwerk in therapie, begeleiding en erfelijkheidsvoorlichting dient de diagnostiek grondig, tijdig en efficiënt te zijn. Door stroomlijning, standaardisatie waar mogelijk, en rekening houdend met individuele factoren waar nodig, kunnen doublures, tijdverlies en onnodig (kostbaar) onderzoek worden vermeden. Vanzelfsprekend moet worden gestreefd naar minimalisering van risico's, bijwerkingen en ongemak voor het kind.

De ontwikkeling van op wetenschappelijk bewijs gebaseerde richtlijnen, waarin op expliciete en toetsbare wijze rekening gehouden wordt met genoemde aspecten, levert de basis voor het medisch handelen. Daarnaast spelen klinische ervaring en afstemming met de voorkeuren van patiënt/ouders hierin een even belangrijke rol.

2.1. Aanleiding

Het initiatief voor de ontwikkeling van deze richtlijn werd oorspronkelijk genomen door een aantal leden van de sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de NVK. In het jaar 2000 werd naar aanleiding van de door het ministerie van VWS en de Orde gefinancierde projecten voor de ontwikkeling van "evidence based", medisch specialistische richtlijnen een bredere werkgroep geformeerd met vertegenwoordigers uit verschillende andere disciplines (kinderneurologie, klinische genetica, jeugdgezondheidszorg, artsen voor verstandelijk gehandicapten). De oorspronkelijk opzet was om een richtlijn te ontwikkelen voor de *signalering, diagnostiek en begeleiding* van kinderen met een verstandelijke handicap. Spoedig bleek dit project te veelomvattend en noopten beschikbare tijd en middelen tot beperking en afbakening van de taakomschrijving, waarbij de werkgroep meende zich in eerste instantie te moeten concentreren op richtlijnen voor de initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand en mentale retardatie.

Er zijn verschillende argumenten voor deze keuze: het belangrijkste argument is dat het domein van de initiële etiologische diagnostiek bij uitstek tot het werkkterrein van de kinderarts gerekend mag worden,

¹ In plaats van het begrip mentale retardatie worden ook wel de termen 'verstandelijke handicap' en 'verstandelijke beperking' gebezigd, waarbij de laatste term de voorkeur lijkt te gaan krijgen. Omdat deze richtlijn niet bedoeld is voor ouders en het begrip mentale retardatie bij artsen geen misverstanden oplevert, wordt hier het begrip mentale retardatie gebruikt.

hoewel ook kinderneurologen, klinisch genetici en andere specialismen in deze fase van de diagnostiek werkzaam kunnen zijn.

Het domein van de signalering van kinderen met een manifest afwijkende of mogelijk vertraagde psychomotorische en lichamelijke ontwikkeling behoort in Nederland traditioneel tot het werkkterrein van de jeugdgezondheidszorg (consultatiebureaus, schoolartsendiensten). De preventieve zorg- en onderzoekstaken zijn hier vergaand geprotocolleerd en gestandaardiseerd. Dit betekent niet zonder meer dat voor alle onderdelen een sterke wetenschappelijke onderbouwing (in de zin van “evidence based medicine”) bestaat. Daarnaast zijn er in de Nederlandse preventieve gezondheidszorg verschillende vormen van laagdrempelige advies- en onderzoekbureaus ontstaan, zoals b.v. de in veel plaatsen actieve Teams voor Integrale Vroeghulp of de zogenaamde VTO-teams (vroegtijdige onderkenning van ontwikkelingsstoornissen). Deze initiatieven, over het algemeen met een multidisciplinair (para)medisch en sociaal-pedagogisch karakter, werken niet met uniforme standaarden en werkafspraken. 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. Dit geldt ook voor het domein van de begeleiding van kinderen met een verstandelijke handicap. Hier spelen AVG’s (Arts voor Verstandelijk Gehandicapten) en revalidatieartsen naast de kinderartsen een belangrijke rol. Verschillende andere disciplines, waaronder de kindergeneeskunde, hebben belangrijke functies in de diagnostiek en behandeling van bijkomende medische problemen. Het belang van *evidence based* richtlijnen voor dit domein is duidelijk. De verdere ontwikkeling van richtlijnen vergt hier echter uitgebreid aanvullend systematisch literatuuronderzoek hetgeen een onderwerp voor een vervolgproject zou kunnen zijn.

Een verder argument om een richtlijn voor de initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand en mentale retardatie te ontwikkelen, was het gegeven dat er een grote variatie kan bestaan tussen artsen in de manier waarop de diagnostiek verricht wordt, zodat het voor ouders geregeld moeilijk te begrijpen is waarom de ene arts een specifiek diagnostisch onderzoek wel doet en de ander niet. Het aanbrenge van uniformiteit hierin was gewenst. De etiologie van een globale ontwikkelingsachterstand is buitengewoon divers. De kennis ten aanzien van etiologie is in de afgelopen decennia fors toegenomen, met name wat betreft genetica en neuro-imaging, en de classificatie van onderliggende ziekten is steeds duidelijker geworden. Niet alleen zijn meer ziekten benoembaar geworden, er kunnen ook steeds meer diagnoses met steeds meer zekerheid worden gesteld. Voorlopig lijkt er aan deze vooruitgang geen einde te komen: er is weer een aantal nieuwe, veelbelovende technieken in ontwikkeling.

Waar de kinderarts dus steeds meer mogelijkheden krijgt om een classificerende diagnose te (laten) stellen, wordt tegelijkertijd het scala aan mogelijkheden steeds moeilijker te overzien. Ondanks alle toegenomen mogelijkheden zullen er altijd kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand blijven bij wie geen diagnose kan worden gesteld. Desondanks blijft het noodzakelijk om te streven naar een zo efficiënt mogelijk diagnostisch pad dat leidt tot zoveel mogelijk diagnoses.

2.2. Doelstelling

Het zo vroeg mogelijk stellen van een classificerende, etiologische diagnose bij een kind met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie is om meerdere redenen van groot belang:

1. Een vroeg gestelde en zekere diagnose is noodzakelijk in die gevallen waarbij causale behandeling mogelijk is. Bij een enkel kind is het denkbaar dat min of meer een vorm van genezing bereikt kan worden; bij vele andere kinderen kan de behandeling leiden tot een betere kwaliteit van leven voor het kind.
2. Indien er sprake is van een erfelijk bepaalde aandoening is een zekere diagnose noodzakelijk om de ouders en andere familieleden tijdig juiste erfelijkheidsvoorlichting te geven en mogelijkheden aan te dragen die herhaling bij een volgend kind zouden kunnen voorkomen.
3. Een zekere diagnose kan inzicht geven in het te verwachten beloop van de aandoening en geeft zo de mogelijkheid te anticiperen op problemen en complicaties in de nabije en verdere toekomst.
4. Een diagnose verbetert de mogelijkheden voor de ouders en verzorgers om te communiceren met hulpverleners en lotgenoten. Te denken valt bijvoorbeeld aan lidmaatschap van ouder- en patiëntenverenigingen. Het helpt ouders en andere verzorgers te accepteren dat hun kind een verstandelijke beperking heeft en is van groot belang voor het adequaat omgaan met hun kind.

Deze richtlijn beoogt een efficiënte en waar mogelijk op wetenschappelijk bewijs gebaseerde strategie te formuleren voor de initiële etiologische diagnostiek naar de etiologie, alsmede de diagnostiek naar secundaire stoornissen welke een negatieve invloed kunnen hebben op ontwikkeling en cognitieve functies, bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie. Een heldere strategie moet tijdverlies, onnodig kostbaar onderzoek en doublures in het onderzoek kunnen voorkomen. Het gaat hier uitdrukkelijk om de grote lijnen en belangrijke keuzes in de diagnostische strategie. Deze richtlijn is niet bedoeld als een voor alle omstandigheden geldige leidraad bij de evaluatie van kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand en mentale retardatie. Klinische expertise en het rekening houden met bijzondere patiëntkarakteristieken en mogelijkheden van patiënten of voorkeuren van ouders zijn onmisbaar voor goede medische besluitvorming.

2.3. Doelgroepen en beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is bedoeld voor kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand en kinderen met mentale retardatie, blijkend uit geëigende testen. Appendix A geeft een overzicht van (inter-) nationaal gevalideerde testen voor een niveaubepaling.

Een in de internationale literatuur gangbare algemene definitie van mentale retardatie wordt gegeven door de American Association on Mental Retardation:

Mental retardation is a disability characterized by significant limitations both in intellectual functioning and in adaptive behavior as expressed in conceptual, social, and practical adaptive skills. This disability originates before age 18.

(http://www.aamr.org/Policies/faq_mental_retardation.shtml)

Het begrip *mentale retardatie* wordt gewoonlijk gereserveerd voor kinderen ouder dan circa 2½ jaar omdat vanaf die leeftijd het intellectueel functioneren betrouwbaar te meten is. Bij kinderen jonger dan circa 2½ jaar wordt gesproken over een *globale ontwikkelingsachterstand*.

In de praktijk acht de werkgroep deze leidraad geschikt voor kinderen indien er sprake is van:

- een globale ontwikkelingsachterstand, *of*
- een uitgesproken spraak/ taalontwikkelingsachterstand die niet direct neurologisch verklaarbaar is, *of*
- mentale retardatie op basis van een formele, internationaal geaccepteerde (en z.n. voor cultuur en moedertaal van patiënt gevalideerde) test, uitgevoerd door een gekwalificeerde pedagoog / psycholoog, *of*
- onmiskenbare mentale retardatie, evident zonder aanvullend psychologisch onderzoek (bij een jong kind [tot 4 jaar] impliceert dit veelal een IQ of Developmental Quotient [Ontwikkelingsquotiënt] van <50, voor een ouder kind [4 jaar en ouder] een IQ < 70)

De werkgroep acht deze richtlijn *niet zonder meer* geschikt voor kinderen met een ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie indien deze gepaard gaat met:

- een uitgesproken motorische ontwikkelingsachterstand, *of*
- focale neurologische symptomen of uitvalsverschijnselen, en epilepsie, *of*
- een aantal bijzondere uiterlijke kenmerken of bijkomende aangeboren afwijkingen die een verdenking op een syndroom rechtvaardigen, *of*
- richtinggevende aanwijzingen uit anamnese en onderzoek, die een specifieke diagnose waarschijnlijk maken welke eerst nagegaan kan worden, *of*
- sterke verdenking van sociale deprivatie als oorzaak van ontwikkelingsachterstand.

Het opstellen van een op systematisch literatuuronderzoek gebaseerde richtlijn die richting geeft aan alle vertakkingen van de diagnostische beslisboom in de hierboven genoemde situaties was binnen dit project niet mogelijk. Er is besloten om wel in een addendum een aantal aanwijzingen te geven voor diagnostisch onderzoek bij deze groep van kinderen, gebaseerd op beperkt literatuuronderzoek en consensus in de werkgroep.

Als primaire gebruiker van deze richtlijn heeft de werkgroep de algemene kinderarts voor ogen die behoefte heeft aan een leidraad voor rationele diagnostiek, waardoor enerzijds geen wezenlijke afwijkingen worden gemist en anderzijds overbodige diagnostiek wordt vermeden. In principe verschilt de initiële etiologische diagnostiek verricht door ervaren en in bepaalde aspecten meer bedreven onderzoekers zoals gespecialiseerde kinderartsen, kinderneurologen en klinisch genetici niet van de hier voorgestelde strategie. In sommige gevallen zal echter de aanwezigheid van meer of minder subtiele symptomen, afwijkingen of andere gegevens voor deze onderzoekers aanleiding kunnen zijn om een andere, over het algemeen meer gerichte of op onderdelen juist uitgebreidere strategie te volgen.

2.4. Uitgangsvragen

De meeste kinderartsen gebruiken in de praktijk de volgende onderzoeken:

- a. Dysmorfologisch onderzoek
- b. Neurologisch onderzoek
- c. Cytogenetisch onderzoek
- d. Fragiele X-onderzoek
- e. Neuroradiologisch (beeldvormend) onderzoek
- f. Metabool onderzoek
- g. Schildklieronderzoek
- h. Oogheelkundig onderzoek
- i. Audiologisch en audiometrisch onderzoek
- j. Dermatologisch onderzoek.²

De werkgroep is nagegaan wat het nut is van deze onderzoeken. Uitgangsvragen bij de bestudering van deze onderzoeken waren:

1. Wat is de waarde van elk van deze onderzoeken voor het stellen van een diagnose?
2. Wat is de plaats van elk van deze onderzoeken in het diagnostisch traject? Moet dit in het begin, tussentijds of aan het einde plaatsvinden? Gelijkijdig of sequentieel?
3. Moeten deze onderzoeken bij alle geretardeerde kinderen plaats vinden of alleen op indicatie? Wat is (zijn) in dit laatste geval de indicatie(s)?
4. Welke onderzoekstechniek moet gevolgd worden, eventueel gerelateerd aan de leeftijd, het ontwikkelingsniveau van het kind en de belasting voor de patiënt en betrouwbaarheid van deze techniek?

2.5. Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende ruim 3 jaar, in 20 vergaderingen van juli 2001 tot oktober 2004, aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Per deelonderwerp werden subgroepen geformeerd; de resultaten werden plenair besproken. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Naast de werkgroepleden heeft een groep onderzoekers een omvangrijke literatuurschets verricht en relevante studies op bewijskracht en kwaliteit beoordeeld. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, op basis van de beoordeelde literatuur en van consultatie van experts. Tijdens vergaderingen lichtten zij deze teksten toe. Ook hebben alle werkgroepleden gediscussieerd over de andere paragrafen en deze beoordeeld. De uiteindelijke teksten vormden een conceptrichtlijn die ter verkrijging van draagvlak op 26 oktober 2004 in een bijeenkomst van de klankbordgroep werd voorgelegd. Op basis van de conceptrichtlijn en de commentaarroude in januari en februari 2005 is de definitieve richtlijn d.d. 00 00 2005* geaccordeerd door de NVK.

² De werkgroep heeft gedragsonderzoek dat tot doel heeft om gedragskenmerken op te sporen die kunnen leiden tot een classificerende diagnose, buiten beschouwing gelaten.

2.6. Wetenschappelijke onderbouwing

2.6.1. Inleiding

Richtlijnen zijn gewoonlijk voor een belangrijk deel gebaseerd op gegevens uit de literatuur. De meest betrouwbare wijze van literatuuronderzoek is systematisch onderzoek van de literatuur evidence based wijze, waarbij originele empirische studies worden beoordeeld op hun kwaliteit, opbrengst, en bruikbaarheid bij het verrichten van diagnostisch onderzoek (Curry CJ *et al* 1997; Shevell MI 1998). De meeste richtlijnen ten behoeve van onderzoek bij mensen met een verstandelijke handicap zijn echter gebaseerd op ‘expert opinions’. Eén recent onderzoek poogde wel aanbevelingen te doen op een evidence based wijze (Shevell MI *et al* 2003). Het is een waardevol artikel. Toch maakten de gevolgde methodologie en de wijze waarop de resultaten in het artikel zijn weergegeven, het beoordelen van de resultaten ervan moeizaam:

- voor het literatuuronderzoek werd alleen de Engelstalige literatuur geraadpleegd
- de gebruikte zoektermen werden weergegeven, maar de wijze waarop de hiermee gevonden zeer grote hoeveelheid artikelen werden doorgenomen en de meest bruikbare artikelen werden geselecteerd, werd niet genoemd (zo geeft één van de gebruikte zoektermen in één publieke database al 57.641 hits, terwijl 160 artikelen uiteindelijk voor de review gebruikt zijn)
- er werd niet gemeld hoe de gekozen artikelen beoordeeld zijn, waarbij met name het onafhankelijk van elkaar beoordelen door twee of meer reviewers genoemd moet worden
- bij het grootste deel van de resultaten van de systematische review werd geen verschil gemaakt in resultaten naar locatie waar het onderzoek verricht wordt, en ook niet naar de mate van verstandelijke beperking van de patiëntengroep die onderzocht werd.

De werkgroep heeft vergeefs gepoogd om via contact met de auteurs van de richtlijn van de *American Academy of Neurology*, de ontbrekende gegevens op te vragen. Er is daarop besloten de gegevens uit deze richtlijn met voorzichtigheid te gebruiken, en vooral te varen op eigen, vergelijkbaar onderzoek. Dit onderzoek werd elders verricht (Van Karnebeek *et al* 2005).

2.6.2. Methodiek

Er werd een systematisch literatuuronderzoek verricht volgens de richtlijnen vermeld in het Cochrane Reviewers Handbook, gericht op de opbrengst van diagnostisch onderzoek bij mensen met een verstandelijke handicap, en afhankelijk van de lokalisatie van het onderzoek en de mate van verstandelijke handicap (Clark M en Oxman AD 2001). De gevolgde stappen zijn weergegeven in Figuur 1 (zie pagina 14).

2.6.2.1. Definities

Alle gebruikte termen werden voorafgaand aan het onderzoek gedefinieerd. Voor mentale retardatie werd de definitie gebruikt welke opgesteld werd door de *American Association on Mental Retardation*, de ernst van de mentale retardatie werd ingedeeld volgens de categorieën van de *World Health Organization* en de DSM-IV. Voor de definitie van de term etiologische diagnose werd de Schaefer-Bodensteiner standaard gebruikt (“a specific diagnosis that can be translated into useful clinical information for the family, including providing information about prognosis, recurrence risk, and preferred modes of available therapy”) (Schaefer GB en Bodensteiner JB 1992). De zes onderzochte onderzoekstechnieken werden apart gedefinieerd (zie paragraaf 2.6.2.2.).

2.6.2.2. Bestudeerde onderzoekstechnieken

Zes onderzoekstechnieken werden onderworpen aan systematisch literatuuronderzoek. Zij werden gekozen omdat ze de meest toegepaste technieken zijn, waarvan resultaten beschikbaar zijn uit verschillende populaties afkomstig van verschillende onderzoekslocaties, en omdat ieder van deze onderzoekstechnieken informatie kan opleveren die op zichzelf voldoende is om een etiologische diagnose te stellen.

Deze technieken zijn:

- dysmorfologisch onderzoek: lichamelijk onderzoek gericht op bijzondere uiterlijke kenmerken
- neurologisch onderzoek: lichamelijk onderzoek gericht op neurologische afwijkingen
- metabool onderzoek: standaard 24 uren urine onderzoek gericht op de uitscheiding van aminozuren, organische zuren, oligosacchariden, zure mucopolysacchariden, urinezuur en plasmaniveaus van metabolieten
- cytogenetisch onderzoek: G-gebandeerde karyogrammen (met een minimum aantal banden van 350-400) gericht op het vinden van numerieke en structurele chromosoom afwijkingen, en FISH onderzoek gericht op subtelomeer gelegen herrangschikkingen van de chromosomen
- Fragiele X-onderzoek: cytogenetisch onderzoek naar een fragiele site in de regio Xq27.3 in medium E199, of moleculair onderzoek naar CGG expansies van het *FMR-1* gen
- Neuroradiologisch onderzoek: onderzoek naar intracraniële afwijkingen door middel van MRI scan, CT scan, en echo van de hersenen.

2.6.2.3. Zoekstrategie

Uit twee recente reviews werden de hierin genoemde referenties gescreend op de MeSH termen en sleuteltermen (Curry CJ *et al* 1997; Hennekam RCM 1998). Op basis hiervan werden de meest gebruikte MeSH termen gekozen voor het literatuuronderzoek, namelijk: mental retardation; learning disorders; developmental disabilities; mass screening; cohort studies; case-control; retrospective studies; prospective studies; syndromes; multiple congenital anomalies; neurologic abnormalities; chromosome abnormalities; metabolic diseases; tomography; mutations. Deze werden gebruikt om te zoeken in vier literatuur databases over de aangegeven periode: Medline (1966-juni 2002), Embase (1983-juni 2002), Cochrane Database of systematic Reviews and Controlled Clinical Trials (2002), en Best Evidence Database (1991-juni 2002). De abstracts van alle aldus verkregen artikelen werden beoordeeld op grond van de volgende selectie criteria:

- a. artikelen moeten gepubliceerd zijn in peer-reviewed medische tijdschriften
- b. artikelen moeten gepubliceerd zijn in Nederlands, Engels, Frans, Duits, Italiaans, Spaans, of Portugees
- c. artikelen moeten de toepassing en het resultaat beschrijven van een of meer van bovengenoemde 6 onderzoekstechnieken
- d. de groep patiënten die onderzocht werd moet tenminste een grootte van 25 personen hebben, en de patiënten moeten een tevoren niet begrepen mentale retardatie hebben
- e. de patiënten moeten door een van de auteurs persoonlijk onderzocht zijn, of ten behoeve van het onderzoek onderzocht zijn door een clinicus die niet coauteur is
- f. het doel van het onderzoek moet zijn het vinden van de etiologie van mentale retardatie in de onderzoeksgroep
- g. de onderzoeksgroep moet een ongeselecteerde serie patiënten zijn uit de algemene bevolking, school, polikliniek, ziekenhuis of instelling voor verstandelijk gehandicapten
- h. de onderzoeksgroep mag wel geselecteerd zijn, maar alleen op basis van criteria die dmv anamnese of lichamelijk onderzoek op te sporen zijn
- i. de resultaten van het onderzoek moeten gedetailleerd beschikbaar zijn.

Alle stappen in de review werden uitgevoerd door twee onafhankelijk van elkaar opererende onderzoekers. Indien er een discrepantie bestond in interpretatie van een artikel, werd het artikel mede beoordeeld door een derde onderzoeker.

2.6.3. Dataverwerking

Er werd een standaardformulier ontwikkeld, waarop de details van elk van de artikelen genoteerd kon worden. Op het formulier kon de kwaliteit van het onderzoek beschreven in het artikel weergegeven wor-

den. Er werden hierop items genoteerd zoals studie ontwerp, studie groep, selectie van de studie groep, klinische relevantie van de studie groep, de aard van de diagnostische techniek(en) die werd(en) toegepast, de opbrengst van ieder van de onderzoekstechnieken, en de aard van de vastgestelde diagnoses. Er werden criteria gedefinieerd voor de kwaliteit van verricht onderzoek, bestaande uit de items: volledigheid van beschrijving van het onderzoek; aard van de criteria waarop de studie groep werd gekozen; gevolgde werkwijze bij het uitvoeren van de onderzoekstechniek; weergave van de resultaten van het onderzoek; en wijze waarop etiologische diagnoses werden gesteld en beschreven. Met behulp hiervan werd elk van de artikelen getoetst. Alleen indien een artikel werd beoordeeld als hebbende een ‘goede onderzoekskwaliteit’ werd het in de review geaccepteerd. Opnieuw werden alle stappen door twee onafhankelijke waarnemers verricht, en werd bij verschil tussen beiden de mening van een derde, opnieuw onafhankelijk waarnemer gevraagd.

2.6.4. Resultaten

In het QUORUM flowdiagram (zie figuur 1 op pagina 14) wordt het aantal vergaarde artikelen, en het aantal geaccepteerde en verworpen artikelen weergegeven (Clarke M 2000).

De redenen en aantallen artikelen die in de systematische review werden geëxcludeerd zijn vermeld in tabel 1. Een beschrijving met de belangrijkste karakteristieken van ieder van de gebruikte artikelen is separaat beschikbaar (Van Karnebeek CD *et al* 2005). De resultaten van het onderzoek voor elk van de onderzochte onderzoekstechnieken worden beschreven in hoofdstuk 6.

Tabel 1. Aantallen artikelen die in de systematische review zijn uitgesloten en de redenen hiervoor

Eerste fase: Totaal aantal artikelen dat geëxcludeerd werd: 4.412

	N=
I. Cohort < 25	373
II. Ingezonden brief / alleen review / alleen techniekbeschrijving	1.004
III. Geen van de 6 diagnostische technieken gebruikt	425
IV. Alleen screening groep / ook personen met een normaal IQ onderzocht	581
V. Aantal patiënten met MR in de studie groep onduidelijk	353
VI. Onderzoek bij personen met bekende oorzaak MR	1.075
VII. Andere taal dan de 7 toegestane talen	58
VIII. Patiënten niet persoonlijk onderzocht	274
IX. Overige redenen	269

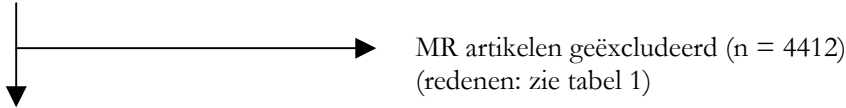
Tweede fase: artikelen die geëxcludeerd werden ten behoeve van de review van ieder van de onderzochte onderzoekstechnieken

	Dysmorfo- logisch onderzoek	Cytogene- tisch on- derzoek	Neurolo- gisch on- derzoek	Neuro- radiolo- gisch on- derzoek	Metabool onder- zoek	FraX onder- zoek
	N=	N=	N=	N=	N=	N=
I. Onvoldoende beschrijving van selectie	21	7	0	2	4	6
II. Onvoldoende beschrijving studiegroep	15	17	1	0	4	7
III. I + II	39	43	8	1	11	8
IV. Selectie bias	1	0	0	1	0	1
V. Onvoldoende data tav techniek	15	40	33	10	22	13

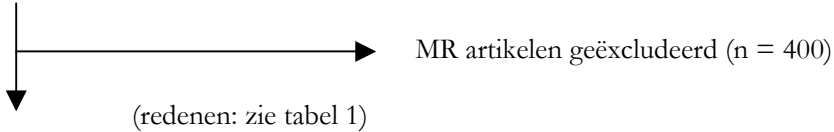
Figuur 1. QUORUM flow chart

Fase 1

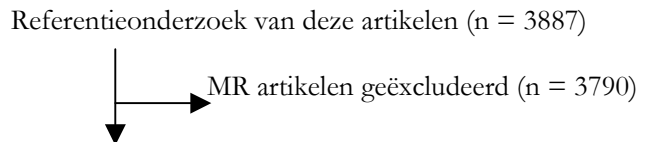
Mogelijk relevante MR artikelen
geïdentificeerd door middel van database
onderzoek (n = 4934)



MR artikelen verworven voor een
Meer gedetailleerde evaluatie (n = 522)



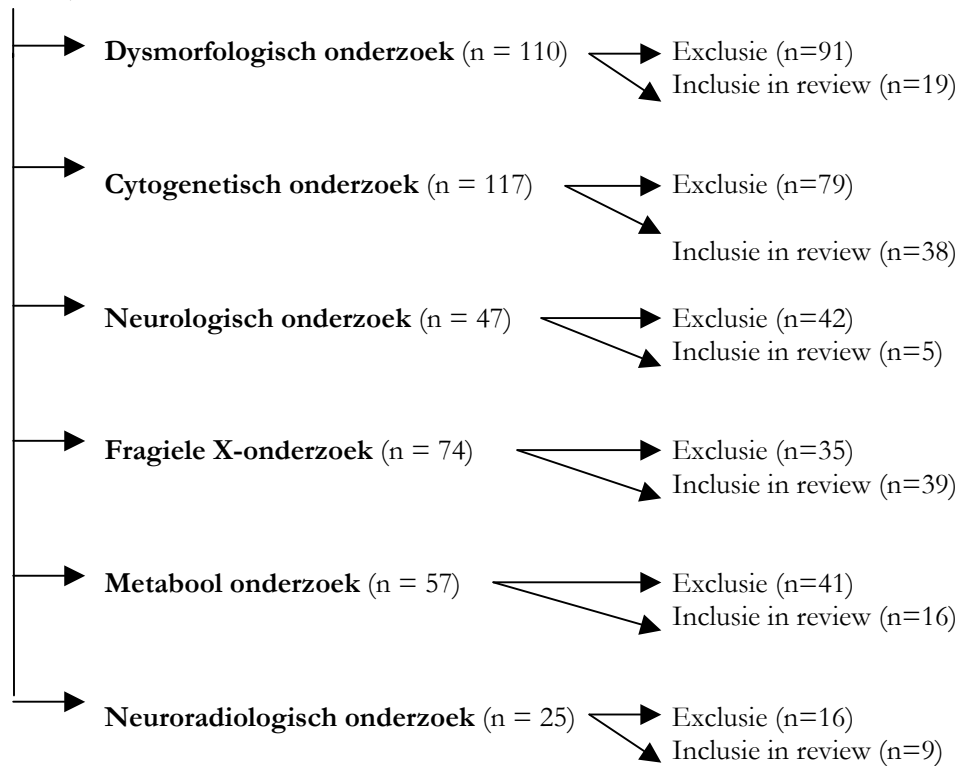
Mogelijk geschikte MR artikelen
geïnccludeerd in meta-analyse (n = 122)



Fase 2

Totaal van mogelijk geschikte
MR artikelen geïnccludeerd in
meta-analyse (n = 219)

MR artikelen verworven voor een
gedetailleerde evaluatie (n = 97)



2.7. Kostenimplicaties

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. De werkgroep heeft evenwel gemeend in deze richtlijn het onderwerp kosten buiten beschouwing te moeten laten. Pas wanneer er ook op het gebied van signalering en begeleiding van kinderen met een verstandelijke handicap aanbevelingen zijn, acht de werkgroep een beschouwing over kosten en kosteneffectiviteit opportuun.

2.8. Implementatie en Indicatorontwikkeling

Richtlijnen worden niet vanzelfsprekend opgevolgd. Het is aangetoond dat diverse omstandigheden en maatregelen de implementatie van richtlijnen kunnen bevorderen. Een inhoudelijk goede kwaliteit van de richtlijn is een zeer belangrijke voorwaarde, echter het is in het algemeen:

- niet goed mogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van een richtlijn;
- niet mogelijk om een één-op-één relatie aan te geven tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën in de praktijk;
- wel belangrijk om voor implementatie aandacht te besteden aan bevorderende en belemmerende factoren voor implementatie per doelgroep en/of setting (Hulscher M *et al* 2000).

De werkgroep rekent het niet tot haar taak aan te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd moet worden zou moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen voor implementatie doen. Daarnaast geeft de werkgroep enkele adviezen voor verder wetenschappelijk onderzoek (zie hoofdstuk 8).

2.9. Herziening

Uiterlijk in 2009 bepaalt de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding tot een herzieningstraject geven.

Literatuur

Borst-Eilers E. Ministerie VWS. Medische technologie assessment en doelmatigheid van zorg (brief). Rijswijk: VWS, 1997; (CSZ/EZ-9748001).

Clark M, Oxman AD. The Cochrane Library. 2001;4. Update Software. Updated Quarterly

Clarke M. The QUORUM statement. *Lancet* 2000;**355**:756-757.

Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cunniff C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997;**72**:468-477.

Gezondheidsraad. Van implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad: Den Haag, 2000, publicatie nr 2000/18.

Hennekam RCM. Abnormal mental development. In: Hennekam RCM (ed) Genetics for the Paediatrician. *Bailliere's Clin Paediatr* 1998;**6**(2):317-322.

Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.

Karnebeek CD van, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005;**13**:6-25.

Schaefer GB, Bodensteiner JB. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin N Am* 1992;**39**:929-943.

Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, Sheth RD. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;**60**:367-380.

Shevell MI. The evaluation of the child with a global developmental delay. *Semin Pediatr Neurol* 1998;**5**:21-26.

3. Epidemiologie en etiologie

Een richtlijn kan geen leerboek zijn. Vooral ten aanzien van een breed onderwerp als ontwikkelingsachterstand betekent dit dat een beperking in acht genomen dient te worden ten aanzien van de beschrijving van onderdelen ervan. De lezer wordt verwezen naar hoofdstukken in leerboeken voor een meer uitvoerig overzicht (Luckasson R *et al* 1992; Hennekam RCM 1998). Hier wordt volstaan met een samenvatting van een aantal aspecten van de epidemiologie van mentale retardatie, en een overzicht in tabelvorm van de etiologie (zie tabel 2, pagina 18).

3.1. Epidemiologie

Er zijn vele studies beschikbaar over de prevalentie van mentale retardatie. Helaas zijn de resultaten ervan moeilijk te vergelijken, omdat de definitie voor mentale retardatie die gebruikt werd vaak wisselde, de bestudeerde populaties vaak anders waren, en ook een wisselende onderzoekstechniek gevolgd werd. Bovendien zijn de getallen ook afhankelijk van onder andere leeftijd, geslacht, ras en sociale status.

Globaal is er de statistische benadering en de epidemiologische. De statistische benadering gaat uit van het begrip IQ. IQ testen zijn zo geconstrueerd dat in de algemene populatie een gemiddelde wordt gevonden van 100, met een standaarddeviatie van 15. Mentale retardatie wordt daarin gedefinieerd als een $IQ < -2SD = < 70 = < P2,3$. Dus statistisch is 2,3% van de populatie mentaal geretardeerd. Echter: de IQ verdeling is niet helemaal normaal verdeeld; in de lagere regionen is er nog een kleine ophoping, globaal overeenkomend met de ernstige MR (= $IQ < 50$), waarvan de prevalentie ligt in de orde van 0,4%. Tezamen geeft dit dus een statistische prevalentie van 2,7% of anders gezegd tussen 2,5 en 3,0%. De epidemiologische benadering laat grote verschillen zien. Roeleveld *et al.* verrichten in 1997 een meta-analyse en kwamen tot de volgende prevalentieranges: milde MR (IQ 50-70) in 0,4 – 8,0% en ernstige MR (IQ < 50) in 0,26 – 0,73 % van de populatie (Roeleveld N *et al* 1997). Leonard and Wen kwamen in een vervolgstudie (2002) tot een gemiddelde prevalentie van ernstige MR in schoolgaande kinderen van 0,38% en van milde MR van 3,3%, waarbij dit laatste getal sterk omhoog geduwd wordt door 2 studies die ver boven dat gemiddelde liggen namelijk resp. 8% en bijna 6%. In een eigen Australische studie kwamen Leonard *et al.* (2003) tot een totale prevalentie van 1,42%. Voor Nederland werd in 1988 een prevalentie gerapporteerd van 0,39% voor lichte verstandelijke handicap, terwijl voor een meer uitgesproken vorm van mentale retardatie de prevalentie 0,38% is (Maas *et al* 1988). Al geruime tijd is bekend dat de prevalentie van MR onder mannen hoger is dan die onder vrouwen (m/v = 1,4). Voor een deel is dat verklaarbaar door mutaties in X-chromosomale genen.

Concluderend kan worden gesteld dat gegevens in de wereldliteratuur over de totale prevalentie van MR sterk wisselend opgegeven worden, en deze naar schatting in Nederland ongeveer 1,5% bedraagt, waarvan 0,4% voor rekening komt van de ernstige MR.

Goede incidentiegegevens zijn maar weinig gepubliceerd. Omdat de meeste oorzaken van mentale retardatie gelegen zijn in prenatale processen, en slechts een (onbekend) gedeelte van de kinderen ook daadwerkelijk geboren worden, is het eigenlijk niet juist om van incidentie te spreken. Vandaar dat sommige studies spreken van ‘punt prevalentie’ of van ‘cumulatieve incidentie’, bepaald op een specifiek tijdstip. Er is één Nederlandse studie die een omschreven cohort pasgeborenen gedurende langere tijd volgde: de gevonden cumulatieve incidentie was 7,2 per 1.000 pasgeborenen (Uffen 1975). Dit is vergelijkbaar met een Canadese studie, waar voor kinderen met een IQ onder 70 een cumulatieve incidentie van 7,1 per 1.000 werd gevonden (Baird en Sadovnick 1985). Voor een lichte verstandelijke handicap werd een prevalentie gerapporteerd over de periode 1985-1987 in de Verenigde Staten van 8,4 per 1.000 kinderen met een IQ tussen 50 en 70, een prevalentie over de periode 1967-1976 in Australië van 5,4 per 1.000 kinderen met een IQ tussen 35 en 69, en opnieuw in Australië, over de periode 1983-1992, van 10,6 per 1.000 kinderen met een IQ tussen 40 en 69 (Murphy *et al* 1995; Wellesley *et al* 1992; Leonard *et al* 2003).

De resultaten van prevalentiestudies zijn de laatste decennia niet sterk veranderd. Dat is opvallend, want voor een aantal aandoeningen (bijvoorbeeld congenitale syfilis) is bekend of wordt verwacht dat de incidentie in deze periode is afgenomen door preventieve maatregelen, of dat het levend geboren worden van kinderen met ziektebeelden die gepaard gaan met mentale retardatie, werd voorkomen (bijvoorbeeld

Down syndroom; kinderen met neuraalbuisdefecten. Als er een invloed in dezen is van het specialisme Klinische Genetica, zal dit evenzeer leiden tot een afname van het aantal levend geboren kinderen met een mentale retardatie. Anderzijds worden echter meer kinderen dan in het verleden in leven gehouden met aangeboren afwijkingen of gevolgen van (sterke) vroeggeboorte, worden meer kinderen geboren uit moeders met een leeftijd waarop er een verhoogde kans bestaat op een numerieke chromosoomafwijking en is de levensverwachting van kinderen met vele ziektebeelden beduidend toegenomen door de verbeterde kindergeneeskundige zorg. Voor zover bekend verschuift de prevalentie de laatste jaren niet, hetgeen erop wijst dat de verschillende factoren elkaar goeddeels opheffen. Alleen voor Australië zijn 2 studies beschikbaar over 2 verschillende periodes, die vergelijkbaar zijn (Wellesley *et al* 1992; Leonard *et al* 2003). Meer gericht onderzoek hiernaar is zeker gewenst.

3.2. Etiologie

Het cognitief functioneren van de mens is een uiterst complex proces. Niet alleen de anatomie van de hersenen is hierbij van belang, maar ook de histologie en fysiologie. Bovendien zijn bij het normaal functioneren een uitzonderlijk groot aantal stofwisselingsprocessen betrokken. De regulatie binnen de hersenen van zowel bouw als stofwisseling zijn erfelijk bepaald, hetgeen een normaal functionerend genoom vereist. Een dergelijk complex geheel is dan ook nog extra gevoelig voor versturende factoren van buitenaf, zowel voor, tijdens als na de geboorte.

Dit alles tezamen maakt dat er even zoveel factoren aan te wijzen zijn die binnen de etiologie van mentale retardatie een rol spelen. Het is binnen een richtlijn niet goed mogelijk elk van deze factoren *in extenso* te behandelen. Voor de normale bouw en functie van hersenen wordt verwezen naar de gebruikelijke leerboeken (Sadler 2000; Epstein *et al* 2004; Scriver *et al* 2001; Vogel en Motulsky 1982). Een indeling van oorzaken van mentale retardatie wordt in tabel 2 weergegeven. Slechts aan ieder van de hoofdgroepen is een schatting toegevoegd van de frequentie van voorkomen (Hennekam 1998). Met nadruk zij hier vermeld dat het om schattingen gaat: er zijn in feite geen betrouwbare getallen beschikbaar ten aanzien van de frequenties waarin de verschillende oorzaken voorkomen. Ook de beschikbare *evidence based* literatuurstudies (Shevell *et al* 2003; Van Karnebeek *et al* 2005) verschaffen hierover geen gegevens. Zij geven slechts aan hoe vaak een afwijking wordt gevonden wanneer in een specifieke populatie een specifiek onderzoek wordt verricht. Het aantal studies waarbij binnen een enkele onderzoekspopulatie (vrijwel) alle onderzoekstechnieken werden toegepast is zo klein, dat hieruit geen zekere gegevens verkregen kunnen worden. De gerapporteerde frequenties van voorkomen van oorzaken van mentale retardatie variëren enorm. Belangrijke factoren die deze frequenties beïnvloeden zijn de selectie van de studiegroep, de gevolgde onderzoeksmethoden, de periode waarin het onderzoek verricht werd en de definities van elk van de oorzaken.

Tabel 2. Oorzaken van mentale retardatie, met een schatting van de frequentie waarin elk van deze oorzaken gevonden wordt bij mensen met een lichte (IQ 50-70) en meer uitgesproken (IQ<50) mentale retardatie

Type oorzaak	Frequentie van voorkomen	
	milde MR	matige/ernstige MR
Verworven oorzaken	8-27%	22-27%
<i>Teratogene oorzaken</i>		
Foetaal alcohol syndroom		
Maternale medicaties (met name anticonvulsiva)		
<i>Perinatale oorzaken</i>		
Asphyxie		
Hypoglycaemie		
<i>Infecties</i>		
<u>Prenataal</u>		
Rode hond		
Cytomegalie		
Toxoplasmose		

Perinataal.

Streptococcen

Listeria

Postnataal

Meningococcen

Pneumococcen

Genetisch bepaalde oorzaken 16-44% 20-63%

Chromosoomafwijkingen

Numerieke defecten

Down syndroom

Numerieke afwijkingen van geslachtschromosomen.

Andere numerieke afwijkingen (met name trisomie 13; trisomie 18)

Mozaïcismen voor numerieke afwijkingen

Structurele defecten

Frequente structurele chromosoomafwijkingen (met name 4p-; 5p-)

Zeldzame structurele chromosoomafwijkingen

Structurele chromosoomafwijkingen die alleen met gericht onderzoek gevonden worden (FISH) (met name Velocardiofaciaal syndroom; Williams syndroom)

Structurele chromosoomafwijkingen die alleen met recent beschikbaar gekomen technieken zichtbaar te maken zijn (met name Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; Multiplex Amplifiable Probe Hybridization; array Comparative Genomic Hybridization).

Gendefecten

Metabole stoornissen

Ontwikkelingsgendefecten (met name hydrocephalie; holoprosencephalie; lissencephalie)

Genen betrokken bij chromatinestructuur, genexpressie, transcriptie, translatie, en functioneren eiwitten post-translatie (met name Rett syndroom; Noonan syndroom; imprintingsdefecten)

Polygene en multifactoriële afwijkingen (met name neuraalbuisdefecten)

Genetisch bepaald door (nog) onbekende genen (met name Kabuki syndroom)

Onbekend 26-77% 15-54%

Literatuur

- Baird PA, Sadovnick AD. Mental retardation in over half-a-million consecutive live birth: an epidemiological study. *Am J Ment Defic* 1985;**4**:323-330.
- Epstein CF, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds). *Inborn Errors of Development*. Oxford University Press, 2004.
- Hennekam RCM. Abnormal mental development. In: Genetics for the Paediatrician. Hennekam RCM (ed). *Bailliere's Clin Pediatr* 1998;**6**(2):317-332.
- Karnebeek CD van, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005;**13**:6-25.
- Leonard H, Petterson B, Bower C, Sanders R. Prevalence of intellectual disability in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;**17**:58-67.
- Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;**8**:117-134.
- Luckasson R, Coulter DL, Polloway EA *et al*. *Mental retardation: definition, classification and systems of supports*. Washington DC, 1992, American Association on Mental retardation.
- Maas JMAG, Serail S, Janssen AJM. *Frequentie Onderzoek Geestelijk Gehandicapten* 1986. Tilburg: IVA, 1988.
- Murphy CC, Yeargin-Allsopp M, Decouflé P, Drews CD. The administrative prevalence of mental retardation in 10-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *Am J Publ Health* 1995; **85**:319-323.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997;**39**:125-132.
- Sadler T. *Langman's Medical Embryology*. Wilkins and Wilkins, Baltimore, 7th ed, 2000.
- Scriver CR *et al*, (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 2001.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, Sheth RD. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;**60**:367-380.
- Uffen RE. *Onderzoek Ernstig Zwakzinnigen Overijssel*. Almelo, 1975.
- Vogel F, Motulsky AG. *Human Genetics*. Springer Verlag, Berlin 1982.
- Wellesley DG, Hockey KA, Montgomery PD, Stanley FJ. Prevalence of intellectual handicap in Western Australia: a community study. *Med J Austr* 1992;**156**:94-102.

4. Timing van het diagnostisch traject: aanleiding en fasering

Onder “timing” heeft de werkgroep verstaan: “wanneer, naar aanleiding waarvan, moet een kind het diagnostische traject ingaan en in welke volgorde kan dit traject het beste worden doorlopen?”.

4.1. Wanneer is er een indicatie voor diagnostisch onderzoek?

Indien een kind evident tot de doelgroep behoort zoals omschreven in 2.3 is diagnostisch onderzoek geïndiceerd. Bij twijfel hierover, is het van belang om door middel van geschikte tests vast te stellen of er sprake is van een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie en zo ja, wat de mate van achterstand is (niveaubepaling; zie ook paragraaf 2.3 en appendix A). Deze testen dienen uitgevoerd te worden door een daarin getrainde psycholoog, pedagoog of testassistent(e).

Kinderen die niet voldoen aan de criteria zoals beschreven in 2.3 behoeven een ander (geïndividualiseerd) diagnostisch plan.

4.2. Hoe dient het diagnostisch traject te verlopen?

Het gehele diagnostische traject is onder te verdelen in twee fasen³:

- 1) De eerste fase bestaat uit:
 - a) (Familie)anamnese
 - b) Lichamelijk onderzoek, incl. neurologisch onderzoek
 - c) Audiologisch en audiometrisch onderzoek
 - d) Optometrisch en oogheelkundig onderzoek
 - e) Eventueel consult andere discipline(s), indien a) of b) daartoe aanleiding geven
 - f) Eventueel bepaling van FT₄ en TSH, indien het kind niet heeft deelgenomen aan de Nederlandse neonatale CHT-screening
- 2) De tweede fase bestaat uit:
 - a) Klassiek chromosomenonderzoek
 - b) Moleculair onderzoek
 - c) Metabool onderzoek
 - d) Neuroradiologisch onderzoek (bij voorkeur MRI)

De eerste fase:

Indien de achterstand eenmaal vastgesteld is moet bij alle kinderen, behalve uitvoerige anamnese en lichamelijk onderzoek, ook oogheelkundig en audiologisch onderzoek worden gedaan. De motivatie voor deze beide onderzoeken is gelegen in het gegeven dat vastgesteld moet worden of, en zo ja in hoeverre, een zintuiglijke stoornis bijdraagt tot het ontstaan c.q. de mate van de ontwikkelingsachterstand. Het is derhalve geen strikt diagnostisch onderzoek. Wanneer het kind niet deelgenomen heeft aan de Nederlandse neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie moet ook een bepaling van FT₄ en TSH uitgevoerd worden. Immers buiten Nederland zal, indien al gescreend wordt, dit vaak alleen gebeuren door middel van een TSH-bepaling. Centrale hypothyreoïdie wordt hierbij gemist (zie ook hoofdstuk 6.2.1, 6.2.2 en 6.2.3).

In deze eerste fase kan twijfel ontstaan over het belang van bepaalde bevindingen en dus is het hier de plaats waarbij een consult van een andere discipline wordt aangevraagd. Zo is het zinvol om bij de vraag of er sprake is van minimale dysmorphie of van een variant van de normale situatie, een consult aan te vragen bij een klinisch geneticus of een kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen. Ook kunnen gegevens uit de (familie)anamnese aanleiding geven tot een consult van een klinisch geneticus. Evenzo kan het

³ Voor de kwaliteitscriteria met betrekking tot de verschillende diagnostische onderzoekstechnieken zij verwezen naar Appendix B.

neurologische deel van het lichamelijk onderzoek vragen oproepen die een consult van een kinderneuroloog wenselijk maken.

De tweede fase:

Nadat de eerste fase van de diagnostiek doorlopen is kunnen er twee groepen van geretardeerde kinderen onderscheiden worden die in aanmerking komen om de tweede fase van het diagnostische traject te doorlopen:

1. Kinderen waarbij de kinderarts na het doorlopen van bovenstaand eerste deel van het traject, geen enkele aanwijzing voor een specifieke aandoening heeft gevonden.
2. Kinderen waarbij, al of niet door de kinderarts, aanwijzingen voor een specifieke aandoening zijn gevonden.

Er is geen betrouwbaar onderzoek gedaan naar de meest wenselijke volgorde waarin de verschillende onderzoeken moeten worden verricht. Bij het vaststellen van die volgorde kan een aantal criteria in overweging worden genomen. De mate van behandelbaarheid van de aandoeningen kan een grote rol spelen. Men zou daarom er voor kunnen kiezen eerst te kijken naar een ziektebeeld dat behandelingsmogelijkheden biedt. Voorts kunnen zaken als kosten van onderzoek, diagnostische opbrengst en ernst van de aandoening een rol spelen bij het vaststellen van de volgorde waarin onderzoeken worden uitgevoerd. Daarnaast spelen de lokale logistieke mogelijkheden een belangrijke rol. Goed overleg met de kinderarts-metabole ziekten, kinderneuroloog en klinisch geneticus / kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen is hierbij van het grootste belang.

In de praktijk zal men ook rekening moeten houden met zaken als benodigde anesthesie bijvoorbeeld bij MRI-onderzoek, de onwenselijkheid van te frequente bloedafname, eventuele moeilijkheden bij het verzamelen van urine, etc. Deze kunnen en zullen niet alleen per kliniek verschillen maar ook per (verwijzings)laboratorium. In veel gevallen zal het bij goede planning echter toch zeer wel mogelijk zijn om de diagnostiek van tweede fase in één poliklinische sessie of in een dagopname te realiseren. Daarvoor is goede coördinatie nodig met de afdelingen radiologie en eventueel anesthesie en met de “eigen” klinisch genetische en metabole laboratoria. Indien hierover goede afspraken en instructies worden vastgelegd kan, bijvoorbeeld voor metabool onderzoek meestal worden volstaan met een portie urine in plaats van 24 uurs-urine. Zo is het ook denkbaar dat in één eenmalige bloedafname, materiaal wordt afgenomen voor het volledige pakket van het cytogenetisch, moleculair en metabool onderzoek. Het verdient aanbeveling met het laboratorium goede afspraken te maken over de volgorde waarin de verschillende onderzoeken ingezet moeten worden. Deze volgorde wordt niet alleen bepaald door de vindkans of de opbrengst van het onderzoek maar ook door technische en praktische zaken rondom het betreffende onderzoek. De tijd die verloopt tussen het inzetten van een onderzoek en het bekend worden van het resultaat is buitengewoon variabel. Daarom is het van belang dat de kinderarts op het moment dat er een diagnose bekend wordt, de laboratoria waar nog onderzoeken lopen daarvan op de hoogte stelt. In zo'n geval kunnen de verder irrelevante onderzoeken afgebroken worden en dit kan kostenbesparend werken. Tenslotte valt te overwegen om een voor het kind traumatische bloedafname te combineren met een bijvoorbeeld voor het MRI-onderzoek benodigde anesthesie.

De uitkomst van de initiële diagnostiek kan zijn dat er 1) een zekere diagnose wordt gesteld, 2) aanwijzingen worden gevonden die richting geven aan verder onderzoek, of 3) geen diagnose wordt gesteld.

De eerste situatie doet zich zelden voor. Veelal is toch nog specialistisch onderzoek nodig om tot een definitieve diagnose te komen. Hierbij is samenwerking met een tertiair centrum nodig. In het tweede scenario kan het duidelijk zijn welke discipline (kinderneurologie, klinische genetica, metabole ziekten) in het tertiaire centrum aangewezen is om het vervolgonderzoek te leiden, maar dat is niet altijd het geval.

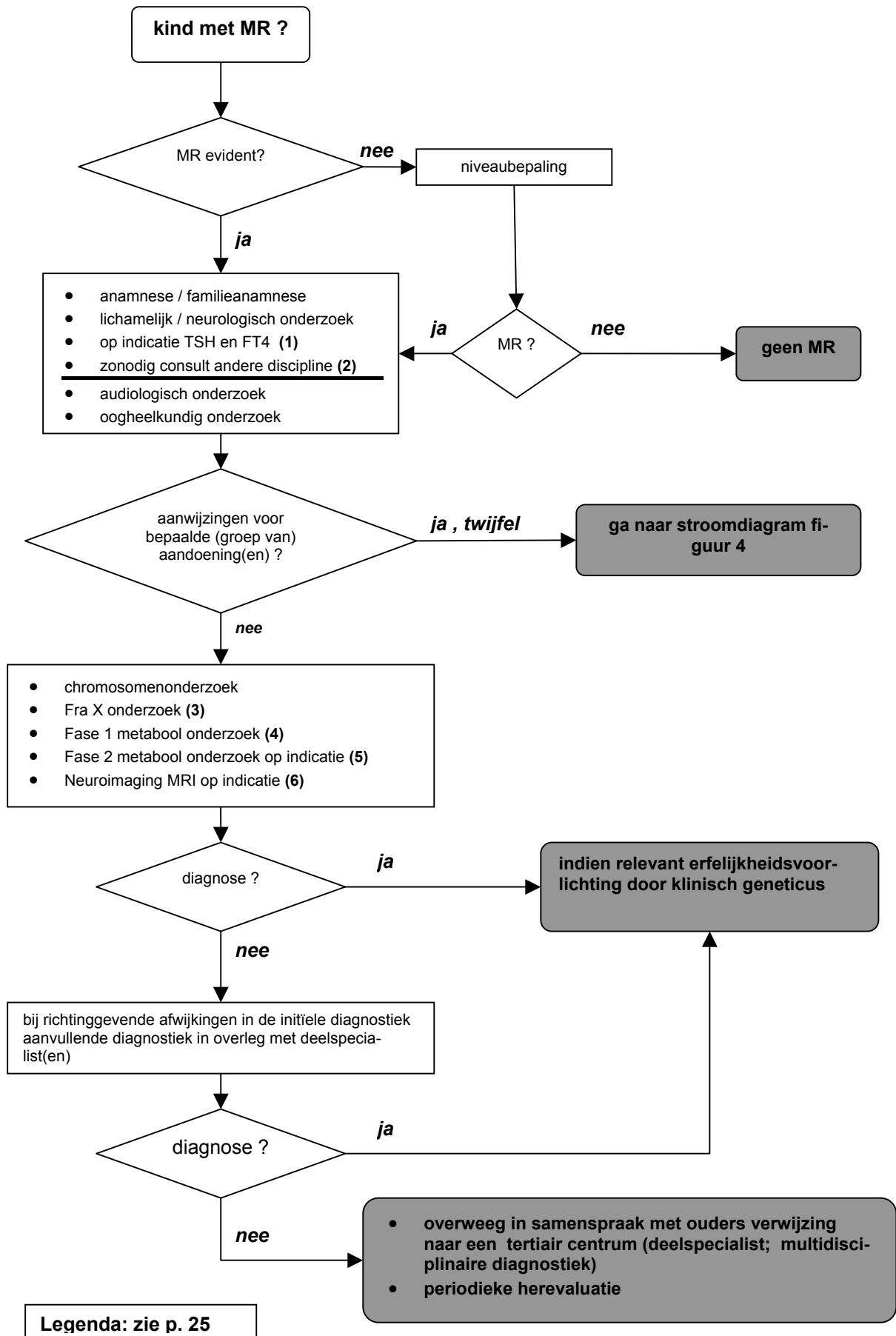
Lokale verwijs- en overlegstructuren tussen kinderarts en tertiair centrum bepalen dan het verwijsbeleid, waarbij multidisciplinair werkende teams de voorkeur hebben. Het derde scenario, geen diagnose, stelt arts en ouder voor een dilemma, dat grote zorgvuldigheid vereist. Er kunnen immers subtiele aanwijzingen in anamnese en lichamelijk en neurologisch onderzoek zijn gemist. Bij twijfel is uiteraard verwijzing naar een tertiair centrum geïndiceerd. Voor wat betreft de kinderen zonder diagnose is het dringend gewenst dat de kinderarts goede overlegstructuren met alle relevante disciplines in een tertiair centrum onderhoudt, waarbinnen laagdrempelig consultatie mogelijk is en in gezamenlijk overleg besloten kan worden of onderzoek door een derdelijnspecialist zinvol is. Vanzelfsprekend dienen wensen van ouders/verzorgers over staken van de zoektocht of juist doorgaan op derdelijnsniveau gerespecteerd te worden.

Bij een aantal ziektebeelden, gepaard gaande met MR, is sprake van een ontwikkeling in de tijd van andere symptomatologie. Indien bij het initiële onderzoek sprake is van weinig of geen bijkomende symptomatologie en er geen etiologische diagnose kan worden gesteld, is het noodzakelijk dat er een goede follow-up volgt. Herevaluatie in langere intervallen is belangrijk om de kans op het alsnog stellen van een diagnose te vergroten: *“watchful waiting”* en *“diagnosis by wait and see”*. Hoewel de werkgroep geen onderzoeksgegevens heeft kunnen vinden over de optimale timing van het vervolgonderzoek, lijkt een interval van 1 à 2 jaar zinvol, maar dit kan afhankelijk van de ontwikkelingsfase ook korter of langer zijn.

Het is vanzelfsprekend dat ook als er wel een diagnose wordt gesteld en het kind het zorgtraject ingaat, de kinderarts altijd alert moet blijven op de ontwikkeling van het ziektebeeld bij het individuele kind en eventuele wendingen in die ontwikkeling. Dit impliceert dat, ook als de kinderarts niet direct bij het zorgtraject is betrokken, zij of hij toch een vinger aan de pols moet houden en regelmatig follow-up moet plegen.

Figuur 2 geeft een overzicht van het gehele aanbevolen diagnostische traject.

Figuur 2. Stroomdiagram voor de initiële diagnostiek van globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie



Legenda figuur 2:

Dit stroomdiagram is gebaseerd op **systematisch** literatuuronderzoek en *expert opinions* (werkgroep, klankboordgroep, diverse secties van de NVK en de NVKN).

- (1) alleen indien geen neonatale CHT-screening in Nederland werd verricht
- (2) veelal kinderarts-erfelijke en aangeboren aandoeningen/klinisch geneticus, kinderneuroloog of kinderarts metabole ziekten
- (3) niet geïndiceerd bij microcefalie (FraX praktisch uitgesloten)
- (4) zie tabel 8 in paragraaf 6.1.3.
- (5) zie tabel 7
- (6) alleen indien er neurologische symptomen zijn (microcefalie en macrocefalie worden hierbij ook als neurologisch symptoom beschouwd)

5. Anamnese en lichamelijk onderzoek

Vrijwel alle richtlijnen, consensusaanbevelingen en overzichten over de beste diagnostische strategie bij mentale retardatie benadrukken het belang van een zorgvuldige anamnese (“thorough history”), en van het algemene pediatrische en neurologische lichamelijk onderzoek als de basis voor het opstellen van een doelmatig diagnostisch plan (Curry CJ *et al* 1997; Battaglia A, Carey JC 2003). Sommigen vermelden dysmorfologisch onderzoek als apart onderdeel met toegevoegde waarde, hoewel kwantificering van de bijdrage van specifiek dysmorfologisch onderzoek aan de uiteindelijke diagnose lastig is omdat zelden onderscheid wordt gemaakt tussen lichamelijk, neurologisch en dysmorfologisch onderzoek (Shevell MI *et al* 2001; Van Karnebeek CD *et al* 2005).

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 er van 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. Daarnaast is er een aantal belangrijke aandachtspunten samengevat in tabel 3 (anamnese) en tabel 4 (lichamelijk onderzoek).

Het verdient aanbeveling om anamnestiche gegevens, voor zover mogelijk, te verifiëren door middel van inzage in consultatiebureaudossiers (waarin uitgebreidere aantekeningen dan in het gemiddelde groeiboekje, vooral ook het van-Wiechen-schema), en in de beschikbare medische correspondentie met name wat betreft zwangerschap, partus en behandelingen post partum. Bij oudere kinderen is daarnaast ook informatie van school, orthopedagogen, etc. waardevol.

Tabel 3. Belangrijke elementen in de anamnese bij ontwikkelingsstoornissen / mentale retardatie

- familie-anamnese: (bij voorkeur met stamboom van 3 generaties) met bijzondere aandacht voor consanguïniteit, ontwikkelingsstoornissen, aangeboren afwijkingen inclusief macro- en microcefalie, epilepsie, ontwikkelingsniveau en schoolcarrière ouders, broers en zussen, overleden familieleden
- obstetrische anamnese: complicaties (hypertensie, diabetes mellitus, infecties, epilepsie etc.) en intoxicaties (medicatie, alcohol, drugs), prenatale groeigegevens, habituele abortus
- perinatale anamnese: wijze van bevallen, geboortegewicht, schedelomtrek, Apgarscore, navelstreng-pH, beloop in de eerste levensdagen (voedingsproblemen, hyperbilirubinemie, infecties, hypotonie)
- verloop van de verdere psychomotore ontwikkeling (mijlpalen), zintuiglijke functies, controle over mictie en defaecatie
- algemene groeiparameters, inclusief schedelgroei
- infecties en vaccinaties
- aanvalsgewijze verschijnselen en bijzondere gedragskenmerken (Van Balkom IDC *et al*, 1999)
- sociale context

Tabel 4. Bijzondere aandachtspunten bij het lichamelijk onderzoek

- algemene indruk, gedrag, kwaliteit contact
- groeiparameters (lengte, gewicht, schedelomtrek, eventueel zithoogte bij disproportie)
- bloeddruk en hartfrequentie
- fontanel (palpatie, grootte, schedelnaden)
- ogen (visus, cataract, kleur sclerae, telangieëctasieën, fundoscopie)
- oren (gehoor)
- gebit
- dysmorphieën (focus mede op minor abnormaliteiten en asymmetrieën (gehele lichaam)
- huid-, haar-, nagel- en slijmvliesafwijkingen, pigmentverschuivingen
- algemeen onderzoek van hart, longen en abdomen; orgaanvergrotingen?
- genitalia externa, puberteitsstadium
- wervelkolom, extremiteiten, eventuele contracturen
- neurologisch onderzoek (afhankelijk van leeftijd)
 - niveau van functioneren (cognitief, motorisch)
 - zintuiglijke functies en andere hersenzenuwen
 - kwaliteit van het spontane bewegingspatroon, tonus, grove motoriek, handvaardigheid
 - coördinatie
 - sensibiliteit
 - reflexpatroon

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 *et al* 1997).

Conclusies (niveau van bewijs: 4)⁴ en aanbevelingen:

1. Ervaring en zorgvuldigheid in het afnemen van de anamnese en in het verrichten van het lichamelijk onderzoek, het neurologisch onderzoek en het dysmorphologisch onderzoek zijn belangrijke voorwaarden voor het formuleren van een doelmatig diagnostisch plan bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie.
2. Anamnesticke bijzonderheden dienen bij voorkeur geverifieerd te worden d.m.v. gedocumenteerde gegevens (consultatiebureau, medische en andere relevante gegevens).
3. Follow-up en periodieke herevaluatie in langere intervallen kan van groot belang zijn om bij aanvaankelijk symptoomarme ziektebeelden de zich geleidelijk manifesterende richtinggevendende symptomen te signaleren.

⁴ Zie Appendix B voor een indeling van de niveaus van bewijs van de literatuur en daarop gebaseerde conclusies.

Literatuur

Balkom van IDC, Groen SE, Barth PG, Hennekam RCM. 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.

Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cunniff C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J. Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997;**72**:468-477.

Karnebeek CD van, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005;**13**:6-25.

Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic determination of childhood developmental delay. *Brain Dev* 2001;**23**:228-235.

6. Basispakket van onderzoek

6.1. Diagnostisch onderzoek

6.1.1. Chromosomenonderzoek

Verschillende systematische overzichten (Van Karnebeek *et al* 2005; Shevell *et al* 2003) hebben overtuigend aangetoond dat routinematig uitgevoerd chromosomenonderzoek bij alle gevallen van mentale retardatie gerechtvaardigd is. De opbrengst kan sterk variëren en is onder andere afhankelijk van de setting waarin onderzoek gedaan is (bijvoorbeeld instituut, polikliniek, school, populatie) en de ernst van de mentale retardatie. Zo blijkt uit het overzicht van Van Karnebeek *et al*(2005) de gemiddelde opbrengst voor wat betreft numerieke en structurele chromosoomafwijkingen tezamen in geval van borderline-milde mentale retardatie, matig ernstige-diepe mentale retardatie en indien onbekend, als volgt te zijn in de verschillende settings:

	Borderline-milde retardatie	Matig ernstige-diepe retardatie	Mate van retardatie onbekend
Instituut	1,8%	17,5%	8,3%
Polikliniek	5,4%	7,9%	10%
School	5,4%	2,3%	8,8%
Populatie	4,1%	26,0%	12,7%
Totaal	4,1%	13,3%	9,4%

De overall opbrengst ligt in de orde van 9,5 % (range 1,8-48,5%)(Van Karnebeek *et al* 2005), inclusief Down syndroom. Exclusief Down syndroom is dit ongeveer 3,2% (zie onder).

Uit alle verzamelde gegevens blijken de volgende trends:

- hogere opbrengst bij ernstiger mentale retardatie (zie boven).
- frequentie van numerieke afwijkingen is hoger dan die van structurele afwijkingen, respectievelijk 8,3% (range 0-42,9%) en 3,2% (range 0-9,8%) (van Karnebeek *et al* 2005); dit verschil komt voornamelijk voor rekening van Down syndroom. Desondanks blijft de opbrengst van structurele afwijkingen binnen elk van de verschillende settings van onderzoek en bij elk van de verschillende mate van MR dermate hoog, dat bij elk kind met MR chromosomenonderzoek zinvol blijft.
- frequentie van numerieke autosomale afwijkingen is hoger dan die van numerieke geslachtschromosomale afwijkingen (resp. 6,5% en 0,4%; Van Karnebeek *et al* 2005).
- numerieke geslachtschromosomale afwijkingen worden voornamelijk gevonden in patiënten met borderline-milde MR, terwijl numerieke autosomale afwijkingen vooral gezien worden in patiënten met ernstiger MR (Van Karnebeek *et al* 2005).
- hogere opbrengst als de mentale retardatie gepaard gaat met dysmorfieën en/of aangeboren afwijkingen (Van Karnebeek *et al* 2002). Zo werd een in studie onder 281 kinderen met MR verwezen naar een tertiair centrum voor diagnostiek gevonden dat de kans op het vinden van een chromosomale afwijking significant groter werd indien er 6 of meer "minor" afwijkingen aanwezig waren (Van Karnebeek *et al* 2002). Maar zelfs in geval van een kind met een borderline tot milde mentale retardatie zonder dysmorfieën blijft een chromosomenonderzoek geïndiceerd, gezien de opbrengst ervan (Van Karnebeek *et al* 2002).

Voor een nieuwe techniek als subtelomere FISH (Fluorescente In Situ Hybridisatie) worden door Van Karnebeek *et al* (2005) ook cijfers genoemd: een overall opbrengst van 4,4% (range 0-10,3%), maar aanzienlijk hoger in geval van matig ernstige-diepe MR (6,7 %, range 0-10,3) dan borderline-milde MR (0,5%, range 0-10,3). In de eerder genoemde studie naar de oorzaak van MR in 281 kinderen werd met deze techniek bij 1/184 (0,5%) een deletie gevonden (Van Karnebeek *et al* 2002). Selectie op basis van een checklist werd gesuggereerd, maar de effectiviteit ervan werd nog onvoldoende geëvalueerd om het

gebruik ervan aan te raden of te ontraden. De bruikbaarheid van deze dure techniek is beperkt en gebruik ervan kan door de werkgroep niet aangeraden worden.

Voor een aantal ziektebeelden kan chromosomenonderzoek worden verricht, specifiek voor de aandoening, door middel van FISH. Voorbeelden hiervan zijn Williams syndroom en velocardiofaciaal syndroom, waarbij microdeleties van een specifieke regio van een chromosoom aangetoond kunnen worden. Indien een dergelijke microdeletie aanwezig is, zullen er altijd klinische kenmerken van het bijbehorend syndroom aanwezig zijn.

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) (Rooms *et al* 2004; Schouten *et al* 2002), MAPH (Multiplex Amplifiable Probe Hybridization) (Kriek *et al* 2004; Sismani *et al* 2001) en array CGH (Comparative Genomic Hybridization) (Vissers *et al* 2003; Shaw-Smith *et al* 2004), zijn nog nieuwere technieken, die gericht zijn op het vinden van afwijkingen in het aantal copieën (deleties en duplicaties) en waarvan nu nog onvoldoende gegevens bekend zijn om aan te geven wat de precieze plaats in de patiëntenzorg zal zijn. De werkgroep stemt in met het vigerende beleid dat de indicatiestelling voor deze nieuwe technieken vooralsnog is voorbehouden aan klinisch genetici en kinderartsen die in diagnostisch onderzoek bij kinderen met MR gespecialiseerd zijn.

Aanbeveling:

1. In alle gevallen van mentale retardatie zonder bekende oorzaak is chromosomenonderzoek aangevraagd, onafhankelijk van de ernst, het geslacht en de aan- of afwezigheid van dysmorphieën en/of aangeboren afwijkingen.
2. Onderzoek naar specifieke microdeleties behoort alleen bij klinische aanwijzingen hiervoor verricht te worden.

6.1.2. Fragiele X Syndroom

Ten aanzien van het fragiele X syndroom is de situatie veel minder helder. Shevell *et al* (2003) komen tot een geschatte opbrengst met DNA onderzoek onder MR patiënten van 2,6%, terwijl Van Karnebeek (2005) uitkomt op 2,0% (range 0-13,6%). Gegevens van onderstaande tabel komen uit Van Karnebeek (2005).

	Borderline-milde retardatie	Matig ernstige-diepe retardatie	Mate van retardatie onbekend
Instituut	Geen data	0,7%	Geen data
Polikliniek	2,8%	2,7%	3,1%
School	1%	2,3%	3,5%
Populatie	Geen data	Geen data	13,6%
Gemengd	Geen data	Geen data	1,6%
Totaal	1,0%	2,7%	3,1%

Uit de verzamelde cijfers blijken enkele trends:

- hogere opbrengst bij ernstiger MR: borderline-mild = 1,0% en matig ernstig-diep = 2,7% (Van Karnebeek *et al* 2005).
- aanzienlijk hogere opbrengst bij mannelijk patiënten dan bij vrouwelijke patiënten: 2,0% en 0,2% respectievelijk (Van Karnebeek *et al* 2005).

De opbrengst met cytogenetische technieken (tot 1991-1992 de enige mogelijkheid) ligt in de orde van 5,4% (range 0-28,6%) (Van Karnebeek *et al* 2005). Deze hogere opbrengst wordt verklaard uit fout positieve uitslagen en het niet kunnen differentiëren met andere fragiele sites in de regio Xq27-q28.

DNA diagnostische laboratoria rapporteren onder mannelijke MR patiënten een opbrengst die ligt in de orde van 1-2% (Curry *et al* 1997; Hunter 2000). Dit betreft groepen patiënten, die in het algemeen niet

geselecteerd zijn op de ernst van de MR, ook niet op kenmerken van het fragiele X syndroom en evenmin op het familiair voorkomen van MR. Screening vooraf met een (klinische) checklist (Hagerman *et al* 1991; Butler *et al* 1993; Turner *et al* 1992; Giangreco *et al* 1996; Arvio *et al* 1997; De Vries *et al* 1997; Mila *et al* 1997; Gonzales *et al* 2000) leidt tot een hogere opbrengst en een aanzienlijke afname van het aantal onderzochte patiënten. Deze checklists bevatten items als ernst van de MR, familie-anamnese voor MR, faciale kenmerken, gedragskenmerken zoals ADHD en autistiform gedrag, testikel grootte, huid- en gewrichtskenmerken, en schedelomtrek. Wij bespreken twee van deze checklists, omdat deze beide gebaseerd zijn op moleculaire technieken, goed zijn opgezet en een hanteerbare lijst gebruiken. Giangreco *et al* (1996) gebruikten een checklist met 6 items (zie tabel 5; maximale score = 12) en kwamen tot een opbrengst van 9,5% indien de score 5 of hoger is en een afname van het aantal onderzochte mannelijke patiënten met bijna 60% zonder verlies van sensitiviteit. De Vries *et al* (1999) hanteerden een 7-item checklist (zie tabel 6; maximale score = 14) en vonden bij een score van 5 of meer een opbrengst van 7,6%, terwijl 86% van de mannelijke patiënten niet meer op fragiele X syndroom hoefden te worden onderzocht zonder verlies van sensitiviteit.

Tabel 5. Klinische checklist van Giangreco *et al* (1996) (voor jongens)

Kenmerk	Score 0	Score 1	Score 2
Mentale retardatie	IQ > 85	IQ 70-85	IQ < 70
Familie anamnese	negatief	vrouw in familie van moeder met psychiatrische aandoening	mentale retardatie in familie van moeder, passend bij X-gebonden overerving
Langwerpig gezicht	afwezig	beetje aanwezig	Aanwezig
Grote, prominere oren	afwezig	beetje aanwezig	Aanwezig
ADHD	afwezig	alleen hyperactief	Aanwezig
Autistiform gedrag*	afwezig	één van de 4	meer dan één van de 4

* = tactiele afweer, persevereren, handwapperen, slecht oogcontact

Tabel 6. Klinische checklist van De Vries *et al* (1999) (voor mannelijke adolescenten en volwassenen)

Kenmerk	Score 2	Score 1
Familie anamnese positief voor mentale retardatie	aangedane sibling, aangedane maternale oom, tante, neef, nicht	iedere andere aangedane verwant, passend bij X-gebonden overerving
Gezicht	lange kaak; hoog en breed voorhoofd	een van de 2
Oren	groot (cm) en afstaand	alleen maar groot
Gewrichten	hyperextensie van MCP V (> 90°) en I	hyperextensie van alleen MCP V
Huid	zacht en fluweelachtig aan de handpalm en te ruime huid op de handrug	alleen zacht en fluweelachtig
Testes*	beide testes > 30 ml	één testis > 30 ml
Persoonlijkheid	aanvankelijk verlegen en oogcontact mijndend gevolgd door vriendelijk gedrag en breedsprakerigheid met echolalie	enkele van deze kenmerken

* = gemeten met orchidometer

Hoe beknopter de checklist is, des te groter is de kans dat er in de praktijk ook daadwerkelijk gebruik van gemaakt gaat worden. Het is evenwel de ervaring van de werkgroep dat checklists door de kinderarts in de algemene praktijk nog (te) weinig gebruikt worden. Microcefalie wordt algemeen als een exclusiecriteria beschouwd. Bij een mannelijke patiënt wegen een positieve familieanamnese voor MR, passend bij X-gebonden overerving, en afwezigheid van microcefalie volgens de werkgroep zwaar.

Omdat de symptomatologie bij een vrouwelijke fragiele X syndroom patiënt minder specifiek is dan bij jongens en de retardatie veelal mild tot borderline is of er zelfs alleen leerproblemen kunnen zijn, stelt de werkgroep voor bij een vrouwelijke patiënt de familieanamnese een nog zwaardere rol toe te bedelen.

Aanbevelingen:

1. DNA onderzoek naar het fragiele X syndroom bij een mannelijke patiënt met MR is geïndiceerd indien geen microcefalie aanwezig is.
2. DNA onderzoek naar het fragiele X syndroom is geïndiceerd bij een vrouwelijke patiënt met MR, waarbij een positieve familie-anamnese, passend bij X-gebonden overerving zwaar weegt.
3. Het gebruik van een checklist is zinvol ter vergroting van de diagnostische opbrengst en secundair kostenbesparing.

6.1.3. Metabool onderzoek

De waarde van metabool onderzoek bij een kind met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie is op basis van beschikbare gegevens uit de literatuur moeilijk te bepalen. Shevell *et al* (2003) vonden in hun systematisch literatuuronderzoek ten behoeve van een evidence based richtlijn voor de diagnostische evaluatie van kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand een diagnostische opbrengst van 0,6 – 13,6% (7 studies). In de twee grootste door hen geciteerde studies betreffende totaal 2655 niet geselecteerde patiënten met een globale ontwikkelingsachterstand was de opbrengst respectievelijk 0,6% en 1,3% (Henderson *et al* 1981; Reinecke *et al* 1983). De hogere percentages werden gevonden in studies met bijzondere populatiekenmerken (in bepaalde regio's frequent voorkomende erfelijke stofwisselingsziekten, consanguïniteit), dan wel met behulp van een stapsgewijs selectief onderzoeksprotocol (Papavasiliou *et al* 2000).

Van Karnebeek *et al* (2005) vonden in hun recentere systematisch literatuuronderzoek 16 studies, volgend aan gedefinieerde minimale kwaliteitseisen, waarin de waarde van metabool onderzoek werd nagegaan. De diagnostische opbrengst varieerde van 0,2 – 8,4% met een mediaan van 1%, ook hier sterk afhankelijk van specifieke karakteristieken van de onderzochte populatie en de beschikbaarheid van neonatale PKU screening. Als argument voor preselectie en een stapsgewijze aanpak ter verhoging van de diagnostische opbrengst (13,6%) citeren de auteurs eveneens de eerder aangehaalde studie van Papavasiliou *et al* (2000). Van Karnebeek *et al* (2005) bespreken in hun overzicht ook uitvoerig een aantal beperkingen van de beschikbare literatuur. Zelden werden de onderzochte individuen voldoende beschreven. De gebruikte onderzoeksprotocollen waren zeer variabel en/of onvoldoende expliciet zodat vergelijking niet mogelijk was. In eerdere richtlijnen, waaronder die van Shevell, werd onvoldoende duidelijk gemaakt op welke wijze selectie van de voor analyse geïnccludeerde studies heeft plaats gehad. Onduidelijk blijft ook de waarde van negatieve onderzoeksresultaten in de evaluatie van kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie. Deze auteurs concluderen enerzijds dat metabool onderzoek als *initieel* routineonderzoek bij alle kinderen niet zinvol is, doch dat anderzijds de diagnostische opbrengst bij afwezigheid van aanwijzingen voor andere oorzaken voldoende hoog is om metabool onderzoek te rechtvaardigen. Het gebruik van *checklists* zou de opbrengst daarbij waarschijnlijk aanzienlijk kunnen verhogen.

Diagnostische strategie bij metabool onderzoek

De kans op het signaleren van mogelijk belangrijke *aanwijzingen* voor een onderliggende erfelijke stofwisselingsziekte is sterk afhankelijk van ervaring en zorgvuldigheid bij het vergaren van gegevens uit de anamnese, de familiegeschiedenis en het lichamelijk onderzoek (Saudubray en Charpentier 2001). Voor een uitvoerige bespreking en algoritmen wordt verwezen naar relevante leerboeken op dit gebied. (Saudubray en Charpentier 2001; Fernandes *et al* 2000). Hieruit kunnen *checklists* worden afgeleid. Tabel 7 geeft een samenvatting van de meest belangrijke aanwijzingen voor onderliggende stofwisselingsziekten, welke een indicatie vormen voor het initiëren van metabool onderzoek.

Een volledig metabool onderzoek zonder enige vorm van preselectie is in de praktijk zelfs bij benadering niet haalbaar en evenmin wenselijk vanwege de invasiviteit en belasting voor de patiënt (b.v. biochemisch onderzoek op biopten van diverse organen, belastingsproeven). Daarom is het van groot belang om het

onderzoek te structureren. Het doel is om zo snel mogelijk te komen tot gerichte aanvullende diagnostiek. Hierbij kunnen globaal drie fasen worden onderscheiden⁵:

Fase 1 (basaal klinisch-chemisch laboratoriumonderzoek)

Het basale klinisch-chemisch laboratoriumonderzoek dat in vrijwel alle ziekenhuizen betrouwbaar kan worden uitgevoerd (zie tabel 8). Voor de interpretatie van de uitkomsten wordt ook hier verwezen naar de bovengenoemde standaardleerboeken. Afwijkende resultaten in deze fase kunnen in een vroeg stadium richting geven aan de verdere diagnostiek (voorbeeld: een verhoogd lactaatgehalte zal bijzondere aandacht vragen voor mitochondriële aandoeningen). Indien op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek de indicatie voor onderzoek naar erfelijke stofwisselingsziekten is gesteld, moet het onderzoek –ook bij normale bevindingen bij Fase 1 onderzoek – gevolgd worden door verdergaande diagnostiek.

Fase 2 (metabole basisdiagnostiek)

De metabole basisdiagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten (zie tabel 9) wordt uitgevoerd op urine en plasma (basisscreening) in gespecialiseerde laboratoria voor erfelijke stofwisselingsziekten die alle zijn verbonden aan een afdeling klinische genetica gevestigd in de academische ziekenhuizen. De minimale omvang van deze basisdiagnostiek is in alle centra dezelfde. Er zijn echter, afhankelijk van lokale expertise en onderzoekszwaartepunten, in de meeste centra additionele bepalingen toegevoegd aan het basispakket. Zelden leveren afwijkingen gevonden in deze fase een definitieve diagnose. Gevonden afwijkingen zijn echter bepalend voor de keuze van zeer gericht en geavanceerd aanvullend laboratoriumonderzoek (Fase 3; zie hierna), b.v. enzymdiagnostiek of nader onderzoek van een beperkt aantal stofwisselingspaden noodzakelijk.

Fase 3 (aanvullende gerichte metabole diagnostiek)

Voor de interpretatie van de uitkomsten in Fase 2 en het bepalen van de verdere diagnostische strategie in de derde fase is het van cruciaal belang dat het laboratorium beschikt over alle relevante klinische informatie. Soms kan worden volstaan met reeds beschikbaar materiaal (bloed, urine). Vaak is echter additioneel (lichaams)materiaal nodig (liquor, weefselbiopten), of zijn metabole functietesten (belastingproeven) geïndiceerd. Hierbij is overleg met c.q. verwijzing naar een kinderarts-metabole ziekten altijd zinvol en meestal noodzakelijk. Overleg met een kinderarts-metabole ziekten en/of een kinderneuroloog is ook geïndiceerd indien er in Fase 2 geen afwijkingen worden gevonden, terwijl er wel degelijk aanwijzingen voor erfelijke stofwisselingsziekten uit anamnese en lichamelijk onderzoek naar voren zijn gekomen.

Conclusies:

1. De waarde van metabool onderzoek, gemeten aan de opbrengst van diagnostisch relevante afwijkingen, is in een niet geselecteerde populatie van individuen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie gering (< 1%) (niveau van bewijs: 2).
2. Preselectie en gericht onderzoek op geleide van aanwijzingen uit anamnese en lichamelijk onderzoek kan de diagnostische opbrengst verhogen. Checklists kunnen in deze waardevol zijn. Men dient zich echter te realiseren dat geen enkele checklist in een prospectieve studie gevalideerd is (niveau van bewijs: 3).
3. Signaleren van relevante aanwijzingen is sterk afhankelijk van ervaring en zorgvuldigheid in het diagnostisch proces (niveau van bewijs: 4).
4. Uit het oogpunt van beperking van invasieve en belastende diagnostiek en vanuit overwegingen samenhangende met beschikbare onderzoekscapaciteit en kosteneffectiviteit is de strategie bij het metabool onderzoek gericht op het zo efficiënt mogelijk beperken van resterende diagnostische mogelijkheden door een gefaseerde aanpak (niveau van bewijs: 4).
5. Fase 1 diagnostiek kan in elk ziekenhuis betrouwbaar worden uitgevoerd; indien geïndiceerd kan Fase 2 diagnostiek in de meeste ziekenhuizen worden ingezet.
6. Voor de planning van aanvullende gerichte diagnostiek (Fase 3) is overleg met een gespecialiseerde deskundige, b.v. een kinderarts-metabole ziekten altijd zinvol en meestal noodzakelijk (niveau van bewijs: 4).

⁵ Hoewel er in de meeste welvarende landen globaal vergelijkbare strategieën worden gevolgd, ontbreekt internationale standaardisatie van de onderzoekspakketten. De werkgroep beperkt zich in deze bespreking dan ook tot de Nederlandse situatie.

De werkgroep kon op basis van de beschikbare gegevens uit de literatuur geen indicatie vinden voor het verrichten van metabole basisdiagnostiek (Fase 2) bij elk kind met mentale retardatie / globale ontwikkelingsachterstand. Vele deskundigen wezen echter op het feit dat de symptomatologie van erfelijke stofwisselingsziekten, zoals ook blijkt uit tabel 7, zeer divers en soms zeer discreet kan zijn, en bevelen daarom metabool onderzoek (Fase 2) bij alle kinderen met mentale retardatie aan.

Verder bleek bij consultatie van deskundigen binnen en buiten de werkgroep dat niet eensluidend werd gedacht over de zin van metabole basisdiagnostiek: sommige experts benadrukten het belang voor therapeutische opties bij sommige patiënten en het belang voor erfelijkheidsonderzoek, anderen benadrukten dat dit slechts voor een enkele patiënt gold en dan nog slechts in beperkte mate speelde, en het een te forse investering van mankracht en middelen vroeg. Allen waren het er over eens dat er dringend behoefte bestaat aan nadere, onbevooroordeelde evaluatie van de metabole basisdiagnostiek in Nederland.

De werkgroep concludeert dat metabole basisdiagnostiek niet zinvol is indien er sprake is van mentale retardatie zonder bijkomende symptomatologie, waarbij echter hoge eisen moeten worden gesteld aan de kwaliteit van anamnese, lichamelijk onderzoek, en documentatie.

Er is door de werkgroep geen nadere analyse verricht van meer recent vastgestelde stofwisselingsstoornissen zoals creatine transporter stoornissen (Salomons *et al* 2001; Rosenberg *et al* 2004). De werkgroep is van mening dat er voorsnog onvoldoende gegevens bekend zijn om aan te geven wat de precieze frequentie van voorkomen van deze stoornissen zal zijn, en stemt in met het vigerende beleid dat de indicatiestelling voor onderzoek naar deze ziektebeelden nu voorbehouden is aan kinderartsen-metabole ziekten of anderen die in diagnostisch onderzoek bij kinderen met MR gespecialiseerd zijn.

Aanbevelingen:

1. Bij kinderen met mentale retardatie zonder specifieke kenmerken of aanwijzingen is basaal klinisch-chemisch laboratoriumonderzoek (Fase 1 onderzoek) geïndiceerd.
2. Indien in anamnese en/of lichamelijk onderzoek aanwijzingen voor een erfelijke stofwisselingsziekte worden gevonden, is metabole basisdiagnostiek (Fase 2 onderzoek) altijd geïndiceerd.
3. Indien een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanknopingspunten voor een stofwisselingsziekte opleveren (zie tabel 7), kan Fase 2 onderzoek achterwege blijven.
4. De aanvraag voor de metabole basisdiagnostiek (Fase 2 onderzoek) dient vergezeld te gaan van alle relevante klinische informatie.
5. Indien bij Fase 1 en/of Fase 2 onderzoek afwijkingen worden gevonden, is overleg met een deskundige (kinderarts metabole ziekten; klinisch chemicus verbonden aan een in stofwisselingsziekten gespecialiseerd laboratorium) over de verdere diagnostiek (Fase 3) noodzakelijk.
6. Indien anamnese, lichamelijk onderzoek of andere klinische gegevens aanwijzingen voor een erfelijke stofwisselingsziekte leveren, maar bij Fase 1 en Fase 2 onderzoek geen richtinggevende afwijkingen worden gevonden, is overleg met een deskundige over eventuele aanvullende diagnostiek noodzakelijk.
7. Kinderen zonder specifieke kenmerken of aanwijzingen dienen over een langere periode (jaren) vervolgd te worden met het oog op de manifestatie van nieuwe symptomen die een indicatie kunnen vormen voor metabool onderzoek.
8. Er bestaat dringend behoefte aan nader wetenschappelijk onderzoek naar indicaties, opbrengst, kosten, en consequenties van metabole basisdiagnostiek voor patiënt en diens familie in Nederland.

Tabel 7. Symptomen en bevindingen die kunnen wijzen op een onderliggende erfelijke stofwisselingsziekte bij een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie (gebaseerd op Fernandes *et al* 2000, p. 3- 41)

1. algemeen:

- a. 'failure to thrive'
- b. anorexie
- c. braken met lethargie
- d. voedingsproblemen
- e. frequente infecties
- f. hypotonie
- g. maternale pathologie (b.v. HELLP, PKU)
- h. onverklaarde ernstige moeheid

2. dysmorphologie:

- a. grove gelaatstreken, vergroving van gelaatstreken
- b. aangeboren afwijkingen en dysmorfieën
- c. intra-uteriene groeiretardatie

3. neurologie:

- a. macro- en microcefalie
- b. progressieve neurologische en mentale deterioratie (knik in de ontwikkeling) met leeftijdsafhankelijke presentatie van bijkomende symptomen
- c. disharmonisch ontwikkelingsprofiel
- d. psychose, schizofrenie, gedragsstoornissen
 - acute aanvallen van coma, delier, hallucinaties, verwardheid, psychotische beelden
 - progressieve mentale regressie, intellectuele desintegratie en psychose, automutilatie
- e. spastische paraplegie/paraparese
- f. ataxie
- g. extrapiramidale stoornissen
 - chorea
 - dyskinesie
 - dystonie
 - Parkinsonisme
- h. (myoclonus)epilepsie
- i. perifere neuropathie
- j. (voorbijgaande) hypotonie in de neonatale periode
- k. myologie:
 - inspanningsintolerantie
 - myoglobulinurie
 - spierpijnen. -krampen
 - myopathie
- l. Leigh syndroom (basale kernen)
- m. cerebrale calcificaties
- n. cerebellaire hypoplasie
- o. olivopontocerebellaire atrofie
- p. corpus callosum agenesis

4. ophthalmologie:

- a. corneale troebelingen
- b. keratitis
- c. microcornea
- d. ectopa lentis
- e. cataract
- f. cherry red spot
- g. retinitis pigmentosa
- h. abnormale oogbewegingen, nystagmus
- i. ptosis, strabismus, externe ophthalmoplegie

2. audiologie

- a. doofheid, sensorineuraal

5. cardiologie:

- a. arrhytmie, geleidingsstoornissen
- b. hartfalen
- c. cardiomyopathie
- d. SIDS in familie

6. pulmonologie:

- a. interstitiële longafwijkingen
- b. stridor

7. gastroenterologie:

- a. recidiverende buikpijnaanvallen
- b. acute pancreatitis
- c. chronische diarree
- d. failure to thrive
- e. hypocholesterolemie

8. hepatologie

- a. cholestatische icterus
- b. cirrhosie
- c. leverfalen
- d. Reye syndroom

9. nefrologie

- a. hemolytischuremisch syndroom
- b. nephrolithiasis, nephrocalcinose
- c. nephrotisch syndroom
- d. tubulaire nephropathie
- e. interstitiële nefropathie
- f. polycysteuze nieren
- g. abnormale kleur en geur van de urine

10. hematologie

- a. acanthosis
- b. anemie
 - megaloblastair
 - non-macrocytair, hemolytisch of gecombineerde effecten
- c. hemorrhagische diathese
- d. pancytopenie, leukopenie, thrombopenie
- e. vacuolen in lymfocyten
- f. atrofie

11. endocrinologie

- a. diabetes mellitus en pseudodiabetes
- b. hyperthyreoidie, hypothyreoidie
- c. hypogonadisme, steriliteit
- d. hypoparathyreoidie
- e. zoutverliezende syndromen
- f. ambigue genitalia
- g. kleine lengte en GH-deficientie

12. bot

- a. osteopenie, osteoporose
- b. epifyseale stippeling (calcificaties)

13. reumatologie

- a. arthritis, contracturen, botnecrose
- b. botcrises

14. dermatologie

- a. acrocyanose

- b. alopecia
- c. angiokeratose
- d. 'brittle hair'
- e. hemangiomen
- f. hyperkeratose
- g. ichthyose met erythrodermie
- h. laxiteit, abnormale littekenvorming, makkelijk hematomen
- i. subcutane noduli
- j. fotosensitiviteit, eczeem
- k. pili torti
- l. telangiectasieën, purpura, petechieën
- m. trichorrhexis nodosa
- n. huidulceraties
- o. vesiculaire en bulleuze afwijkingen

15. vasculair

- a. Raynaud fenomeen
- b. thrombo-embolische fenomenen ('stroke-like episodes')

16. psychiatrie (zie neurologie)

NB: Deze lijst is bedoeld voor kinderen vanaf de leeftijd van één jaar en niet zonder meer geschikt voor zuigelingen met psychomotore retardatie. De volgorde heeft geen implicaties wat betreft de klinische relevantie.

Tabel 8. Fase 1. Basaal klinisch chemisch laboratoriumonderzoek

Plasma	<ul style="list-style-type: none"> - glucose (na een normale nuchtere periode - geen vastenproef) - capillaire bloedgasanalyse met anion gap - laktaat en pyruvaat (na een normale maaltijd*) - ammoniak (na een normale maaltijd) - erythrocytenindices, bloedbeeld met differentiatie (vacuolen in lymphocyten) - cholesterol, triglyceriden - transaminasen, alkalische fosfatase, gamma-GT, op indicatie: creatine kinase (CK) - kreatinine - urinezuur
Urine	<ul style="list-style-type: none"> - eiwit - glucose - reductie - ketonen - sulfiet (alleen zinvol in verse urine)
<p>* in geval van glycolyse-, ademhalingsketen- en citroenzuurcyclusdefecten kan vooral na koolhydraatbelasting een verhoogd laktaatgehalte in het bloed worden gemeten. Nuchtere laktaatabepalingen zijn zinvol bij verdenking van gluconeogenesedefecten en glycogeenstapelingsziekten.</p>	

Tabel 9. Fase 2. Basisdiagnostiek erfelijke stofwisselingsziekten

Urine
- reducerende stoffen, glucose, eiwit en sulfiet
- kreatinine, urinezuur
- aminozuren kwantitatief
- organische zuren GC-MS
- mucopolysacchariden kwantitatief
- mucopolysacchariden electroforese (ééndimensionaal)
- oligosacchariden (TLC)
- sialzuur bevattende oligosacchariden (TLC)
- purines, pyrimidines, catecholaminemetabolieten en tryptofaan metabolieten kwantitatief (HPLC)
Plasma/serum
- aminozuren kwantitatief
- sialotransferrines (IEF)
- homocysteïne totaal (afhankelijk van de indicatie)
- zeer lange keten vetzuren (afhankelijk van de indicatie)
- carnitine + acylcarnitines (MS-MS)

6.1.4. Liquoronderzoek

In een aantal academische centra wordt in toenemende mate onderzoek van liquor verricht bij diagnostisch onderzoek van kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand. De richtlijnwerkgroep verrichtte daarom een literatuuronderzoek met als vraagstelling: ‘Zijn er voldoende gronden om een screenend liquoronderzoek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie aan te bevelen?’

Methode:

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 december 2003. Voor de zoekopdracht werd gebruik gemaakt van de zoekterm “Mental Retardation” in combinatie met de volgende andere zoektermen: “Pyruvate/cerebrospinal fluid (CSF)”, “lactates/CSF”, “Proteins/CSF”, “Mitochondrial Disease/CSF”, “Brain diseases/CSF”, “Metabolic/CSF”, “Neurotransmitters/CSF”, en alleen de term “CSF”.

In genoemde periode werden voor alle hierboven genoemde combinaties van zoektermen tezamen 153 artikelen gepubliceerd. De abstracts van alle artikelen werden beoordeeld, onafhankelijk van elkaar, door 3 leden van de werkgroep. Van 15 artikelen was alleen het abstract onvoldoende instructief om op basis daarvan een goede indruk van het artikel te krijgen; deze artikelen werden daarom volledig gelezen. 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, Spaans, Italiaans, Portugees
- artikelen dienden gevolgd methodiek, onderzoekspopulatie, toepassing, en resultaat te beschrijven van onderzoek van liquor in het kader van de diagnostiek van mentale retardatie
- 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 mentale retardatie of ontwikkelingsachterstand, waarbij de onderzochte patiënten tevens een specifiek symptoom toonden of bij wie een specifieke oorzaak was aangetoond. Slechts in drie artikelen werd onderzoek beschreven bij patiënten met een globale ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie.

Eén onderzoek, reeds verricht in 1967, betrof bepaling van het fosfolipidengehalte in liquor. Men vond hierbij alleen afwijkingen indien er een progressief hersenverval aanwezig was (Zilkha 1967).

Een tweede, Fins, onderzoek betrof onderzoek naar het voorkomen van abnormale concentraties van vrije aminozuren en carbohydraten in liquor. Er werden daarbij geen afwijkingen gevonden bij 300 mentaal geretardeerde kinderen (Palo *et al* 1973).

Het derde onderzoek betrof onderzoek van aminozuren, purines en pyrimidines bij een groep (n = 95) van kinderen met een onbegrepen mentale retardatie. De auteurs concludeerden dat dergelijk onderzoek geen duidelijke waarde had als screeningstest (Gerrits *et al* 1993).

Bovengenoemde onderzoeken werden verricht in een grote tijdsperiode en verschillen sterk zowel in methodologie als techniek. Meer recent onderzoek, bijvoorbeeld naar neurotransmittergehalten, verricht bij een grotere groep van tevoren niet geselecteerde kinderen met een mentale retardatie, werd niet gerapporteerd.

Conclusie:

Er zijn bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie geen aanwijzingen voor het nut van screenend liquoronderzoek (niveau van bewijs: 3)

In de recent verschenen richtlijn over onderzoek bij globale ontwikkelingsachterstand van de *American Academy of Neurology* werd geen plaats ingeruimd voor screenend onderzoek van de liquor (Shevell *et al* 2003). Ook in het overzichtsartikel van Van Karnebeek *et al* (2005) werd geen onderzoek hiernaar vermeld.

Aanbeveling:

Bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie is het verrichten van screenend liquoronderzoek niet zinvol. Op basis van specifieke symptomen (m.n. extrapiramidale stoornissen) kan echter wel tot dergelijk onderzoek besloten worden.

6.1.5. Neuroradiologisch onderzoek

De werkgroep vroeg zich af wat de toegevoegde waarde was van beeldvormend onderzoek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand. Het onderzoek beperkte zich tot die studies waarin d.m.v. CT of MRI de hersenen in beeld werden gebracht.

Methoden

Er werd een inventariserend literatuuroverzicht verricht binnen de meest gebruikte database, Pubmed. Het onderzoek strekte zich over de periode 1966 tot december 2003. Voor de zoekopdracht werd gebruik gemaakt van de zoektermen 'mental retardation' in combinatie met CT-scan of MRI.

Uiteindelijk bleken 9 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, Duits, Engels, Frans, Spaans, Italiaans of Portugees.
- Artikelen dienden gevolgd te worden op methodiek, onderzoekspopulatie, toepassing en resultaat te beschrijven van beeldvormend onderzoek in het kader van diagnostiek van mentale retardatie.

- 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

Bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand/ mentale retardatie toont beeldvorming van de hersenen, door middel van CT of MRI, bij 30% afwijkingen. (Van Karnebeek *et al* 2005). De betekenis van normale bevindingen is in geen enkel neuroradiologisch onderzoek aangegeven (Van Karnebeek *et al* 2005).

Het percentage hersenafwijkingen ligt bij milde retardatie iets lager dan bij een meer ernstige vorm. MRI-onderzoek toont meer hersenafwijkingen dan CT onderzoek (Van Karnebeek *et al* 2002; De Maerel *et al* 1993; Van Bogaert *et al* 1992).

Shevell *et al* (2003) vonden bij 13,9% afwijkingen indien het onderzoek als screening werd uitgevoerd en bij 41,2% als het gedaan werd op indicatie. De hogere opbrengst van het beeldvormend onderzoek vond men bij kinderen met een afwijking bij neurologisch onderzoek (inclusief macro- en microcefalie) en/ of gedragskenmerken (Shevell *et al* 2003; Van Karnebeek *et al* 2002).

Als diagnostische methode heeft de beeldvorming beperkte waarde. Op basis van de beeldvorming kon bij patiënten met een onbekende mentale retardatie in een aantal artikelen geen diagnose worden gesteld (De Maerel *et al* 1993; Hunter 2000; Lingam *et al* 1982; Harbord *et al* 1990). In andere artikelen werd bij 0,2 tot 3,9% van niet geselecteerde kinderen met een mentale retardatie de diagnose gesteld (Kjos *et al* 1990; Majnemer en Shevell 1995; Stromme 2000). Bouhadiaba *et al* (2000) konden zelfs bij patiënten met een mentale retardatie met neurologische symptomen slechts bij 0,9% een diagnose stellen.

Conclusies:

1. Bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie zonder neurologische afwijkingen, bijzondere uiterlijke kenmerken of bijzondere gedragskenmerken, kunnen geen aanwijzingen worden gevonden voor het nut van beeldvormend onderzoek; MRI-onderzoek is overigens meer sensitief dan CT-onderzoek (niveau van bewijs: 3).
2. Bij kinderen met neurologische verschijnselen (inclusief microcefalie en macrocefalie) is de opbrengst van neuroradiologisch onderzoek aanzienlijk.

Aanbevelingen:

1. Bij kinderen met een globale retardatie zonder neurologische afwijkingen (waaronder ook micro- en macrocefalie vallen), zonder bijzondere uiterlijke kenmerken of bijzondere gedragskenmerken, is beeldvormend onderzoek van de hersenen niet zinvol.
2. Bij kinderen met een globale retardatie én neurologisch afwijkingen (waaronder ook micro- en ma-

6.2. Ondersteunend onderzoek

6.2.1. Audiologisch en audiometrisch onderzoek

Gehoorstoornissen en eventueel daar uit voortvloeiende spraaktaalstoornissen kunnen een belangrijke factor zijn in zowel het ontstaan van vertraging van de spraaktaalontwikkeling als in de verergering van een globale ontwikkelingsachterstand. Gehoorstoornissen komen bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand veel vaker voor dan bij normaal ontwikkelde kinderen (Haggard 1992).

Het is daarom van belang dat een kind dat verdacht wordt van ontwikkelingsachterstand reeds aan het begin van het onderzoekstraject wordt verwezen naar een KNO-arts en audiologisch centrum voor een KNO-onderzoek en een audiologisch/audiometrisch onderzoek. Enerzijds is dat van belang om vast te stellen of en in hoeverre een gehoorstoornis bijdraagt aan de ontwikkelingsachterstand, anderzijds kan het vinden van afwijkingen in een aantal gevallen aanwijzingen geven voor de richting van het verdere diagnostische pad (Kwok *et al* 1996).

In de studie van Kwok *et al* (1996) bleek bij audiologische screening dat in een populatie van 260 kinderen met een ernstige globale ontwikkelingsachterstand, 18% doof waren (mate van bewijskracht: niveau C). De studie van Rupa (1995) vermeldt dat bij audiometrie of onderzoek met behulp van *Brainstem Evoked Responses Audiometry* (BERA), een gehoorverlies werd gevonden bij 91% van 96 kinderen met ernstige globale ontwikkelingsachterstand en klinische verdenking op een gehoorstoornis (mate van bewijskracht: niveau C).

Om deze redenen heeft de werkgroep geen systematisch literatuuronderzoek verricht naar de mate waarin audiologisch onderzoek kan leiden tot een classificerende diagnose van ontwikkelingsachterstand. De werkgroep besloot derhalve de conclusies van Shevell *et al* (2003) over te nemen en deze aan te vullen met meningen van geraadpleegde deskundigen.

Sinds 2001 wordt in Nederland een neonataal screeningsprogramma geïmplementeerd 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 geretardeerde kinderen, na succesvolle passage van de neonatale screening, niet meer nodig is. Meerdere ziektebeelden worden gekenmerkt door een ontwikkelingsachterstand en een progressieve gehoorstoornis die pas later duidelijk wordt. Cone-Wesson *et al* (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 (mate van bewijskracht: niveau A1). 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 geretardeerde kinderen progressieve of verworven gehoorstoornissen kunnen optreden die op hun beurt weer kunnen leiden tot of bijdragen aan de ontwikkelingsachterstand.

Voor alle bovengenoemde conclusies geldt dat het gehooronderzoek uitermate belangrijk bleek voor de patiëntenzorg, maar verder slechts een zeer beperkte rol speelde in de etiologische diagnostiek.

Aanbeveling:

Ieder kind dat verdacht wordt van een globale ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie moet audiometrisch worden onderzocht en dit onderzoek dient aan het begin van het onderzoekstraject plaats te vinden (niveau van bewijs: 2). Het onderzoek is geïndiceerd op basis van goede patiëntenzorg en niet zozeer uit diagnostisch oogpunt.

Vanzelfsprekend moet een geretardeerd kind waarbij bij de screening afwijkingen worden gevonden, voor verder onderzoek verwezen worden naar een KNO-arts en audiologisch centrum. Daar moet dan verdere diagnostiek m.b.t. het gehoor worden uitgevoerd. Bij kinderen ouder dan 4 jaar kan volstaan worden met klassieke audiometrie mits de mate van retardatie dat toelaat. Bij jongere of ernstig geretardeerde kinderen moeten andere technieken worden gebruikt. Omtrent de in dat geval gebruikte methodes geldt dat BERA-onderzoek (syn: BAER, BAEP, BEP, ABR), met drempelbepaling, algemeen beschouwd wordt als “gouden standaard” (mate van bewijskracht: niveau D) (Van Straaten 2003; Van Zanten 2003; Ens-Dokkum 2003). BERA is een belastend onderzoek in die zin dat het kind elektroden op het hoofd krijgt en gedurende 20-30 minuten rustig moet blijven. Zo nodig kan dit onderzoek ook onder sedatie plaatsvinden. Een bepaling van het gehoorverlies kan ook gedaan worden met gedragsaudiometrie, een vorm van subjectief gehooronderzoek. Dit is mogelijk bij kinderen met een mentale leeftijd boven de 9 maanden, maar kan bij geretardeerde kinderen op praktische bezwaren stuiten omdat het kind niet goed in staat is om mee te werken (mate van bewijskracht: niveau D) (Van Zanten 2004; persoonlijke mededeling). Om een eventuele rol van het middenoor in het gehoorverlies te bepalen moet ook een tympanogram gemaakt worden. Voorafgaand aan diagnostisch gehooronderzoek zou ook eerst een gehoorscreening gedaan kunnen worden. Meting van oto-akoestische emissies (OAE) (mate van bewijskracht: niveau C), en automatische

ABR-meting (AABR) zijn geschikte methoden, hoewel niet alle vormen van AABR geschikt zijn voor oudere kinderen (Vohr *et al* 1998). Daarenboven moet er rekening mee worden gehouden dat OAE niet geschikt is om retrocochleaire stoornissen op te sporen (mate van bewijskracht: niveau D) (Van Straaten 2004; persoonlijke mededeling). De gehoorscreeningsmethoden zijn, door een grotere gebruiksvriendelijkheid en minder hoge scholingseisen aan de gebruiker gesteld, veel eenvoudiger uitvoerbaar (mate van bewijskracht: niveau D) (Ens-Dokkum 2004; persoonlijke mededeling; Van Zanten 2004; persoonlijke mededeling; Van Straaten 2004; persoonlijke mededeling).

Conclusie:

Indien klassieke audiometrie onmogelijk is (kind jonger dan 4 jaar of ernstig geretardeerd) is BERA-onderzoek met drempelbepaling de aangewezen onderzoeksmethode voor het vaststellen van gehoorstoornissen. Deze methode is niet altijd uitvoerbaar en gedragsaudiometrie met tympanografie is een goed alternatief. Als deze ook niet uitvoerbaar is kan gekozen worden voor AABR of een sequentieel gebruik van OAE en AABR (niveau van bewijs: 4)

Aanbevelingen:

1. Kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand dienen aan het begin van het onderzoekstraject een audiologisch/audiometrisch onderzoek te ondergaan.
2. Ook kinderen die bij de neonatale screening normale testresultaten boekten dienen audiometrisch te worden onderzocht.
3. Audiometrisch onderzoek kan bestaan uit gehoorscreening en gehoordrempelonderzoek met BERA of gedragsaudiometrie, beide aangevuld met een tympanogram. Indien BERA-onderzoek en/of gedragsaudiometrie niet mogelijk is, vormt de geautomatiseerde versie van BERA, AABR, een goed alternatief. Ook een sequentiële combinatie van Oto-Akoestische Emissies (OAE) en

6.2.2. Oogheelkundig onderzoek

Visusstoornissen kunnen een belangrijke factor zijn in zowel het ontstaan van een vertraging in de motore ontwikkeling als in de verergering van een globale ontwikkelingsachterstand. Het is daarom van belang dat een kind dat verdacht wordt van ontwikkelingsachterstand reeds aan het begin van het onderzoekstraject een oogheelkundig 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 oogheelkundige afwijking *per se* zelden de verklaring binnen de etiologische diagnostiek.

In twee categorie B studies werden visusstoornissen gevonden in resp. 13% en 24% van kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand (Bachman *et al* 1994; Kwok *et al* 1996). De bevindingen van een andere categorie B studie ondersteunen deze bevindingen met gevonden percentages van 20 – 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 oogheelkundig onderzoek kan leiden tot een classificerende diagnose van ontwikkelingsachterstand. De werkgroep besloot derhalve de aanbevelingen van Shevell *et al* (2003) over te nemen en deze aan te vullen met de mening van enkele geraadpleegde deskundigen. (Wittebol 2004; persoonlijke mededeling; Simonsz 2004; persoonlijke mededeling).

Oogheelkundig onderzoek dient in ieder geval een onderzoek door een orthoptist te behelzen en hierbij dient ook skiascopie te worden verricht. Over de vraag of er ook bij normale bevindingen fundoscopie door een oogarts moet worden verricht, zijn de meningen van de geraadpleegde deskundigen verdeeld (mate van bewijskracht: niveau D) (Werkgroep Kinder oogheelkunde van het Nederlands Oogheelkundig Genootschap 2004; mededeling). Sommigen zijn van mening dat dit bij elke geretardeerd kind moet gebeuren. De motivatie hiervoor is onder meer dat bij geretardeerde kinderen nogal eens, eerder onvermoede, congenitale afwijkingen worden gevonden. Daarnaast kan een bleke papil worden gevonden. Deze papilbleekheid 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 (mate van bewijskracht: niveau D) (Simonsz 2004; persoonlijk mededeling). Fundoscopie kan ook retinitis pigmentosa (RP) aan het licht brengen en daarmee richting geven aan de verdere diagnostiek, bijvoorbeeld naar peroxisomale stoornissen (mate van bewijskracht: niveau D) (Wittebol 2004; persoonlijke mededeling). Bij het vinden van afwijkingen bij het orthoptische onderzoek is een verwijzing voor uitgebreider onderzoek door een oogarts uiteraard aangewezen. Oogheelkundig onderzoek bij jonge kinderen, zeker bij geretardeerde kinderen, 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 en geretardeerde kinderen te onderzoeken (mate van bewijskracht: niveau D) (Simonsz 2004; persoonlijke mededeling; Wittebol 2004; persoonlijke mededeling).

Andere deskundigen zijn van mening dat juist de moeilijkheidsgraad van het onderzoek en de belasting ervan voor het kind redenen zijn om dit onderzoek niet bij alle geretardeerde kinderen uit te voeren maar alleen in die gevallen waarbij er aanwijzingen zijn dat er een verhoogde kans is een afwijking te vinden (Werkgroep Kinder oogheelkunde van het Nederlands Oogheelkundig Genootschap 2004; mededeling). Bovendien wezen sommigen erop dat het verrichten van oogheelkundig onderzoek bij alle kinderen met een verstandelijke handicap een forse werkbelasting voor de oogheelkunde zou betekenen.

Conclusies:

1. Hoewel bij oogheelkundig onderzoek afwijkingen kunnen worden gevonden die relevant zijn voor de etiologische diagnostiek bij mentale retardatie, is er onder deskundigen verschil van mening over het nut van het verrichten van uitgebreid oogheelkundig onderzoek bij alle kinderen met mentale retardatie (niveau van bewijs: 4);
2. Bij ieder kind dat verdacht wordt van een globale ontwikkelingsachterstand moet aan het begin van het onderzoekstraject een oogheelkundig visusonderzoek worden verricht (niveau van bewijs: 4). Het onderzoek is vooral geïndiceerd ten behoeve van goede patiëntenzorg en niet zozeer uit diagnostisch oogpunt.

Aanbevelingen:

1. Kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand dienen aan het begin van het onderzoekstraject een oogheelkundig onderzoek te ondergaan.
2. Dit onderzoek dient bij voorkeur plaats te vinden op een oogheelkundige polikliniek waarin wordt samengewerkt door een oogarts met ervaring bij kinderen en een orthoptist.
3. 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 uiteraard noodzakelijk.

6.2.3. Schildklieronderzoek

Niet of te laat behandelde ernstige congenitale hypothyreoïdie (CHT) leidt vrijwel altijd tot een ernstige stoornis in de cognitieve en motore 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 geretardeerde kinderen in een kinderneurologische kliniek (mate van bewijskracht: niveau B) (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 *et al* 1994; Tarim en Yordam 1992; Willi en Moshang 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) tengevolge van een niet of onvoldoende behandelde Ziekte van Graves van de moeder (Kempers *et al* 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 kan bijdragen tot het ontstaan een vertraging in de cognitieve ontwikkeling. Kinderen met Down Syndroom (DS) hebben een verhoogde kans op de ontwikkeling van verkregen hypothyreoïdie (Borstlap 1998; Fort *et al* 1984). Van Trotsenburg *et al* (2003) vonden 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 tot de gevonden ontwikkelingsvertraging. Kinderen met DS hebben, overigens evenals kinderen met Turner Syndroom en Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) een duidelijk verhoogde kans op de ontwikkeling van een autoimmune 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, T1DM) 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 (mate van bewijskracht: niveau D) (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 (niveau van bewijs: 4). In het geval van een nader onderzoek is de bepaling van het Vrij T₄- en TSH-gehalte toereikend als initiële schildklierdiagnostiek (niveau van bewijs: 4).

Aanbevelingen:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Indien er een indicatie is voor schildklieronderzoek, is het bepalen van het Vrij T₄- en TSH-gehalte in het plasma, voldoende als initiële schildklierdiagnostiek.

6.2.4. Dermatologisch onderzoek

Nauwkeurig onderzoek van huid, haar, nagels en slijmvliezen kan belangrijke aanwijzingen leveren voor de etiologie van ontwikkelingsstoornissen met mentale retardatie. Het betreft hier niet alleen de beter bekende neurocutane syndromen zoals neurofibromatose type I (NF1) en tubereuze sclerose (TS), doch ook een groot aantal minder bekende neurocutane syndromen, genodermatosen, erfelijke stofwisselingsziekten en verworven afwijkingen ten gevolge van deficiënte voeding (c.q. 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 (b.v. gingiva-fibromen bij tubereuze sclerose) (Saudubray en Charpentier 2001). Voorbeelden van huidsymptomen en bijbehorende ziektebeelden zijn weergegeven in tabel 10.

Over het belang van onderzoek van de huid en haar appendices bij de diagnostiek van ontwikkelingsstoornissen met mentale retardatie bestaat algemene overeenstemming in de literatuur (Saudubray en Charpentier 2001; Curry *et al* 1997; Battaglia en Carey 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 globale ontwikkelingsachterstand en/of mentale retardatie zonder bijkomende symptomen of afwijkingen in de basisdiagnostiek nauwkeurig onderzoek van huid, haar en nagels door de algemene 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 UVA-licht.

Globaal zijn er in de context van ontwikkelingsstoornissen met mentale retardatie 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 en slijmvliezen, van welke aard dan ook, waarvan de diagnose c.q. de oorzaak na het initiële onderzoek onduidelijk blijft;
- 2) ter bevestiging van een waarschijnlijkheidsdiagnose waarin dermatologische diagnostiek en expertise van belang is; en
- 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 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:

1. Onderzoek van de huid, huidaanhangsels (nagels, haren) en slijmvliezen verdient bijzondere aandacht bij het routinematig lichamelijk onderzoek bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen gepaard gaande met mentale retardatie.
2. Het is van belang dat het gehele lichaamsoppervlak wordt geïnspecteerd.
3. Bij ontwikkelingsstoornissen met mentale retardatie zonder specifieke kenmerken volstaat onderzoek door de algemeen kinderarts.
4. 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 c.q. 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 10. Voorbeelden van huidafwijkingen als symptoom van onderliggende aandoeningen in het kader van ontwikkelingsstoornissen met mentale retardatie

Huidsymptoom	Ziekte	OMIM referentie*	opmerkingen
Pigmentverschuivingen			
café-au-lait vlekken	neurofibromatose type I Watson syndroom Fanconi anemie	162200 193520 227650	andere huidverschijnselen: axillaire <i>freckling</i> , neurofibromen (ook Lisch noduli aanwezig) pulmonale stenose (ook Lisch noduli aanwezig)
gehypopigmenteerde maculae	tubereuze sclerose	227650	andere huidverschijnselen: adenomata sebacea, peri- en subunguale fibromen, fibreuze plaques, peau de chagrin lesie
vlekkige, lineaire, gehypopigmenteerde maculae, bizarre patronen volgens de lijnen van Blaschko	hypomelanosis van Ito (incontinentia pigmenti achromians)	300337	de huidafwijkingen zijn een aspecifieke marker van somatisch chromosomaal mosaïcisme; frequent geassocieerd met epilepsie
vlekkige, lineaire, gehyperpigmenteerde maculae in bizarre patronen volgens de lijnen van Blaschko	incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndroom)	308300	in de neonatale fase streepvormige erythematopapulovesiculeuze efflorescenties, later gevolgd door karakteristieke hyperkeratotische plaques en hyperpigmentaties in bizarre wervelpatronen conform de lijnen van Blaschko; frequent geassocieerd met epilepsie
hyperpigmentatie van de handlijnen	X-gebonden adrenoleukodystrofie	300100	hyperpigmentaties als gevolg van stimulatie ACTH-productie door bijnierinsufficiëntie
Telangiëctasieën	ataxia telangiectasia	208900	telangiëctasieën in conjunctivae, de huid, rondom de oren en rond de knie
Eczemateuze dermatitis	multipele carboxylase deficiëntie mevalonacidurie propionacidurie prolidase deficiëntie biotinedeficiëntie biotinidasedeficiëntie homocystinurie phenylketonurie	253270 251170 606054 170100 253260 236200 261600	voor de meeste van de genoemde aandoeningen geldt: vaak erythemateuze en eczemateuze afwijkingen periorificieel, d.w.z. rondom lichaamsopeningen, soms lastig te onderscheiden van luierdermatitis of atopische dermatitis
Xanthomen	cerebrotendineuze xanthomatose	213700	debuut van de symptomatologie zelden vóór de jong-volwassen leeftijd
Zonlichtovergevoeligheid	vele syndromen met gestoord DNA-repair zoals xeroderma pigmentosum, Cockayne syndroom, Bloom syndroom	278730 216400 210900	
Ichthyosiforme afwijkingen	Sjögren-Larsson syndroom	270200	

RICHTLIJN DIAGNOSTIEK MENTALE RETARDATIE

	ziekte van Refsum chondrodysplasia punctata, AR chondrodysplasia punctata AD rizomele chondrodysplasia punctata trichothiodystrophie	266500 302950 302960 215100 601675	
Cutis laxa	fragiele X syndroom	309550	
Nagelafwijkingen -/dystrofie	incontinentia pigmenti syndromen met ectodermale dysplasia	308300	
Alopecia en "brittle hair"	multipele carboxylase deficiëntie ziekte van Menkes trichothiodystrofie	253270 309400 601675	

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Men : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

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, Marcuss MC. 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.

Bogaert P van, Baleriaux D, Christophe C, Szliwowski HB. MRI of patients with cerebral palsy and normal CT-scan. *Neuroradiol* 1992;**34**:52-56.

Borstlap R (red.). Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met het Down Syndroom. Samengesteld door de Werkgroep Down Syndroom van de Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (1998).

Bouhadiaba Z, Dacher J, Monroc M, Vanhulle C, Menard JF, Kalifa G. 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, Widen JE, Folsom RC, Gorga MP, Norton SJ. Identification of neonatal hearing impairment: infants with hearing loss. *Ear Hear* 2000;**21**:488-507.

Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cunniff C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997;**72**:468-477.

Ens-Dokkum MH. Risico's, risicofactoren en kansen in de ontwikkeling van kinderen met een gehoorstoornis. *Tijdschr Kindergeneeskde* 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, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down Syndrome. *J Pediatr* 1984;**104**:545-549.

Gerrits GPJM, LAH Monnens, FJM Gabreëls, RA de Abreu, A Koster en JMF Trijbels. 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.

Giangreco CA, Steele MW, Aston CE, Cummins JH, Wenger SL. 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, del Castillo V, Angel Alcantara M, Macias M, Pedro Luna J, Orozco L. 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.
- Haggard M. Screening children's hearing. *Br J Audiol* 1992;**26**:209-215.
- Harbord MG, Finn JP, Hall-Griggs MA, Robb SA, Kendall BE, Boyd SG. Myelination patterns on magnetic resonance of children with developmental delay. *Dev Med Child Neurol* 1990;**32**:295-303.
- Henderson HE, Goodman R, Schram J, Diamond E, Daneel A. 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.
- Karnebeek CD van, Koevoets C, Sluijter S, Bijlsma EK, Smeets DF, Redeker EJ, Hennekam RCM, Hoovers JM. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: The Amsterdam experience. *J Med Genet* 2002;**39**:546-553.
- Karnebeek van CD, Jansweyer MCE, Leenders AGE, Offringa M and Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005;**13**:6-13.
- Kempers MJE, Tijn DA van, Trotsenburg ASP van, Vijlder JJM de, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:5851-5857.
- 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, Vulsma T, Schellekens JM, Meere JJ van der, Kalverboer AF. 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.
- Kriek M, White SJ, Bouma MC, Dauwerse HG, Hansson KB, Nijhuis JV, Bakker B, Ommen GJ van, Dunnen JT, Breuning MH. Genomic imbalances in mental retardation. *J Med Genet* 2004;**41**:249-255.
- Kwok SK, Ho PC, Chan AK, Gandhi SR, Lam DS. Ocular defects in children and adolescents with severe mental deficiency. *J Intellect Disabil Res* 1996;**40**:330-335.
- Lingam S, Read S, Holland IM, Wilson J, Brett EM, Hoare RD. Value of computerised tomography in children with non-specific mental subnormality. *Arch Dis Child* 1982;**57**:381-383.
- Maerel P de, Kingsley DP, Kendall BE. Isolated neurodevelopment delay in childhood: clinicoradiological correlation in 170 patients. *Pediatr Radiol* 1993;**23**:29-33.
- 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, Brun C, Jimenez D, Villa MP, Castellvi-Bel S, Estivill X. 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.
- 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, Kotsalis C. Neurometabolic testing in developmental delay. *J Child Neurol* 2000;**15**:620-622.
- Reinecke CJ, Mienie LJ, Hitzeroth HW, Op't Hof J. 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, Scheers S, Wauters J, Ceulemans B, Van Den Ende J, Van Bever Y, Kooy RF. 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, deGrauw RS, Yntema HG, Bahi N, Moraine C, Ropers HH, Fryns JP, deGrauw TJ, Jakobs C, Salomons GS. High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;**75**:97-105.
- Rupa V. Dilemmas in auditory assesment of developmentally retarded children using behavioural observation audiometry and brain stem evoked response audiometry. *J Laringol Otol* 1995;**109**:605-609.
- Salomons GS, van Dooren SJM, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, Jakobs C. 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, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. 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, Rio M, Willatt L, Fiegler H, Firth H, Sanlaville D, Winter R, Colleaux L, Bobrow M, Carter NP. 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 MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *J Pediatr* 2000;**136**:593-598.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, Sheth RD. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Am Acad Neurol* 2003;**60**:367-380.
- Sismani C, Armour JA, Flint J, Girgalli C, Regan R, Patsalis PC. 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.

Straaten HL van. Landelijke opsporing aangeboren gehoorstoornissen. *Tijdschr Kindergeneeskde* 2003;**71**:186-191.

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.

Trotsenburg AS van, Vulmsa T, Santen HM van, Cheung W, Vijlder JJ de. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down Syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:1512-1515.

Turner G, Robinson H, Laing S, Berk M van den, Colley A, Goddard A, Sherman S, Partington M. Population screening for Fragile X. *N Engl J Med* 1986;**339**:1210-1213.

Visser LE, Vries BB de, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy CO, Straatman H, Vliet W van der, Huys EH, Rijk A van, Smeets D, Ravenswaaij-Arts CM van, Knoers NV, Burgt I van der, Jong PJ de, Brunner HG, Kessel AG van, Schoenmakers EF, Veltman JA. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities *Am J Hum Genet* 2003;**73**:1261-1270.

Vohr BR, Carty LM, Moore PE, Letourneau K. The Rhode Island Hearing Assesment Program: experience with statewide hearing screening. *J Pediatr* 1998;**133**:353-357.

Vries BB de, Ouweland AM van den, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, Rijn M van, Halley DJ, Sandkuijl LA, Oostra BA, Tibben A, Niermeijer MF. 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.

Vulmsa T. Etiology and pathogenesis of congenital hypothyroidism. Evaluation and examination of patients detected by neonatal screening. Academisch Proefschrift 1991; Universiteit van Amsterdam.

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.

Zanten GA van. In: "Een en al oor", Symposium oktober 2003, Rotterdam.

Zilkha KJ. The Phospholipid Composition of de Cerebrospinal Fluid in children with Mental Deterioration, *J Neurol Sci* 1967;**4**:141-150.

7. Implementatie en voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek

7.1. Voorstellen door de werkgroep voor implementatie

De werkgroep is van mening dat in het kader van de implementatie de volgende voorstellen voor maatregelen en activiteiten zinvol zouden kunnen zijn:

- Het opstellen van een implementatieplan toegespitst op de beroepsspecifieke aspecten van deze richtlijn;
- Het jaarlijks toetsen van de inhoud van de richtlijn aan de gemeenschappelijke ontwikkeling en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is;
- Het ontwikkelen en verspreiden van brochures voor de ouders van MR-patiënten;
- Het bekend maken van deze richtlijn bij: Teams voor Integrale Vroeghulp van de Bureaus Jeugdzorg, VTO-teams, de AJN (Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland), overkoepelende organisatie van de schoolbegeleidingsdiensten, overkoepelende organisatie van de toelatingscommissies voor speciaal onderwijs, MEE Nederland (overkoepelende organisatie van de vroegere Sociaal Pedagogische Diensten);
- Monitoring van toepassing van de richtlijn: neem over drie jaar gedurende een bepaalde tijdsperiode alle kinderen die in een bepaalde regio het speciaal onderwijs instromen in de leeftijdscategorie van 4-6 jaar. Betrek hierbij alle niveaus (ML, ZML, ODC). Onderzoek bij hen of er überhaupt onderzoek is gedaan. Als dit niet is gedaan, waarom niet (bijv weigeren ouders). Het is belangrijk te weten of het wel is aangeboden. Als het wel is gedaan, wat is er dan gedaan en is dit conform de richtlijn geschied? Dit onderzoek zou in samenwerking met de schoolartsen plaats moeten vinden.

7.2. Voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek

De huidige richtlijn is voor een groot deel gebaseerd op het literatuuronderzoek dat verricht werd volgens “evidence based medicine” principes. Behalve de conclusies die verwerkt zijn in de verschillende aanbevelingen in deze richtlijn, kan hieruit ook een algemene conclusie worden getrokken: er is een grote hoeveelheid literatuur over diagnostiek bij mensen met een verstandelijke handicap beschikbaar, maar er is verrassend weinig feitelijke informatie en betrouwbaar onderzoek. Er bestaat dan ook een grote noodzaak tot het verrichten van wetenschappelijk onderzoek naar diagnostiek bij mensen met een verstandelijke handicap.

Een aantal algemene onderzoeksvragen t.a.v. diagnostiek zou kunnen zijn:

- Wat is de totale opbrengst van diagnostisch onderzoek verricht volgens de hier voorgestelde richtlijnen bij mensen met een lichte en mensen met een ernstige verstandelijke handicap, in verschillende settings (populatie; speciaal onderwijs; polikliniek algemeen ziekenhuis; academisch ziekenhuis; instelling voor verstandelijk gehandicapten), en in verschillende levensfasen (kind; volwassene).
- Hoe vaak is een diagnose in een kind met een verstandelijke handicap ook werkelijk de oorzaak van deze handicap?
- Wat is het resultaat van diagnostisch onderzoek d.m.v. elk van de onderzoekstechnieken genoemd in deze richtlijnen, indien dit onderzoek verricht wordt bij een grote groep personen met een verstandelijke handicap? Is dit resultaat afhankelijk van mate van handicap, setting, en/of leeftijd? De onderzoekstechnieken die hierbij tenminste betrokken zouden moeten worden zijn uitvoerig stofwisselingsonderzoek (volgens huidige maatstaven), klinisch neurofysiologisch onderzoek, MRI van de hersenen, liquoronderzoek, oogheekundig onderzoek, KNO onderzoek en dysmorfologisch onderzoek. Indien de techniek voldoende ontwikkeld is, kan onderzoek naar submicroscopische chromosoomafwijkingen d.m.v. microarray technieken, en onderzoek naar betrokkenheid van genen gelegen op het X-chromosoom, eveneens met microarray technieken, genoemd worden.

- Wat zijn de resultaten van diagnostisch onderzoek d.m.v. de verschillende onderzoekstechnieken, indien niet een aselechte groep personen wordt onderzocht, maar tevoren een selectie (bijv een vragenlijst) wordt toegepast? Welke selectietechniek is in de praktijk het meest effectief? Is dit afhankelijk van mate van verstandelijke handicap, setting en levensfase?
- Wat zijn de consequenties van resultaten van diagnostisch onderzoek voor de patiënt en diens familie? Zijn deze afhankelijk van mate van verstandelijke handicap, setting en levensfase?
- Wat zijn de financieel-economische consequenties van resultaten van diagnostisch onderzoek op microniveau en macroniveau? Wat zijn de consequenties indien het onderzoek niet verricht zou worden?

Een aantal meer specifieke vragen ten aanzien van complicaties in gedrag en opvang kan zijn:

- Welke factoren (prenataal, perinataal, postnataal) beïnvloeden het ontstaan van gedragsproblemen bij kinderen met een verstandelijke handicap?
- Welke zijn de eerste symptomen die aangeven dat een kind met een verstandelijke handicap ook gedragsproblemen zal gaan ontwikkelen? Is aanpak hiervan effectief in het voorkomen van de gedragsproblemen?
- Welke therapeutische interventies zijn aan te geven voor gedragsproblemen bij kinderen met een verstandelijke handicap? Hoe werkzaam zijn deze? Hoe ligt de verhouding tussen gedragsmatige aanpak versus farmacologische aanpak? Zijn factoren aan te geven die de effectiviteit kunnen voorspellen?
- Hoe effectief zijn stimuleringsprogramma's ten aanzien van de ontwikkeling van het kind en op de acceptatie van ouders? Hoe ligt deze effectiviteit ten opzichte van elkaar? Zijn er factoren aan te geven die deze effectiviteit beter aangeven?
- Hoe effectief is de zorg aan kinderen met een verstandelijke handicap, verleend door de overheid?
- Welke invloed heeft een kind met een verstandelijke handicap op het gezin? Hoe ligt de verhouding tussen ouders en andere kinderen in het gezin? Waardoor wordt deze invloed bepaald? Is beïnvloeding hiervan nodig en mogelijk?
- Welke wijzen van opvang bestaan er voor kinderen met een verstandelijke handicap? Is de geschiktheid van een opvang mede afhankelijk van de vastgestelde diagnose? Welke parameters kunnen een geschiktheid het beste aangeven?

Overige onderzoeksvragen betreffen:

- Epidemiologie: prevalentie van milde (IQ 50-70) en ernstige MR (IQ < 50), seksespecifieke prevalentie, leeftijdsafhankelijke prevalentie
- Erfelijkheidsonderzoek en -voorlichting: herhalingsrisico in functie van geslacht van de probandus
- Genomics: opsporen en identificeren van MR genen (autosomaal en X-linked); opsporen van modifying genes.

ADDENDUM:

DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BIJ KINDEREN MET EEN GLOBALE ONTWIKKELINGSACHTERSTAND / MENTALE RETARDATIE ÉN BIJZONDERE UITERLIJKE KENMERKEN

I. Inleiding

De onderhavige richtlijn is een richtlijn voor de initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie. De richtlijn is opgesteld op basis van een groot systematisch literatuuronderzoek verricht volgens de evidence based medicine principes.

Zoals verwoord in paragraaf 2.3 ('Doelgroepen') is de richtlijn geschikt voor kinderen met een specifieke mentale retardatie en *niet* zonder meer voor kinderen met bijzondere uiterlijke kenmerken. Zodra er sprake is van bijzondere uiterlijke kenmerken is een mentale retardatie niet meer specifiek: men gaat er van uit dat de oorzaak van de bijzondere uiterlijke kenmerken ook de oorzaak is van de mentale retardatie, waardoor de mentale retardatie een specifieke 'marker' heeft gekregen (Graham en Allanson 1998). De conclusies in de huidige richtlijn zijn over het algemeen dan ook niet van toepassing op kinderen met bijzondere uiterlijke kenmerken. De groep van kinderen met bijzondere uiterlijke kenmerken is groot en vormt daarmee een niet onaanzienlijk deel van de groep van kinderen met een mentale retardatie welke voor diagnostisch onderzoek verwezen worden. Het viel buiten de mogelijkheden van de werkgroep om ook hiervoor een systematisch literatuuronderzoek te verrichten. De werkgroep was van mening dat toch een aantal aanbevelingen gedaan behoorden te worden welke van toepassing zijn op deze groep. Deze zijn alleen gebaseerd op de mening en ervaring van de werkgroepsleden, welke voorts met beperkte literatuurdata gesteund worden. De aanbevelingen worden in dit addendum besproken, en afgesloten met een werk-schema voor diagnostisch onderzoek bij een kind met mentale retardatie waarin de aanbevelingen van dit addendum verwerkt zijn.

II. Definities

Bijzondere uiterlijke kenmerken kunnen op vele wijzen worden onderverdeeld. Een recent overzicht maakte een onderverdeling in twee hoofdgroepen, namelijk ernstige afwijkingen en minder ernstige varianten, die ieder in 2 subgroepen verdeeld kunnen worden (figuur 3, pagina 61)(Merks *et al* 2003). Het belang van deze indeling is, dat deze enerzijds aangeeft hoe de betreffende afwijking naar alle waarschijnlijkheid is ontstaan, en anderzijds, hoe frequent dit voorkomt en welke betekenis er aan gehecht kan worden. Vormen van ernstige afwijkingen worden als volgt gedefinieerd (Opitz 1985; Spranger *et al* 1982):

- a. **Malformaties:** dit zijn aangeboren afwijkingen die veroorzaakt zijn door een verstoring van de embryogenese. Voorbeelden hiervan zijn een lipspleet of neuraalbuisdefect, maar ook een extra tepel of een huidaanhangsel voor het oor. Sommige malformaties hebben dus een belangrijke invloed op iemands functioneren, andere niet. Maar alle malformaties zijn het resultaat van een vroege stoornis van de aanleg van het embryo.
- b. **Overige ernstige afwijkingen.** Hieronder verstaat men:
 1. **Dysplasie:** structurele afwijkingen veroorzaakt door in aanleg afwijkende structuur of functie van cellen van een bepaald weefselsoort. Alle cellen die uit de betreffende weefselsoort ontstaan zijn in principe afwijkend. Bijna altijd gaat het om een erfelijk bepaalde afwijking. De afwijking aan de celsoort speelt niet alleen voor de geboorte, maar ook na de geboorte. Een voorbeeld is een ectodermale dysplasie, waarbij cellen die uit het ectoderm ontstaan en huid en aanhangsels vormen, afwijkingen veroorzaken die direct bij de geboorte zichtbaar zijn, maar ook later in het leven.
 2. **Deformatie:** een abnormale vorm of positie van een deel van het lichaam door mechanische krachten. Het gaat hierbij om vervorming, er moet eerst een normaal aangelegde structuur aanwezig geweest zijn. Deformaties treden dan ook vrijwel altijd pas laat in de zwangerschap op. Een voorbeeld is de vervorming van het hoofd door een liggingsafwijking in utero.

3. *Disruptie*: een vormafwijking van (een deel van) het lichaam door het verloren gaan ervan door invloeden van buitenaf. Ook hier moeten er eerst normale structuren aanwezig geweest zijn. Meestal gaan er structuren verloren met (embryologisch gezien) een verschillende oorsprong en gevormd uit verschillende celtypes. Een voorbeeld is het afwezig zijn van een of meer vingers ten gevolge van cocaïnegebruik van moeder tijdens de zwangerschap.

Vormen van minder ernstige varianten worden gedefinieerd als stoornissen in de vorming van onderdelen van het lichaam, nadat de basisvorm gereed is, dwz na de 8^e week van de zwangerschap. Men spreekt wel van phenogenese. Er zijn 2 vormen, die vooral door hun frequentie van voorkomen onderscheiden worden:

- a. Minder frequente afwijking: afwijkingen met een frequentie van voorkomen onder 4% in de normale populatie. Een bifide neuspunt is een voorbeeld.
- b. Frequente variant: afwijkingen die voorkomen in de bevolking met een frequentie boven 4%. Een brede neuspunt is hier een voorbeeld van.

Het herkennen van kenmerken uit elk van deze subgroepen vergt dat men weet welke kenmerken bestaan, en waaraan deze herkend kunnen worden (Aase 1990). In de hiervoor genoemde publicatie over de indeling van aangeboren afwijkingen (Merks *et al* 2003) is een lijst opgenomen waarin het menselijk lichaam onderverdeeld wordt in 29 gebieden, samen onderverdeeld in 98 subgebieden, en die weer in 683 symptomen waarmee gewoonlijk de uiterlijke kenmerken van het menselijk lichaam beschreven kunnen worden. Er loopt sinds zomer 2004 een internationaal project om van elk van deze symptomen een definitie vast te leggen en door een groep experts te laten accorderen.

Bij het beoordelen van iemands uiterlijk spelen gelijkenissen tussen familieleden ook een rol. Een uiterlijk kenmerk kan soms goed als een familietrek beschouwd worden, en los staan van de ontwikkelingsproblematiek bij het kind. Er moet evenwel ook altijd rekening gehouden worden dat ook zo'n 'familietrek' wel een betekenis heeft: er zijn entiteiten die een sterk wisselend beeld kunnen tonen, en waarvan de een alleen een aantal uiterlijke kenmerken toont en een ander dezelfde kenmerken maar ook de ontwikkelingsachterstand. Voorbeelden hiervan zijn hypochondroplasia of Saethre-Chotzen syndroom. In een dergelijke situatie blijft de gelijkenis tussen familieleden bestaan, maar geeft deze aan dat verschillende familieleden aangedaan zijn. Het beoordelen hiervan en inschatten wat de betekenis is van een familiekenmerk vergt over het algemeen veel ervaring (zie paragraaf III). Het maakt dat een bijzonder uiterlijk kenmerk dat niet alleen bij de proband maar ook bij familieleden voorkomt, niet als niet terzake doend van de hand gewezen mag worden.

Een deel van de bijzondere uiterlijke kenmerken kunnen bij lichamelijk onderzoek objectief vastgesteld worden door deze te meten. De kenmerken waar dit het meest gebruikelijk bij is, zijn lengte, zithoogte, spanwijdte, hoofdomtrek, afstand tussen binnen- en buitenooghoeken, oorgrootte, hand- en palmgrootte, en lengte van de voet. Naast deze zijn er echter nog een groot aantal andere kenmerken, waar normaalwaarden voor beschikbaar zijn. Voor de wijze van meten en voor normaalwaarden voor deze kenmerken wordt verwezen naar de handboeken (Hall *et al* 1989).

III. Patroonherkenning

Na het beoordelen en benoemen van de uiterlijke kenmerken en het onderverdelen in de belangrijkste hoofdgroepen, volgt het ordenen en groeperen van de kenmerken. Sommige symptomen zullen bij het diagnostisch proces van weinig belang zijn, zoals bijvoorbeeld een verkromping van de pink (clinodactylie). Andere symptomen, zoals een duimagenesie, zullen veel houvast geven, en een duidelijke richting kunnen aangeven van verder diagnostisch onderzoek. In veel situaties zal het gaan om patroonherkenning: zelfs een entiteit als Down syndroom wordt niet zozeer herkend op basis van een malformatie zoals een aangeboren hartafwijking, maar meer door de specifieke combinatie van vele minder ernstige afwijkingen. Ervaring blijkt in deze van uiterst grote waarde te zijn (Gorlin *et al* 2001). Indien de kinderarts in de algemene praktijk bij een kind met mentale retardatie bijzondere uiterlijke kenmerken vaststelt, maar het patroon niet herkent, kan het van grote waarde zijn het kind te presenteren aan een collega met veel ervaring in deze. Veelal betreft dit een klinisch geneticus of een kinderarts met als subspecialisatie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen. Het presenteren geschiedt bij voorkeur *in vivo*, maar kan zeker in eerste instantie ook door de uiterlijke kenmerken fotografisch vast te leggen (Aase 1990).

Er is gepoogd door middel van een systematisch beoordelen van de literatuur de waarde van dit dysmorphologisch onderzoek vast te leggen (Shevell *et al* 2003; Van Karnebeek *et al* 2005; zie ook hoofdstuk 3). Er werd door verschillende auteurs beschreven hoe vaak 2 of meer dysmorphe kenmerken werden gevonden bij kinderen met een verstandelijke handicap; de gevonden waarden varieerden van hoog

bij kinderen met een verstandelijke handicap; de gevonden waarden varieerden van hoog (39,4%; 44,5%) tot zeer hoog (55,0% ; 81,9%) (Majnemer en Shevell 1995; Hunter 2000; Ohdo *et al* 1992; Van Karnebeek *et al* 2002). Slechts twee artikelen gaven aan hoe vaak dit ook daadwerkelijk leidde tot het stellen van de diagnose, met een identiek resultaat: het lichamelijk onderzoek (inclusief neurologisch onderzoek) bleek essentieel voor het stellen van de diagnose in 62%, en op zichzelf reeds diagnostisch in 32% (Van Karnebeek *et al* 2002; Shevell *et al* 2000). In beide studies bleek het lichamelijk onderzoek gericht op bijzondere uiterlijke kenmerken hiermee het diagnostisch instrument met de grootste opbrengst te zijn.

Er zijn door enkele onderzoekers databases gemaakt gericht op het stellen van diagnoses bij kinderen met bijzondere uiterlijke kenmerken. De twee meest gebruikte databases zijn de *London Dysmorphology DataBase* en *Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations* (Winter en Baraitser 1990; Marquet 1991). Deze databases zijn in de praktijk van onschatbare waarde. Het nut en de opbrengst van de databases is evenwel sterk afhankelijk van de ervaring van de gebruiker: het juist benoemen van de gevonden uiterlijke kenmerken, het juist kiezen van de zoektermen in de databases, en het juist beoordelen van de mogelijke diagnoses blijkt hiervan sterk afhankelijk: 'Diagnostic databases are expert systems to be used by experts' (Winter en Baraitser 1990). De databases zijn dan ook van beperkte waarde voor de algemeen kinderarts. Er zijn voorts enkele leerboeken die proberen een overzicht te verschaffen van de nu bekende entiteiten die met bijzondere uiterlijke kenmerken gepaard gaan (Gorlin *et al* 2001; Jones 1997). Deze hebben beide een goed zoekstelsel en index, omvatten alle frequent voorkomende entiteiten, en hebben goede fotografische illustraties van de ziektebeelden. Zij zijn hiermee goed bruikbaar voor de algemeen kinderarts.

IV. Basispakket

IV.1. Dysmorphologisch onderzoek

Op basis van de hierboven genoemde gegevens met betrekking tot onderzoek naar bijzondere uiterlijke kenmerken bij kinderen met een verstandelijke handicap, kan geconcludeerd worden dat dit onderzoek een onderdeel behoort te vormen van het basispakket aan onderzoek, en dat voor dit onderzoek hierin gespecialiseerde collega's geconsulteerd dienen te worden: patroonherkenning is bij deze kinderen sterk afhankelijk van ervaring en tegelijkertijd kan het een zeer hoge diagnostische opbrengst hebben.

Aanbevelingen:

1. Voor goede beoordeling van bijzonder uiterlijke kenmerken is kennis tav de normale embryonale en foetale ontwikkeling en achterliggende pathogenese onontbeerlijk
2. Een bijzonder uiterlijk kenmerk dient (indien mogelijk) objectief in maat en getal vastgelegd te worden
3. Elk kind met een mentale retardatie en bijzondere uiterlijke kenmerken moet beoordeeld worden door een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen
4. Fotografisch vastleggen van de bijzondere uiterlijke kenmerken faciliteert consultatie van derden
5. Gebruik van diagnostische databases heeft voor de algemeen kinderarts beperkte additionele waarde
6. Gebruik van gespecialiseerde leerboeken kan helpen de meest voorkomende entiteiten te herkennen

IV.2. Chromosomenonderzoek

Bij kinderen met een specifieke mentale retardatie is te allen tijde een cytogenetisch onderzoek geïndiceerd, vanwege de relatief hoge opbrengst ervan (paragraaf 6.1.1). De beschikbare gegevens uit de systematische literatuuronderzoeken (Shevell *et al* 2003; Van Karnebeek *et al* 2005) laten niet toe de opbrengst van dergelijk onderzoek bij kinderen met bijzondere uiterlijke kenmerken in te schatten. De reden hiervoor is dat verschillen in gebruikte nomenclatuur en definities het trekken van algemene conclusies verhinderde. In één studie (Van Karnebeek *et al* 2002) werd deze samenhang wel onderzocht, waarbij een statistisch significante correlatie werd gevonden tussen het aantal bijzonder uiterlijke kenmerken en het aantonen van een chromosoomafwijking bij kinderen met mentale retardatie. Chromosomenonderzoek is dan ook sterk geïndiceerd bij elk kind met een mentale retardatie en bijzonder uiterlijk.

Geen van de twee systematische literatuuronderzoeken deed onderzoek naar chromosomen onderzoek gericht op een specifieke microdeletie dmv FISH. Voorbeelden zijn het Wolf-Hirschhorn syndroom en Rubinstein-Taybi syndroom. Naar de ervaring van de commissie is dergelijk onderzoek pas geïndiceerd als de uiterlijke kenmerken hiervoor aanwijzingen geven. Dit vergt kennis van en ervaring met kinderen met deze syndromen. De indicatie voor dergelijk onderzoek behoort dan ook volgens de commissie gesteld te worden door een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen. Hetzelfde geldt voor het onderzoek naar subtelomeer gelegen microdeleties (zie paragraaf 6.1.1).

Een uitzondering wordt gevormd door microdeleties van chromosoom 22q11 bij kinderen met aangeboren hartafwijkingen, in het kader van het velo-cardio-faciaal syndroom. De frequentie van deze microdeleties bij kinderen met hartafwijkingen (vooral van het uitstroom traject: tetralogie van Fallot; VSD; onderbroken aortaboog; pulmonalis atresie; truncus arteriosus) is erg hoog, en de uiterlijke kenmerken zijn uitzonderlijk variabel en soms ook minimaal (Ryan *et al* 1997). Er zijn betrouwbare studies verricht naar het voorkomen van microdeleties 22q11 bij kinderen bij wie men niet direct andere uiterlijke kenmerken zag (Goldmuntz *et al* 1998; Frohn-Mulder *et al* 1999; McElhinney *et al* 2003). In deze studies werd gevonden dat men microdeleties van 22q11 vond bij kinderen met een onderbroken aortaboog in 50 tot 60%, transpositie van de grote vaten in 20 tot 35%, VSD (ongeacht het type) in 8% (VSD met abnormale aortaboog 45%; geïsoleerd VSD 8%), tetralogie van Fallot in 11 tot 16%, double outlet right ventricle in 0 tot 5%, en geen microdeleties bij kinderen met een transpositie van de grote vaten. De werkgroep is daarom van mening dat bij elke pasgeborene met een aangeboren hartafwijking van het uitstroomtraject een gericht FISH onderzoek naar een microdeletie 22q11 ingezet dient te worden; voor pasgeborenen met andere aangeboren hartafwijkingen dient eerst een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen geconsulteerd te worden.

Aanbevelingen:

1. Een standaard chromosomenonderzoek is geïndiceerd bij elk kind met een globale ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie en bijzondere uiterlijke kenmerken
2. FISH onderzoek specifiek gericht op een microdeletie dient eerst voorgelegd te worden aan een klinisch geneticus of een kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen
3. Bij elk kind met een aangeboren hartafwijking van het uitstroom traject dient FISH onderzoek naar een microdeletie van regio 22q11 verricht te worden; bij kinderen met andere aangeboren hartafwijkingen dient dit eerst voorgelegd te worden aan een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen

IV.3. Fragiele X-onderzoek

Bij kinderen met een specifieke mentale retardatie is moleculair onderzoek naar het fragiele X syndroom geïndiceerd, mits er geen sprake is van een microcefalie (paragraaf 6.1.2). Door een van de beschikbare checklists te gebruiken kan de effectiviteit van het onderzoek verhoogd worden. Dit geldt niet voor kinderen met een bijzondere uiterlijke kenmerken die niet in deze checklists (paragraaf 6.1.2) genoemd worden. Bijzondere kenmerken anders dan de kenmerken die in de checklists genoemd worden (macrocefalie; hoog en breed voorhoofd; lange onderkaak; grote oren; hypermobiliteit van met name duim en pink; grote testikels) komen bij het fragiele X syndroom slechts bij uitzondering voor (De Vries *et al* 1998). Indien de kinderarts vermoedt dat er desondanks sprake is van het fragiele X syndroom, is consultatie van een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen geïndiceerd.

Aanbeveling:

Moleculair onderzoek naar het fragiele X syndroom is niet geïndiceerd bij kinderen met een mentale retardatie en bijzondere uiterlijke kenmerken welke ongewoon zijn voor het fragiele X syndroom; indien desondanks een verdenking bestaat is consultatie van een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen geïndiceerd.

IV.4. Neuroradiologisch onderzoek

Bij kinderen met een specifieke mentale retardatie is neuroradiologisch onderzoek alleen geïndiceerd als er bij het lichamelijk onderzoek neurologische afwijkingen gevonden worden; een afwijkende hersengroei (microcefalie; macrocefalie) wordt daarbij ook als neurologische afwijking beschouwd (paragraaf 6.1.5). Deze aanbeveling geldt onverminderd voor kinderen met MR 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 (Jones 1997; Gorlin *et al* 2001), 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.

Afwijkingen die bij neurologisch onderzoek gevonden kunnen worden zijn ten dele van fysieke aard, zoals bijvoorbeeld pigmentatiestoornissen van de huid bij phacomatoses. Er is ook een aantal symptomen die vooral het gedrag betreffen, en richting kunnen geven aan het verdere onderzoek. Voorbeelden kunnen zijn de stereotype bewegingen van de handen bij kinderen met Rett syndroom, de ‘kakelende’ ademhaling in de neonatale periode bij kinderen met een corticale dysplasie, of de specifieke EEG afwijkingen gevonden bij Angelman syndroom.

Aanbevelingen:

1. Bij kinderen met een mentale retardatie en bijzondere uiterlijke kenmerken is neuroradiologisch onderzoek alleen geïndiceerd als er afwijkingen gevonden worden bij neurologisch onderzoek (een afwijkende hersengroei wordt daarbij ook als neurologische afwijking beschouwd), of wanneer de uiterlijke kenmerken wijzen op een entiteit die gepaard gaat met hersenafwijkingen.
2. Bij beoordeling van een indicatie tot neuroradiologisch onderzoek dienen ook de gedragskenmerken van het kind betrokken te worden.

IV.5. Metabool onderzoek

De opbrengst van gestandaardiseerd stofwisselingsonderzoek bij kinderen met mentale retardatie zonder aanwijzingen uit anamnese en lichamelijk onderzoek is laag (zie paragraaf 6.1.3). In de twee beschikbare systematische literatuuronderzoeken (Shevell *et al* 2003; Van Karnebeek *et al* 2004) werd vastgesteld dat vrijwel geen prospectief onderzoek naar stofwisselingsstoornissen bij kinderen met MR verricht werd. Bovendien bleek dat het stofwisselingsonderzoek internationaal niet gestandaardiseerd verricht wordt, zodat vergelijking van resultaten niet goed mogelijk is. Een en ander geldt onverminderd voor kinderen met MR en bijzondere uiterlijke kenmerken. De kans op onderliggende stofwisselingsziekte is wel groter dan bij kinderen met een specifieke mentale retardatie, omdat vele stofwisselingsziekten gepaard gaan met bijzondere uiterlijke kenmerken (Jones 1997; Gorlin *et al.* 2001). In het verleden werd nogal eens aangenomen dat bij kinderen met een stofwisselingsziekte geen bijzondere uiterlijke kenmerken of aangeboren afwijking voorkwam. Inmiddels is bekend dat net het tegendeel juist is: de kans op het vinden van een stofwisselingsstoornis blijkt groter bij kinderen met bijzondere uiterlijke kenmerken (Van Karnebeek *et al* 2002). Vooral ectodermale afwijkingen aan bijvoorbeeld haren en huid, en oogheelkundige afwijkingen moeten genoemd worden, maar een en ander betreft ook vormafwijkingen zoals malformaties of minder ernstige varianten (zie paragraaf III).

Wellicht nog sterker dan bij de indicaties tot neuroradiologisch onderzoek dienen gedragskenmerken betrokken te worden bij de indicatiestelling: vele stofwisselingsziekten gaan gepaard met bijzonder gedrag (Scriver *et al* 2001). Voorbeelden zijn het uiterst onrustige en soms ook agressieve gedrag bij kinderen met M Sanfilippo, of autisme bij kinderen met PKU. In dergelijke situaties is veelal ook gericht aanvullend stofwisselingsonderzoek noodzakelijk. De indicatie daartoe moet gesteld worden na consultatie van een kinderarts metabole ziekten.

Aanbevelingen:

1. Bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie **en** bijzondere uiterlijke kenmerken is metabool onderzoek geïndiceerd als er geen oorzaak op een ander terrein is gevonden - bij voorkeur in overleg met een deskundige (b.v. kinderarts-metabole ziekten, kinderneuroloog, klinisch geneticus).
2. Bij beoordeling van een indicatie tot metabool onderzoek dienen ook de gedragskenmerken van het kind betrokken te worden.

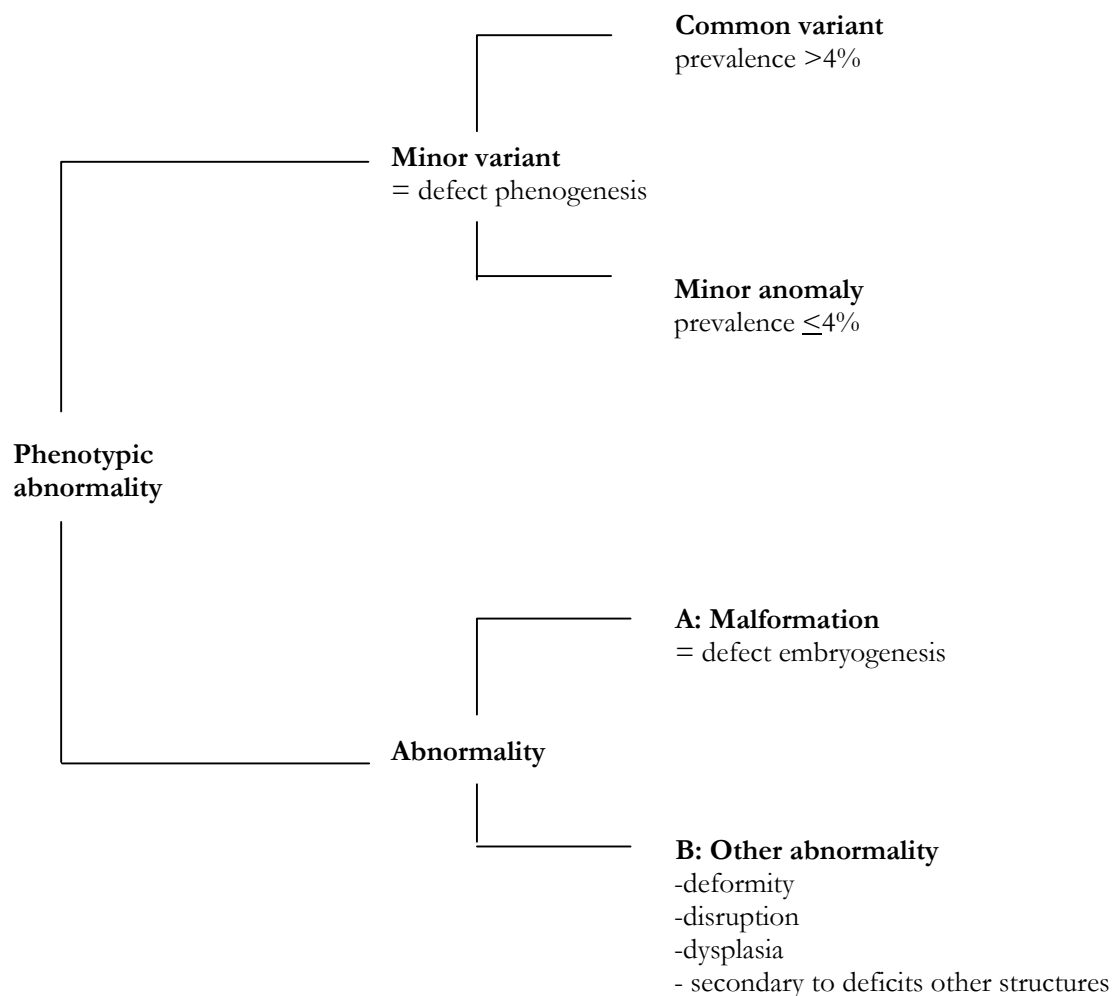
IV.6. Overig aanvullend onderzoek

Het is niet goed mogelijk om in het kader van de huidige richtlijn aan te geven welke andere onderzoeken zinvol kunnen zijn bij kinderen met MR en bijzondere uiterlijke kenmerken. Het aantal mogelijkheden is hiervoor te groot. Het nadere aanvullend onderzoek zal over het algemeen aangegeven worden door de bevindingen uit anamnese en lichamelijk onderzoek, waarbij het beoordelen van de bijzondere uiterlijke kenmerken een belangrijke plaats inneemt. Indien na doorlopen van het stroomdiagram in figuur 4 geen diagnose kan worden gesteld, is verwijzing naar een tertiair centrum geïndiceerd. Multidisciplinaire diagnostiek (klinisch geneticus, kinderneuroloog, kinderarts-metabole ziekten en anderen) vergroot de kans op het alsnog stellen van een diagnose.

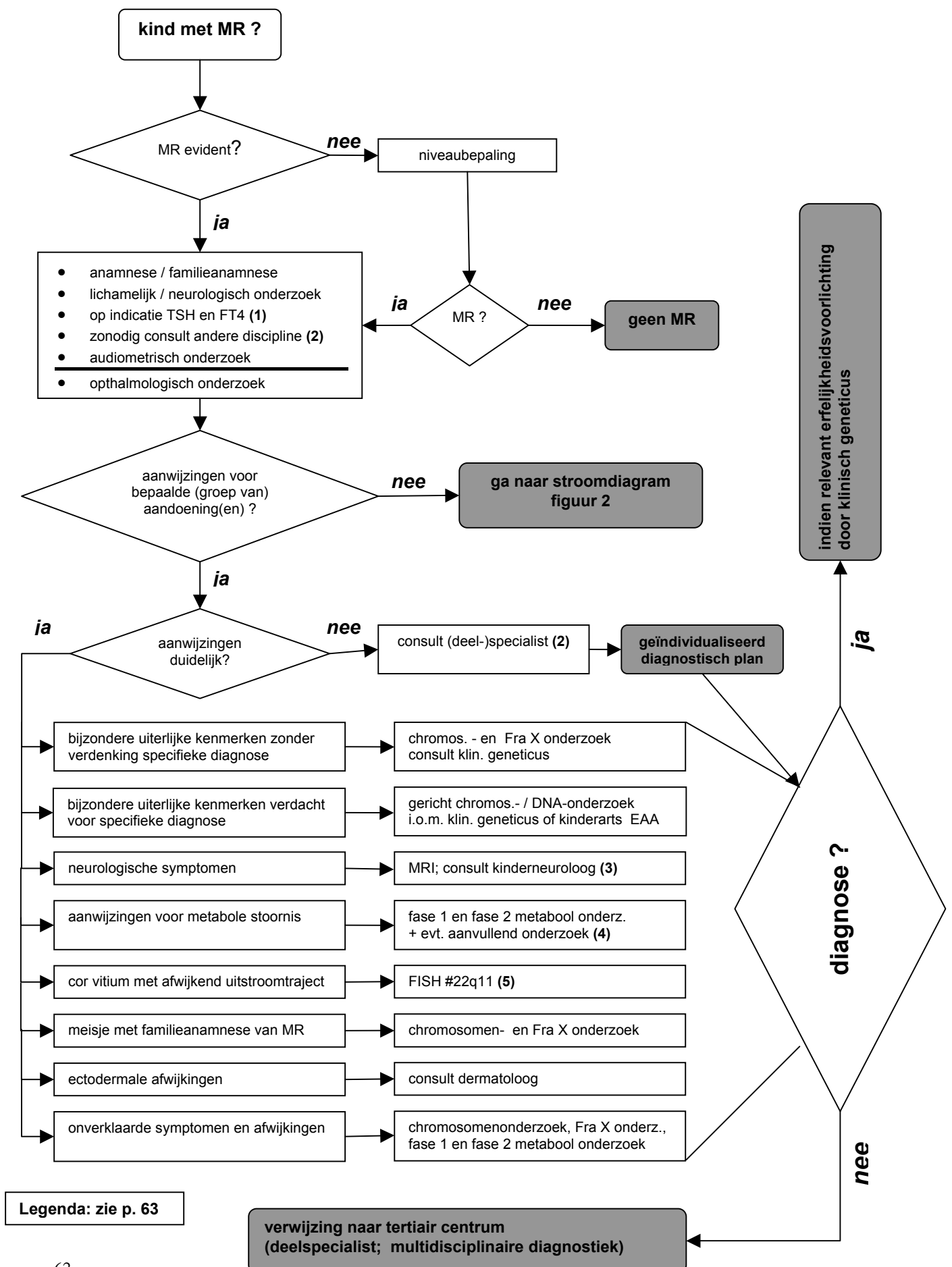
Aanbeveling:

Indien na de initiële diagnostiek geen diagnose kan worden gesteld is multidisciplinaire diagnostiek in een tertiair centrum geïndiceerd.

Figuur 3. Indeling van bijzondere uiterlijke kenmerken in hoofdgroepen (Merks *et al* 2003)



Figuur 4. Stroomdiagram voor de diagnostiek bij globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie met bijzondere kenmerken



Legenda bij figuur 4.

Dit stroomdiagram is gebaseerd op **beperkt** literatuuronderzoek en *expert opinions* (werkgroep, klankboordgroep, diverse secties van de NVK, NVKN).

- (1) alleen indien geen neonatale CHT screening in Nederland is verricht
- (2) veelal kinderarts EAA / klinisch geneticus, kinderneuroloog of kinderarts metabole ziekten
- (3) tot neurologische symptomatologie wordt ook gerekend microcefalie en macrocefalie
- (4) in overleg met kinderarts-metabole ziekten of deskundige klinisch chemicus
- (5) MR in combinatie met andere hartafwijkingen: diagnostiek i.o.m. klinisch geneticus of kinderarts-EAA

Literatuur

Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. New York: Plenum Press, 1990.

Frohn-Mulder IM, Wesby Swaay E, Bouwhuis C, Van Hemel JO, Gerritsma E, Niermeyer MF, Hess J. Chromosome 22q11 deletions in patients with selected outflow tract malformations. *Genet Couns* 1999; **10**:35-41.

Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, McDonald-McGinn D, Chien P, Feuer J, Zackai EH, Emanuel BS, Driscoll DA. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:492-498.

Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck. New York: Oxford University Press. 4th ed, 2001.

Graham GE, Allanson JE. Dysmorphology. In: Genetics for the Clinician. Hennekam RCM (Ed). Bailliere's Clinical Paediatrics 1998;**6**(2):215-230.

Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. Handbook of Normal Physical Measurements. Oxford: Oxford University Press, 1989.

Hunter AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetic clinic, *Am J Med Genet* 2000;**90**:60-68.

Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia, PA: Saunders. 5th ed. 1997.

Karnebeek CD van, Koevoets C, Sluijter S, Bijlsma EK, Smeets DF, Redeker EJ, Hennekam RCM, Hooovers JM. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: The Amsterdam experience. *J Med Genet* 2002;**39**:546-553.

Karnebeek van CDM, Jansweyer MCE, Leenders AGE, Offringa M and Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness, *Eur J Hum Genet* 2005;**13**:6-25.

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.

McElhinney DB, Driscoll DA, Levin ER, Jawad AF, Emanuel BS, Goldmuntz E. Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics* 2003; **112**:e472.

Merks JH, Van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: Terminology and classification. *Am J Med Genet* 2003;**123A**:211-230.

Ohdo S, Sonoda T, Ohba K, Hayakawa K. Etiologic and pathogenetic study of mental retardation with multiple congenital anomalies. *Acta Paediatr Jpn* 1992;**34**:144-150.

Opitz JM. Invited editorial comment: study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr* 1985;**144**:252-254.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Beemer FA, Dallapiccola B, Novelli G, Hurst JA, Ignatius J, Green AJ, Winter RM, Brueton L, Brondum-Nielsen K,

Scambler PJ, *et al.* Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;**34**:798-804.

Scriver CR *et al.*, (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 2001.

Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *J Pediatr* 2000;**136**:593-598.

Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr* 1982;**100**:160-165.

Vries B de, Halley DJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome *J Med Genet* 1998;**35**:579-589.

Winter RM, Baraitser M. London Dysmorphology Database. Oxford: Oxford University Press, 1990.

Appendix A. Overzicht van (inter-)nationaal gevalideerde testen voor een niveaubepaling van globale ontwikkelingsachterstand / mentale retardatie.

De instrumenten die voor diagnostisch onderzoek kunnen worden gebruikt, kunnen worden onderscheiden in algemene niveautests en tests voor cognitief functieonderzoek. In de onderstaande tabel worden de meest gebruikte tests aangeduid.

Tabel 11. Gevalideerde testen voor niveaubepaling van globale ontwikkelingsachterstand

TEST	MEETPRETENTIE +EVENTUELE SUBSCHALEN	LEEFTIJDSCHEIK (in jaren; maanden)
Bayley Ontwikkelingsschalen (BOS 2-30, 1983)	Mentale en motorische ontwikkeling en gedragsobservatie	0;2-2;6
Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II-NL, 2002)		0;1-42 maanden
Groningse Ontwikkelingsschalen (GOS,1996)	Cognitieve ontwikkelingsstand Simultane + sequentiële schaal	2;6-4;6
McCarthy Ontwikkelingsschalen (MOS, 1986)	Vroegkinderlijke ontwikkelin: Verbaal, Perceptueel-Performaal Kwantitatief, Algemeen cognitief geheugen en motorisch	2;6-8;6
Snijders-Oomen Niet-Verbale Intelligentie Schaal (kleuter SON, 1998)	Informatieverwerking, totaal, sequentieel, simultaan, intelligentieniveau	2;6-7;0
Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-R, 1997)	Intelligentie; verbaal en performaal	4;0-7;5
Coloured Progressive Matrices (CPM, 1990)	Intelligentie; algemene factor	4;0-10;0
Leidse Diagnostische Test (LDT, 1976)	Intelligentie en niveau van een aantal cognitieve functies	4;0-8;0
Revisie Amsterdamse Kinder Intelligentie Test (RAKIT, 1984)	Komt niet in aanmerking vanwege normgroep	
Wechsler Intelligence Scale for Children – Nederlandse bewerking (WISC-RN, 1986)	Algemene intelligentie; Verbaal en performaal	6;0-16;11
Snijders-Oomen Niet-Verbale Intelligentie Schaal (SON-R, 1988)	Intelligentieniveau; abstract redeneren, concreet redeneren, ruimtelijk, perceptueel	5;6-17

NB: In bovenstaande tabel wordt het Van Wiechen-schema niet genoemd. Ten onrechte wordt soms aangenomen dat dit een *testinstrument* is; het is evenwel een *screeningsinstrument*.

Appendix B. Kwaliteitscriteria voor diagnostisch onderzoek

Familie onderzoek:

Afname van een volledige familie stamboom van tenminste drie generaties. Het verdient aanbeveling de stamboom daarbij uit te tekenen. Er behoort specifiek gevraagd te worden naar consanguïteit tussen de ouders, het voorkomen van miskramen of onbegrepen kinderloosheid, en naar familieleden met een mentale retardatie en/of aangeboren afwijkingen.

Dysmorfologisch onderzoek:

Gedetailleerd lichamelijk onderzoek van de ongeklede patiënt door een getraind onderzoeker, waarbij specifiek morfologische kenmerken beoordeeld worden. Het verdient aanbeveling het onderzoek op een systematische wijze te verrichten, en eventuele bijzonderheden fotografisch vast te leggen. Ervaring speelt bij het beoordelen van bijzondere uiterlijke kenmerken een grote rol. Indien getwijfeld wordt aan de aanwezigheid of betekenis van een kenmerk, is het zinvol een specialist op dit gebied (veelal een klinisch geneticus of een kinderarts voor Erfelijke en Aangeboren Afwijkingen) te consulteren.

Neurologisch onderzoek:

Gedetailleerd lichamelijk onderzoek van de ongeklede patiënt door een getraind onderzoeker, waarbij specifiek het neurologisch functioneren beoordeeld wordt.

Karyotypering:

Chromosomenonderzoek door middel van G-banding, met een oplossend vermogen van tenminste 450 banden en met volledige analyse van tenminste 3 cellen, verricht volgens de richtlijnen van het Landelijk Overleg Cytogenetici (zie: <http://www.nav-vkgn.nl/diagnostiek.htm#LOC>) en gescoord door een getraind onderzoeker.

FISH analyse:

Chromosomenonderzoek door middel van een of meer FISH probes, met volledige analyse van tenminste 3 cellen, verricht volgens de richtlijnen van het Landelijk Overleg Cytogenetici (zie: <http://www.nav-vkgn.nl/diagnostiek.htm#LOC>) en gescoord door een getraind onderzoeker.

Fragiele X-onderzoek:

Moleculair: PCR amplificatie van genomisch DNA, conform internationaal geaccepteerde standaards. Bij een aantal CGG-repeats in FMR1 van 55/56 - 200 is er sprake van een premutatie, bij een CGG-repeat van meer dan 200 is er sprake van een volledige mutatie.

Cytogenetisch: lymfocytenkweek, bereid in medium 199 conform internationale geaccepteerde standaards, gescoord voor fragiele locaties in de Xq27.3 regio en verricht door een getraind onderzoeker.

Stofwisselingsonderzoek:

Urine: onderzoek in een portie urine waarbij tenminste wordt onderzocht hoe de excretie is van aminozuren, organische zuren, oligosacchariden, mucopolysacchariden purines, pyrimidines, en catecholamine metabolieten.

Plasma: aminozuren, sialotransferrines (IEF), op indicatie: totaal homocysteïne, zeer lange keten vetzuren, carnitine en acylcarnitines (MS-MS)

Het onderzoek wordt verricht conform internationaal geaccepteerde standaards, en beoordeeld door een ervaren onderzoeker.

Neuroradiologisch onderzoek:

Onderzoek naar de anatomie van de hersenen dmv CT-scanning, of MRI, verricht conform internationaal geaccepteerde standaards, en beoordeeld door een ervaren onderzoeker. Wat MRI betreft dient tenminste een viertal opnames te worden gemaakt: (1) T1 sagitaal met ook parasagittale opnames, (2) T2 (dual) axiaal, (3) T2 flair axiaal, (4) IR coronair.

Appendix C. Indeling literatuur naar mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)¹

- A1 systemische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbel-blind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: diagnostiek¹

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies¹

- 1 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
- 2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

¹Deze indeling wordt toegepast door het CBO, *Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg*.

Afkortingen

AABR	<i>automated auditory brainstem response</i>
ADHD	<i>attention deficit hyperactivity disorder</i>
AITD	<i>autoimmune thyroid disease</i>
AJN	Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland
array CGH	<i>array comparative genomic hybridization</i>
AVG	arts voor verstandelijk gehandicapten
BAER	<i>brain stem auditory evoked responses</i>
BERA	<i>brain stem evoked response audiometry</i>
CCH	congenitale centrale hypothyreoïdie
CHT	congenitale hypothyreoïdie
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i>
DQ	<i>developmental quotient</i>
DS	Down syndroom
EBRO	<i>Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling</i>
FISH	<i>fluorescence in-situ hybridization</i>
FT4	vrij thyroxine (vrij T4)
GC-MS	gas-chromatografie - massaspectrometrie
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i>
HTA	<i>health technology assessment</i>
IEF	<i>iso-electric focussing</i>
IQ	<i>intelligence quotient</i>
kinderarts-EAA	kinderarts – erfelijke en aangeboren aandoeningen
MAPH	<i>multiplex amplifiable probe hybridization</i>
MEE Nederland	overkoepelende organisatie van voormalige Sociaal Pedagogische Diensten
ML	moelijk lerend
MLPA	<i>multiplex ligation-dependent probe hybridization</i>
MR	mentale retardatie
MS-MS	tandem massaspectrometrie
MTA	<i>medical technology assessment</i>
NF1	neurofibromatosis type 1
NVKN	Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
OAE	oto-acustische emissie
ODC	orthopedagogisch dagcentrum
PKU	fenyketonurie
TLC	<i>thin layer chromatography</i>
TS	tubereuze sclerose
TSH	thyreoid-stimulerend hormoon
VSD	ventrikelseptum defect
VTO	vroegtijdige opsporing ontwikkelingsstoornissen
ZML	zeer moelijk lerend

Dankwoord

Dank gaat uit naar de volgende personen die voor verschillende onderdelen van de richtlijn de werkgroep van advies hebben voorzien:

prof. dr. P.G. Barth, kinderneuroloog (AMC/EKZ);
prof. dr. O. Brouwer, kinderneuroloog (AZG/BKK);
J.H.M. Budde, kinderarts (Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam)
mw. dr. C. van der Burgt, klinisch geneticus (AZM);
mw. dr. C. Catsman-Berrevoets, kinderneuroloog mede namens de NVKN
mw. dr. M.H. Dokkum, kinderarts-sociale pediatrie (Effatha Zoetermeer);
dr. M. Duran, klinisch chemicus (AMC/EKZ);
dr. Th.J. de Koning, kinderarts-metabole ziekten (UMCU/WKZ);
dr. R.J. van Nievelstein, kinder-(neuro-)radioloog (UMCU/WKZ)
dr. B.J. Otten, kinderarts-endocrinoloog (UMC St Radboud);
prof. dr. B.T. Poll-Thé, kinderneuroloog (AMC/EKZ);
mw. dr. M.E. Rubio-Gozalbo, kinderarts-metabole ziekten (AZM);
prof. dr. H.J. Simonsz, oogarts (Erasmus MC/SKZ);
prof. dr. J.A.M. Smeitink, kinderarts-metabole ziekten (UMC St Radboud);
mw. dr. H.L.M. van Straaten, neonatoloog (Isala Klinieken Zwolle);
dr. T. Vulsma, kinderarts-endocrinoloog (AMC/EKZ);
prof. dr. R.A. Wever, klinisch chemicus (UMC St Radboud);
dr. D. Wittebol, oogarts (UMCU/WKZ);
dr. G.A. van Zanten, audioloog (UMCU/WKZ);