

Möjlig underdiagnostisering av 17q12-mikrodeletionssyndrom

AUTISM, SELEKTIV MUTISM OCH LINDRIG INTELLEKTUELL FUNKTIONSNEDSÄTTNING FÖRKLARADES AV EN KROMOSOMAVVIKELSE

Elisabeth Fernell,
professor i barn- och
ungdomspsykiatri,
barnneurolog, Gill-
bergcentrum, Göte-
borgs universitet

Linda Bulmer,
doktorand, ST-läkare,
klinisk genetik,
Sahlgrenska universi-
tetssjukhuset

Christopher Gillberg,
senior professor,
barn- och ungdoms-
psykiater, Gillberg-
centrum, Göteborgs
universitet
● christopher.gillberg@
gnc.gu.se

Den snabba utvecklingen inom genetisk diagnostik har under de senaste åren inneburit att allt fler barn med intellektuell funktionsnedsättning erhåller en etiologisk diagnos [1]. En fastställd bakomliggande genetisk orsak kan ofta möjliggöra mer individanpassad uppföljning, i vissa fall riktad behandling, underlag för genetisk vägledning avseende upprepningsrisk och en ofta efterlängtat förklaring för familjen.

Vid medelsvår till svår intellektuell funktionsnedsättning eller misstänkt syndrom rekommenderas idag helexom- eller helgenomsekvensering. Vid lindrig intellektuell funktionsnedsättning är påvisbara, bakomliggande genetiska orsaker mindre vanliga, men måste beaktas vid ställningstagande till och utformning av genetisk utredning. Diagnostiken kan ytterligare försvåras av att samsjuklighet med autism, adhd/add (attention deficit/hyperactivity disorder/attention deficit disorder) och psykiatriska tillstånd är vanlig och kan dominera den kliniska bilden. Särskilda svårigheter kan uppkomma när frågan om genetisk utredning väcks först i vuxen ålder.

Här presenterar vi ett fall med lindrig intellektuell funktionsnedsättning där den neuropsykiatriska problematiken varit framträdande och genetisk diagnos fastställts först i ung vuxen ålder. Fallet belyser vikten av en samlad bedömning och att genetisk utredning övervägs även vid lindrig intellektuell funktionsnedsättning.

FALLBESKRIVNING

Vår patient, nu ung vuxen, var vid tiden för medicinsk utredning 20 år gammal. Hon hade uppmärksamats redan vid barnhälsovårdens kontroller på grund av motoriska koordinationssvårigheter, låg muskeltonus och avvikande reaktioner på sensoriska intryck. Den tidiga språkutvecklingen hade varit normal, men en språklig stagnation i 1,5–2-årsåldern hade föranlett logopedkontakt. Under förskoletiden noterades även symtom som separationsångest samt svårigheter vid utflykter med förskolan och med anpassning till förändringar. Vid 6 års ålder märktes tydliga symtom på selektiv mutism. Svårigheterna accentuerades i samband med skolstart, och i årskurs 2 blev flickan helt stum under skoltid, men talade hemma. I skolan blev hon utsatt för mobbning på grund av sitt socialt avvikande beteende, och hon undvek att delta i fysiska aktiviteter. Vid utredning på barnneuropsykiatrisk mottagning vid 10 års ålder framkom symtom som stämde med autism, selektiv mutism samt adhd/add. Den

intellektuella funktionen bedömdes motsvara en svag teoretisk begåvning. Det framkom också begränsade matvanor, överensstämmande med ARFID (avoidant/restrictive food intake disorder) [2].

Skolsituationen karaktäriserades från årskurs 4 av svårigheter att finna en passande undervisningsgrupp, och många skolbyten skedde under mellan- och högstadiet. Hon gick i årskurs 7 och 8 i specialklass och klarade i stort sett inte alls att vara i skolan under årskurs 9.

En förnyad psykologutredning, under högstadietiden, visade på nytt svag teoretisk begåvning. Vid tidpunkten för övergång till gymnasiet beslutades om en förnyad psykologutredning. Denna visade att bilden nu stämde med lindrig intellektuell funktionsnedsättning. Samma år blev hon mottagen i den anpassade gymnasieskolan (tidigare gymnasiesärskolan). Hon hade då även symtom med oro, panik- och ångestattacker, återkommande yrsel och muskelsvaghet samt nedsatt allmäntillstånd med mycket låg uthållighet.

Efter att diagnosen lindrig intellektuell funktionsnedsättning ställts planerades för en medicinsk utredning, inkluderande genetisk analys med SNP-mikroarray. Denna visade en heterozygot 17q12-mikro-

HUVUDBUDSKAP

- Gruppen barn med utvecklingsavvikelser behöver en medicinsk bedömning avseende bakomliggande etiologi.
- Utvecklingen inom klinisk genetisk diagnostik har gjort det möjligt att i ökad omfattning identifiera bakomliggande medicinska orsaker vid utvecklingsrelaterade funktionsnedsättningar.
- Vid medelsvår och svår intellektuell funktionsnedsättning påvisas en etiologisk diagnos i betydligt högre utsträckning än vid lindrig intellektuell funktionsnedsättning.
- Vid autism anges också en högre sannolikhet att finna en etiologisk diagnos om samtidig intellektuell funktionsnedsättning föreligger.
- 17q12-mikrodeletionssyndrom kan vara underdiagnostiserat vid såväl autism som schizofreni, men också vid lindrig intellektuell funktionsnedsättning.
- Vår fallbeskrivning illustrerar betydelsen av att beakta möjligheten av 17q12-mikrodeletionssyndrom vid kombinationen autism, selektiv mutism och begåvningsnedsättning.

FAKTA 1. Förekomst av associerade medicinska tillstånd och psykiatriska/(neuro)utvecklingsrelaterade tillstånd/funktionsnedsättningar

MYCKET VANLIGA SYMTOM (>50 PROCENT)

- Strukturella och funktionella njuravvikelse (vanligast cystisk renal dysplasi och tubulointerstitiell njursjukdom)
- Hypomagnesemi
- Neuroutvecklingsrelaterad funktionsnedsättning
- Lindriga dysmorfa drag

VANLIGA SYMTOM (25–50 PROCENT)

- MODY 5 (Maturity Onset Diabetes of the Young, type 5)
- Genitala avvikelser
- Strukturella och funktionella leveravvikelse
- Hyperparatyreoidism
- Ögonavvikelse
- Strukturella och exokrina pankreasavvikelse
- Prematuritet
- Ospecifika radiologiska hjärnavvikelse

MINDRE VANLIGA SYMTOM (<25 PROCENT)

- Medfödda hjärtfel
- Muskuloskeletal symptom
- Gastrointestinala symptom
- Krampanfall

Omarbetad tabell från Gene Reviews [5] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401562/>)

deletion. Patientens familj fick genetisk vägledning av läkare på klinisk genetik och information om de associerade medicinska tillstånd som är viktiga att uppmärksamma vid detta mikrodeletionssyndrom. Remiss skickades till vårdcentral för medicinsk utredning och uppföljning. Denna har hittills visat förhöjda transaminaser och en komplex levercysta samt multipla njurcystor bilateralt. Årlig uppföljning av blodtryck, kreatinin, elektrolytstatus, urinsticka och U-albumin/kreatininkvot har rekommenderats. Genetisk testning av föräldrarna visade att 17q12-deletionen hade uppstått som en nymutation hos patienten.

Vår patient går nu, vid 21 års ålder, i årskurs 3 i anpassad gymnasieskola. Skolsituationen fungerar tillfredsställande, men hon klarar inte att delta i alla ämnen och inte heller att delta i klassens alla olika aktiviteter.

Diskussion

Vi vill med denna fallbeskrivning belysa vikten av att vid psykiatriska/(neuro)utvecklingsrelaterade tillstånd/funktionsnedsättningar beakta behovet av utredning med avseende på bakomliggande etiologi. Vår patient remitterades för genetisk utredning med SNP-mikroarray efter att en förnyad psykologutredning visat en bild som vid lindrig intellektuell funktionsnedsättning. Den medicinska utredningen ledde till att diagnosen 17q12-mikrodeletionssyndrom kunde ställas.

17q12-mikrodeletionssyndrom orsakas av en återkommande deletion omfattande cirka 1,4 miljoner

baspar på den långa armen av kromosom 17. Regionen är benägen för kopietalsvariationer eftersom den flankeras av repetitiva DNA-sekvenser som ökar risken för felaktig överkorsning under meiosen, vilket kan ge upphov till både deletioner och duplikationer. I den deleterade regionen ingår ofta 15 gener. Den relativa betydelsen av flera av dessa för symtombilden är oklar, men haploinsufficiens för HNF1B-genen har kopplats till de urogenitala och metabola avvikelserna och kan även ha betydelse för den neuropsykiatriska utvecklingen. 17q12-deletionssyndrom är autosomalt dominant, vilket innebär en 50-procentig risk att föra tillståndet vidare. I de flesta fall, upp mot 75 procent, är det dock inte nedärvt utan har uppstått som en nymutation. Förekomsten av 17q12-mikrodeletion i befolkningen i allmänhet är inte känd, men uppskattas till under 1/20 000 [3].

De vanligaste symptomen vid 17q12-mikrodeletionssyndrom är strukturella och funktionella njuravvikelse, ofta med cystiska njurar, (neuro)utvecklingsrelaterade funktionsnedsättningar och lindriga ospecifika dysmorfa ansiktsdrag som ses hos över 50 procent av bärarna. Det föreligger även en ökad risk att utveckla MODY 5 (maturity onset diabetes of the young, typ 5), som njuravvikelse är associerade med HNF1B-genen. MODY 5 diagnostiseras i ung ålder hos cirka 40 procent av personer med 17q12-mikrodeletion, medan njurcystor och andra strukturella och funktionella njuravvikelse förekommer hos upp mot 85–90 procent [3–5].

Via vårdcentral hade man vid den medicinska uppföljningen av patienten påvisat både njur- och levercystor samt transaminasstegring, men ingen diabetesdiagnos hade ställts. Förekomsten av normala menstruationer utesluter även müllersk aplasi, som är vanligast bland de genitala avvikelser som förekommer hos 30 procent av kvinnliga bärare [5]. Specifika ansiktsdrag med hög, rundad panna, djupt sittande ögon med nedåtsluttande ögonspringor, bågformade ögonbryn samt ett relativt stort huvudomfång har beskrivits vid 17q12-mikrodeletion; men inte noterats hos vår patient [6].

Bland de psykiatriska/(neuro)utvecklingsrelaterade tillstånden/funktionsnedsättningarna beskrivs autism, adhd, intellektuell funktionsnedsättning, schizofreni, ångest och bipolär sjukdom vara vanligast. Förekomst av utvecklingsförsening eller intellektuell funktionsnedsättning anges till cirka 50 procent [5]. Hos både barn och vuxna har olika beteendemässiga svårigheter beskrivits, som ångslighet, oro, humörsvingningar och tvång [3]. Den starka riskökningen för autism och adhd har belysts i befolkningsstudier, där man även uppmärksammat ett starkt samband med schizofreni [3, 4].

17q12-mikrodeletion är således associerad med kognitiva/utvecklingsrelaterade symptom av olika svårighetsgrad. Lindrig till medelsvår intellektuell funktionsnedsättning kan förekomma, men begåvningsnivån kan även vara genomsnittlig till låg inom normalvariationen. Talförsening är vanlig oavsett intellektuell funktion. Det mest slående sambandet mellan 17q12-mikrodeletion och neurologisk utveckling är den ökade förekomsten av autism, med signifikant ökning av såväl autism som subkliniska autistiska drag (Fakta 1).

Ett tidigt symtom hos vår patient var selektiv mutism. I en svensk populationsbaserad studie hade 0,2 procent av skolbarn en kombination av selektiv mutism och autism [7]. I en svensk klinikstudie granskades journaler för nära 100 barn som fått diagnosen selektiv mutism, och av dessa barn hade över hälften (63 procent) också autism. De med selektiv mutism och autism hade, jämfört med de barn som hade autism men ej selektiv mutism, oftare en bakgrund med tal-försening, och en högre andel hade svag teoretisk begåvning eller intellektuell funktionsnedsättning; således i linje med bilden hos vår patient [8]. Selektiv mutism ingår i den breda kategorin ångeststörningar, och särskilt social ångest har visats vara ett framträdande drag vid selektiv mutism [9].

Vid etiologisk utredning av intellektuell funktionsnedsättning är en utförlig hereditetsanamnes av stor betydelse. Frånvaro av släkthistoria bör dock inte utesluta misstanke om bakomliggande genetisk orsak, i synnerhet inte då många mikrodeletionssyndrom förekommer hos friska bärare och kan ge varierande sjukdomsbild inom familjen. Vår patient hade inga liknande fall i släkten, eftersom 17q12-deletionen uppstått som en nymutation, vilket inte är ovanligt vid mikrodeletionssyndrom eller monogena autosomalt dominant orsaker till intellektuell funktionsnedsättning.

Den genetiska diagnosen blev betydelsefull, särskilt för föräldrarna som fick en förklaring och information om upprepningsrisken, och kom i detta fall även att få stor betydelse för den kompletterande medicinska utredningen.

Enligt Svensk neuropediatrika förenings »Riktlinjer för etiologisk utredning vid intellektuell funktionsnedsättning» samt »Riktlinjer för medicinsk utredning vid autism» [10, 11] framgår att patienten tillhör en grupp där genetisk utredning bör övervägas. Här rekommenderas både fragmentanalys för fragil X-syndrom, en viktig orsak till lindrig intellektuell funktionsnedsättning och autism hos flickor, och bredare genetisk screening. Helgenomsekvenser i dag både fragil X-syndrom, kopietalsvariationer och monogena orsaker, men grundlig basutredning kan ge möjlighet att smalna av och rikta diagnosen. Det anges även att tidpunkten för medicinsk utredning inte ska skjutas fram för att man inte i detalj fastställt begåvningsnivån.

Vår patients fall understryker vikten av en individuell helhetsbedömning för att identifiera de patien-

ter med lindrig intellektuell funktionsnedsättning och neuropsykiatrisk och somatisk samsjuklighet som kan ha nytta av genetisk utredning.

17q12-mikrodeletionssyndrom har således en variabel fenotyp med allt från få eller inga symtom till allvarlig funktionsnedsättning. Tillståndet tros vara underdiagnostiserat, och fall med lindrigare fenotyper når eventuellt inte klinisk uppmärksamhet. I ett neuropsykiatriskt perspektiv visar aktuella studier att 17q12-mikrodeletion är en återkommande kopie-

»17q12-mikrodeletionssyndrom har således en variabel fenotyp med allt från få eller inga symtom till allvarlig funktionsnedsättning.«

talsförändring som medför en ökad risk för autism, schizofreni eller andra neurologiska utvecklingsavvikelser samt hög risk för associerade somatiska sjukdomar [3]. Ökad klinisk uppmärksamhet är viktigt med tanke på den komplexa medicinska/somatiska och neuropsykiatriska samsjukligheten, som kräver skraddarsydd uppföljning.

I vårdprogrammet för intellektuell funktionsnedsättning från Svensk neuropediatrik förening [10] står: »Föräldrar beskriver det ofta som positivt att få ett svar på varför barnet drabbats av funktionsnedsättning, ibland också att man genom en orsaksdia- gnos kan tillhöra en gemenskap och att den 'diagnostiska resan' får ett slut.» Detta gäller också för vår patients familj. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera: Läkartidningen. 2026;123:26010. doi: 10.65868/WBVE4409

REFERENSER

- Lindstrand A, Ek M, Kvarnung M, et al. Genome sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability. *Genet Med*. 2022;24(11):2296-307.2.
- Dinkler L, Brimo K, Holmäng H, et al. Avoidant restrictive food intake disorder (ARFID) in Swedish preschool children: a screening study. *J Eat Disord*. 2025 ;13(1):179.
- Moreno-De-Luca D, Mulle JG, Kaminsky EB, et al; SGENE Consortium; Simons Simplex Collection Genetics Consortium; Gene-STAR. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2010;87(5):618-30.
- Nittel CM, Döbelke F, König J, et al; NEOCYST consortium. Review of neurodevelopmental disorders in patients with HNF1B gene variations. *Front Pediatr*. 2023;11:1149875.
- Gene Reviews; Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Myers SM, et al. 17q12 recurrent deletion syndrome. 8 dec 2016 [uppdaterat 14 aug 2025].
- Moreno-De-Luca D, Hultén M. 17q12 microdeletions. *Oxford, UK: Unique (Rare Chromosome Disorder Support Group)*; 2018. <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2017/17q12%20microdeletions%20FTNW.pdf>
- Kopp S, Gillberg C. Selective mutism: a population-based study: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(2):257-62.
- Steffenburg H, Steffenburg S, Gillberg C, et al. Children with autism spectrum disorders and selective mutism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1163-9.
- Muris P, Monait N, Weijsters L, et al. Symptoms of selective mutism in non-clinical 3- to 6-year-old children: relations with social anxiety, autistic features, and behavioral inhibition. *Front Psychol*. 2021;12:669907.
- Svensk neuropediatrik förening, Arbetsgruppen för intellektuell funktionsnedsättning. Riktlinjer för etiologisk utredning vid intellektuell funktionsnedsättning (IF). 2 feb 2015 [reviderat 18 jan 2024]. https://snpf.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/4/2025/03/2025-03-05-Revision_Riktlinjer-for-somatisk-utredning-vid-autism.pdf
- Svensk neuropediatrik förening, Arbetsgruppen för medicinsk utredning. 24 nov 2019 [reviderat 5 mar 2025]. https://snpf.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/4/2025/03/2025-03-05-Revision_Riktlinjer-for-somatisk-utredning-vid-autism.pdf

SUMMARY

Autism, selective mutism and mild intellectual disability explained by 17q12 microdeletion syndrome

The patient had presented symptoms during preschool years with motor coordination difficulties, deviant reactions to sensory stimuli and separation anxiety. A language stagnation had occurred at the age of 1.5 to 2 years. At school start, she became completely mute during school hours but spoke at home. At assessment at the Child Neuropsychiatric Clinic at the age of 10, autism, selective mutism and ADHD/ADD were diagnosed. Her intellectual level corresponded to borderline intellectual functioning, and a similar test result was evident also at the age of 14 years. When transition to upper secondary school was planned, the cognitive assessment showed a mild intellectual disability. Then, medical investigations, including genetic SNP array, was carried out. This analysis showed a 17q12 microdeletion syndrome. Then, specific medical investigations were carried out due to the various medical conditions that need to be checked and followed up in patients with 17q12 microdeletion syndrome.