

**Leidraad tot medische diagnostiek bij  
autismespectrumstoornissen**

Dr. Ann Oostra  
Kindemeurologe



---

---

---

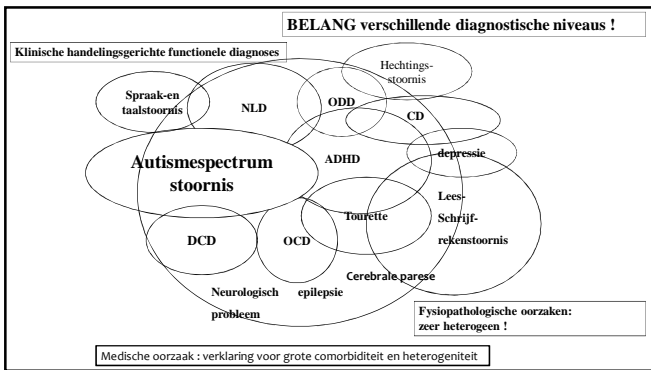
---

---

---

---

---




---

---

---

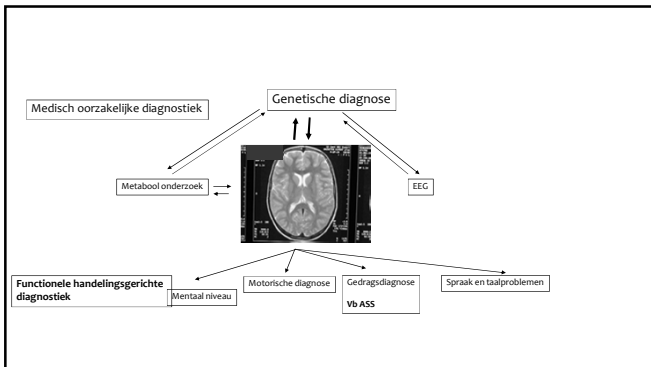
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

\* **Handelingsgerichte functionele diagnostiek** met diagnoses zoals ADHD, DCD of autisme bepalen het behandelingstraject

\* **Medisch verklarende diagnostiek** kan van belang zijn.

- \* Het geeft een duidelijke verklaring voor de ontwikkelingsproblematiek of het gedragsprobleem.
- \* Het leidt tot **genetische counseling**

---

---

---

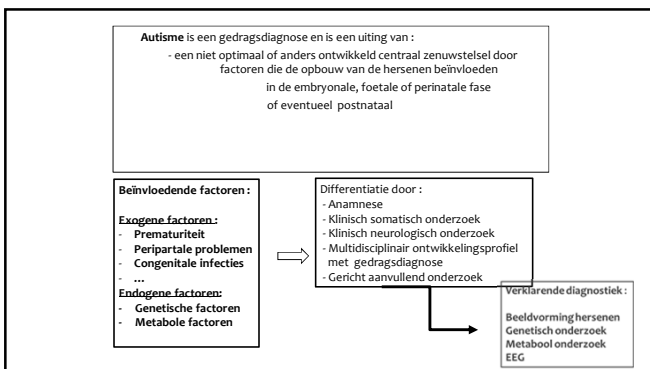
---

---

---

---

---




---

---

---

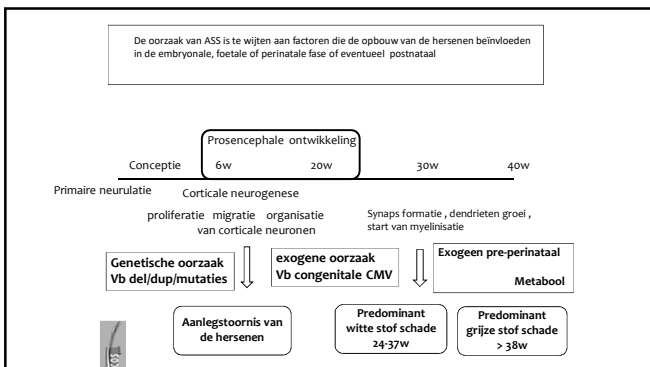
---

---

---

---

---




---

---

---

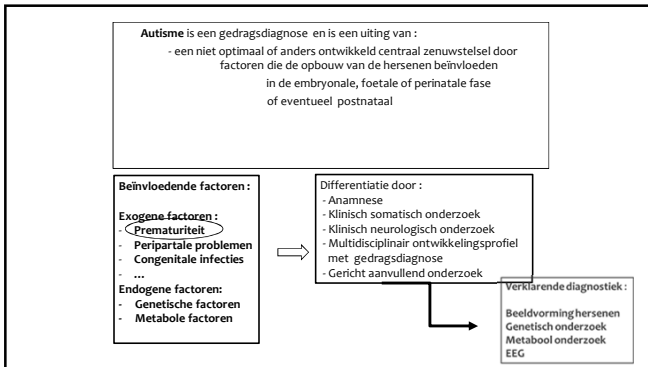
---

---

---

---

---




---

---

---

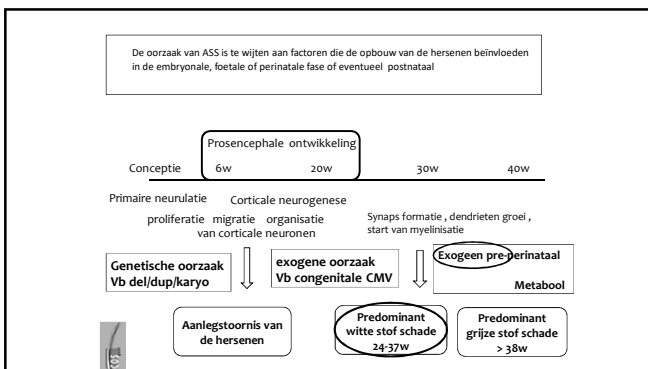
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---


---

---


---

### Cerebrale leuko-encefalopathie van de prematuur

- 2 componenten:
- **1. Periventriculaire leukomalacie**
- vaak gekend van in de neonatale periode door echografie of NMR hersenen
- **Regiospecifiek letsel** : ischemie in vasculaire eind- en border zones ( overgangszones tussen grote hersenarteriën)
- Gevolg : spasticiteit – CVI



- **2. Diffuse component van leuko-encefalopathie** ( zeer afhankelijk van ZS duur, < 26w!)
- vrijwel nooit gedetecteerd in de neonatale periode
- **Cell specifiek letsel**
- Hoge vulnerabiliteit van de pre-oligodendrocyten




---

---

---

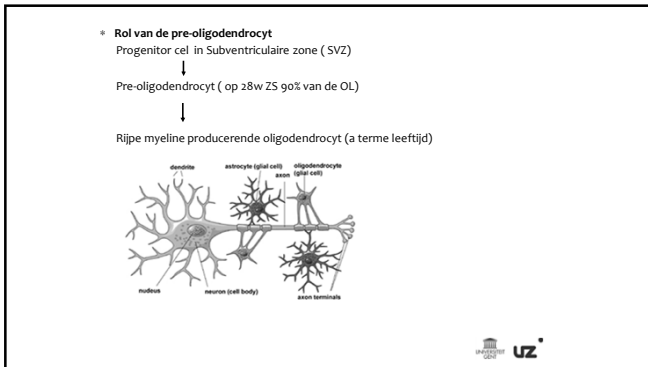
---

---

---

---

---




---

---

---

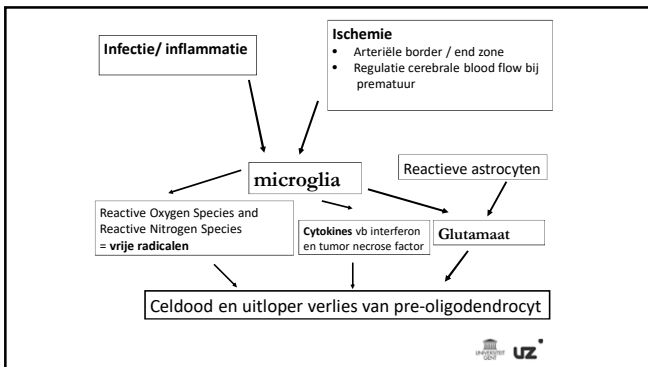
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

\* Celdood en uitloper verlies van pre-oligodendrocyt  
 \* Gevolg :  
 \* Deficiet van mature oligodendrocyten stoornis in de **myelinisatie**  
 \* Pre-OLs schade leidt tot :  
 \* axonale rijpingsproblemen  
 \* functieverlies van de axonen  
 \* Samenspel van

- Primair destructieve processen in de witte stof
- Primaire en secundaire verstoring van de ontwikkeling van neuronen
- De gevolgen van deze diffuse schade zijn in frequentie veel belangrijker dan de gevolgen van de focale schade

NMR :

- \* Ventriculomegalie
- \* diffuse signaalfwijkingen

---

---

---

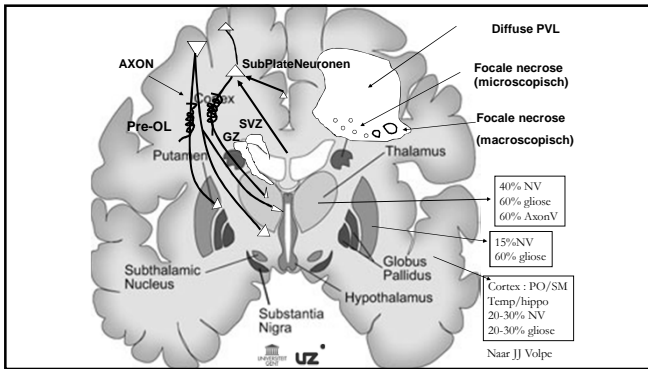
---

---

---

---

---




---

---

---

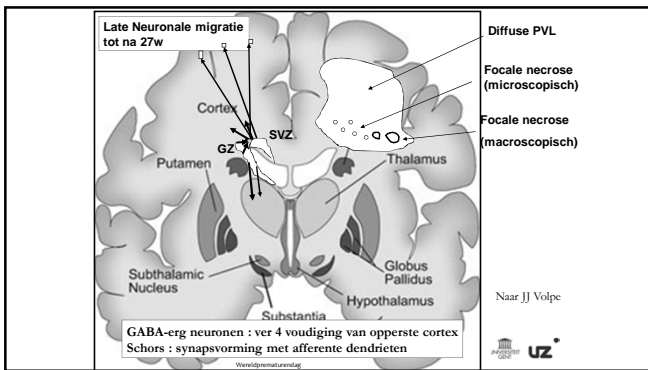
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

- \* In de Epibel Study ( ZSduur < 26w, \* 1999-2000 ) had
- \* 25% van de kinderen op 3j Cerebrale Parese / 70 % had mineur motorische problemen
  
- \* Studie Epibel:
- \* Child psychiatry hum dev :2016 Oct;47(5):729-39. doi: 10.1007/s10578-015-0606-3.
- \* Extremely Preterm Born Children at Very High Risk for Developing Autism Spectrum Disorder. Verhaeghe Liedewij
  
- \* Opvolging Vlaamse Epibel kinderen op leeftijd 12 jaar:
- \* 67% respons : 32 jongens en 21 meisjes
- \* 28% kreeg reeds klinisch diagnose ASS in voorbije 12 jaar
- \* 11% kreeg bijkomend diagnose ASS in research verband
- \* 23% was volgens vragenlijsten minder sociaal responsief
- \* 38% had geen tekenen van ASS
  
- \* Wisselende IQ scores en al dan niet met taalstoornis

---

---

---

---

---

---

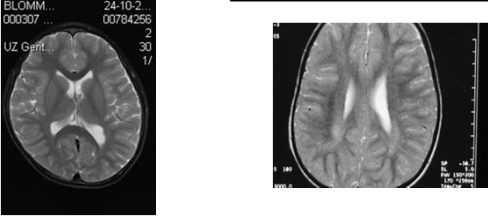
---

---

Mild verbrede laterale ventrikels

Beeldvorming: specifieke afwijkingen

Verbrede Virchow-Robin ruimten  
Laattijdige of verminderde myelinisatie



---

---

---

---

---

---

---

---

Autisme is een gedragsdiagnose en is een uiting van :

- een niet optimaal of anders ontwikkeld centraal zenuwstelsel door factoren die de opbouw van de hersenen beïnvloeden in de embryonale, foetale of perinatale fase of eventueel postnataal

**Beïnvloedende factoren:**

**Exogene factoren:**

- Prematuriteit
- Perinatale problemen
- Congenitale infecties
- ...

**Endogene factoren:**

- Genetische factoren
- Metabole factoren

⇒

**Differentiatie door:**

- Anamnese
- Klinisch somatisch onderzoek
- Klinisch neurologisch onderzoek
- Multidisciplinair ontwikkelingsprofiel met gedragsdiagnose
- Gericht aanvullend onderzoek

**Verklarende diagnostiek:**

- Beeldvorming hersenen
- Genetisch onderzoek
- Metabool onderzoek
- EEG

---

---

---

---

---

---

---

---

De oorzaak van ASS is te wijten aan factoren die de opbouw van de hersenen beïnvloeden in de embryonale, foetale of perinatale fase of eventueel postnataal

Prosencephale ontwikkeling

Conceptie      6w      20w      30w      40w

Primaire neurulatie proliferatie van corticale neuronen

Corticale neurogenese migratie organisatie van corticale neuronen

Synaps formatie, dendrieten groei, start van myelinisatie

**Genetische oorzaak**  
Vb del/dup/karyo

**exogene oorzaak**  
Vb congenitale CMV

**Exogeen pre-perinataal**  
Metabool

**Aanlegstoornis van de hersenen**

**Predominant witte stof schade**  
24-37w

**Predominant grijze stof schade**  
> 38w

---

---

---

---

---

---

---

---

**Parasagittale schade**

Taalstoornissen en gedragsstoornissen

Lucas, 2007  
 Moeizame uitdrijvingsfase  
 Convulsies  
 Observatie neonatologie perifeer  
 Goede motore ontwikkeling  
 Spraak en taal problemen op 2.5j  
 Toename gedragsproblemen  
 Woedebuien  
 Zwakkere cognitieve ontwikkeling

Kernschade

Cave postcooling!

---

---

---

---

---

---

---

---

Autisme is een gedragsdiagnose en is een uiting van :

- een niet optimaal of anders ontwikkeld centraal zenuwstelsel door factoren die de opbouw van de hersenen beïnvloeden in de embryonale, foetale of perinatale fase of eventueel postnataal

**Beïnvloedende factoren :**

**Exogene factoren :**

- Prematuriteit
- Perinatale problemen
- Congenitale infecties
- ...

**Endogene factoren:**

- Genetische factoren
- Metabole factoren

Differentiatie door :

- Anamnese
- Klinisch somatisch onderzoek
- Klinisch neurologisch onderzoek
- Multidisciplinair ontwikkelingsprofiel met gedragsdiagnose
- Gericht aanvullend onderzoek

Verklarende diagnostiek :

- Beeldvorming hersenen
- Genetisch onderzoek
- Metabool onderzoek
- EEG

---

---

---

---

---

---

---

---

Beeldvorming: multifocale subcorticale witte stof letsels  
 Oorzaak : congenitale CMV

Polymicrogyrie na CMV

---

---

---

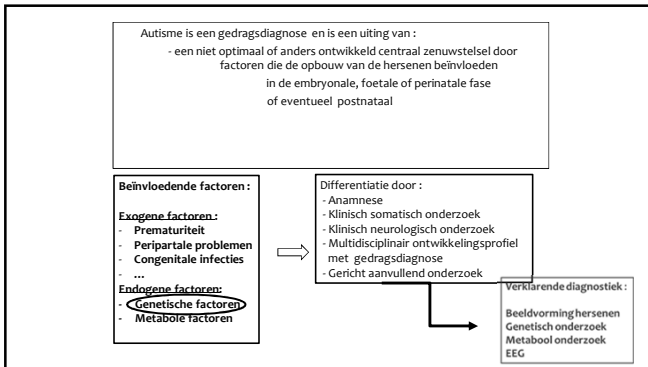
---

---

---

---

---




---

---

---

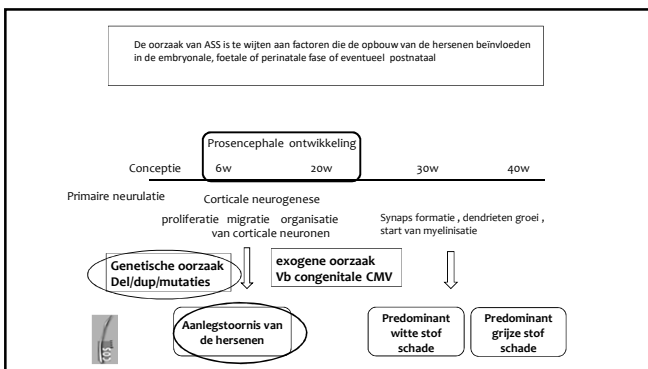
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---



---

---

---

**Proliferatiefase**

- \* Karel
- \* DCD beeld klinisch
- \* Visueel-ruimtelijke leerproblemen
- \* Kenmerken ASS
- \* Familiaal:
  - \* Geen bijzonderheden
- \* Klinisch neurologisch:
  - \* Hypotoon
  - \* **Opvallend grote gestalte**
  - \* **Geavanceerde botleeftijd**
- \* Beeldvorming:
  - \* vertraagde myelinisatie parieto-occipitaal
  - \* Persistierend cavum septum pellucidum
- \* **Mutatie NSD1 gen : SOTOS**


---

---

---

---

---

---

---

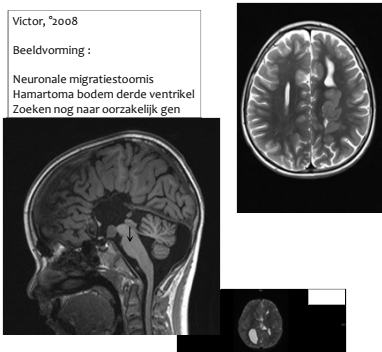
---



Victor, \*2008

Beeldvorming :

Neuronale migratiestoornis  
Hamartoma bodem derde ventrikel  
Zoeken nog naar oorzakelijk gen



**Migratiefase**

Diagnose door beeldvorming

2016: normale begaafdheid  
Ernstige leerstoornis  
Autismespectrumstoornis  
Milde hemiplegie rechts  
Ernstige gelastische epilepsie

---

---

---

---

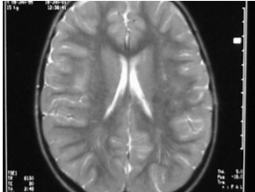
---

---

---

---

\* Echter heel wat andere genetische oorzaken geven enkel aspecifieke beelden van een minder goede myelinisatie of connectiviteit – vnl beeld van toegenomen en/of verbrede Virchow-Robin ruimten



Aspecifieke beeldvorming

↓

Genetische oorzaken:

- genetisch syndroom
- genetisch familiaal

---

---

---

---

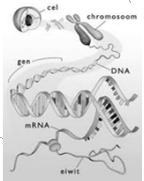
---

---

---

---

- \* 1950 : conventioneel karyotype vb trisomie 21
- \* 1970 : enkele translocaties, inversies , deleties
- \* 1990: single nucleotide change: als klinisch duidelijk vb ATRX, tubereuze sclerose
- \* Fra-X
- \* FISH : microdeletiesyndromen : VCFS, Williams-Beuren, Angelman, Smith-Magenis
- \* 2005 : micro-array:
  - \* Deleties en duplicaties ( 100kb)
  - \* Op DNA niveau
- \* 2009-2016:
  - \* Next Generation Sequencing
  - \* Op gen niveau
- \* Sinds eind 2017:
  - \* Specifieke genenpanels (vb panel 1300 genen in UZG)



---

---

---

---

---

---

---

---

**Micro-array toekb**

- \* Deletie en duplicatie **22q11** ( velocardiofaciaal syndroom) heel vaak associatie met autisme
- \* Deletie en duplicatie **16p11.2** : kinderen met hypotonie en spraakstoornis en autisme: variabele expressie
- \* Deletie **16p13.3-16p13.11-16p13.2-12q13.11**
- \* Deletie **3q29** : associatie met autisme en andere psychiatrische problematieken
- \* Ernstige Mentale beperking en autisme:
  - \* MECP2 (RETT) –MEF2C- Pitt-hopkins
  - \* Prader-Willi-Angelman ( 15q11-13)
  - \* Smith-Magenis ( del17p11.2)
  - \* Potocki-Lupski (dup17p11.2)
  - \* Williams-Beuren ( 7q11.23: del en dup)
  - \* ....

Kijk goed naar **specifieke ontwikkelingsprofielen**  
Blijft belangrijk voor de interpretatie van genetische testen

- Vb Specifieke taalstoornis bij FOXP1
- Vb dyskinesie bij MEF2C patienten

---

---

---

---

---

---

---

---

Panel ontwikkelingsstoornissen

genenpanels

\* Panel : 1300 genen ( centrum medische genetica UZ Gent)

* HUWE1 gen	* Grin2B
* ASH1L/ KMT2H	* Grin2A
* Shank2/Shank3	* UBE2A
* GABBR2	* Dyneïnopathieën : DYNC1H1
* MEF2C-MECP2	* TBL1XR1
* SETX	* HIVEP2
* HRAS	* KDM5C
* CIC	* STAG1
* FOXP1	* CAMTA1
* NEXMIF	* CTNNA1
* EED	* SLC6A8
* FGF12	* TUBB3
* NACC1	* CHD8
* ATRX	
* ASXL3	

---

---

---

---

---


---

---

---

Bij gemiddelde of hoge begaafdheid en Autismespectrumstoornis : vaak ook geen resultaat uit panel  
Toch altijd opletten !

- \* Stan, 2003
- \* Normale zwangerschap en partus
- \* Normale spraak- en taalontwikkeling
- \* Zeer goede begaafdheid
- \* Gedragsproblemen
- \* Op leeftijd van 6 jaar: diagnose ASS
- \* Verder oorzakelijk onderzoek begrijpelijk uitgesteld door de ouders
- \* Op leeftijd van 11jaar : ouders nemen contact op wegens 'huiduitslag' die toeneemt
- \* Diagnose : angiofibroma



---

---

---

---

---

---

---

---

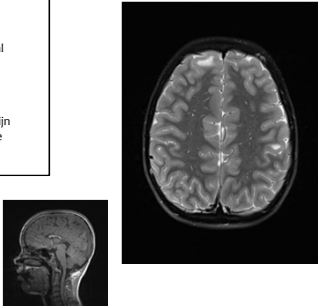
Stan

Vermoeden : tubereuse sclerose  
NMR scan toont 2 tubera subcorticaal  
geen andere afwijkingen

Voldoende criteria voor diagnose TS

Geen gen diagnose TSC1 noch TSC2 zijn  
gemuteerd, vermoedelijk mosaïcisme

Belangrijke diagnose ivm opvolging




---

---

---

---

---

---

---

---

Anamnese  
persoonlijk

- zwangerschap
- partus
- mijlpalen
- motoro
- spraak-taal
- cognitief profiel
- socialisatie
- stabiel of progressief
- familiaal

Kind context

Vraag naar  
Verklarende diagnostiek

Klinisch somatisch onderzoek  
dysmorfie  
fysiek

Neurologisch onderzoek  
pyramidaal  
extra-pyramidaal  
cerebellair  
hypotonie  
neuromusculair

Multidisciplinair  
ontwikkelingsprofiel

**Verklarende diagnostiek :**

Beeldvorming hersenen  
Genetisch onderzoek  
**Metabool onderzoek : ZEKER als regressie**  
EEG

---

---

---

---

---

---

---


---

\* Metabole test bij kinderen met mentale beperking en ASS:

\* **nakijken van creatinetransporterstoornis (jongens)**

\* Bepaling creatine/creatinine ratio in urine :

- \* Patient Arthur
- \* Creatine per creatinine in urine : **3.120** mmol/mmol creat (0.017-0.72)
- \* Controle urine:
- \* Creatine per creatinine : **2.220** mmol/mmol creat (0.017-0.72)




---

---

---

---

---

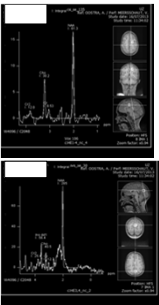
---

---

---

Cerebrale creatine deficiëntie syndromen ( CCDS)  
**Creatine transporter stoornis**

- \* MR Spectroscopie :
  - \* Duidelijke creatine deficiëntie
- \* Verder genetisch onderzoek wordt opgestart
  - \* **SLC6A8 mutaties** nakijken **Qx28**
  - \* Ook bij moeder en zus
  - \* Spectroscopie bij zus is normaal
  - \* Genetisch onderzoek bij moeder en zus: normaal
- \* Bij jongens nog geen medicatie mogelijk
- \* **Nu ook in genepanel !**




---

---

---

---

---

---

---

---

### EEG bij autisme ?

- \* Volgens de guidelines van de Canadese kinderpsychiatrische groep:
- \* EEG aangewezen bij ontwikkelingsstoornissen :
  - \* **ASS**
  - \* Mentale beperking
  - \* Spraakstoornissen
  - \* Gedragsstoornissen bij mentale beperking
  - \* Enige notie van regressie
- \* Geen onmiddellijke nood bij :
  - \* ODD
  - \* Depressie
  - \* Bipolaire stoornissen
  - \* MAAR toch opvolgen

---

---

---

---

---

---

---


---

- \* Als gestoord EEG toch meer opletten met farmaca die de drempel voor epilepsie verlagen
- \* Bij kinderen met ASS en taalstoornis : nachtEEG toch aan te raden : ESSES uitsluiten

↓

- \* Landau Kleffner syndroom met taalstoornis en taalregressie en vaak ASS

ESSES : electrical status epilepticus during sleep  
 CSWS : continuous spikes and waves during sleep




---

---

---

---

---

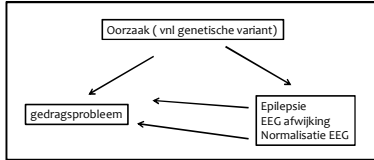
---

---

---

Helpt medicamenteuze behandeling van kinderen met autisme en EEG afwijkingen ?

- Vaak is de oorzaak van het gedrag en de afwijking op EEG
- de uiting van eenzelfde versturende afwijking in de hersenen
- onderling beïnvloeden deze factoren elkaar
- we zien vaak geen duidelijk effect op het gedrag en het leerproces na de 'normalisatie' van het EEG




---

---

---

---

---

---

---

---

**BESLUIT**

- \* Medisch verklarende diagnostiek kende een enorme evolutie in de voorbije jaren door de evolutie van beeldvorming, genetisch onderzoek en metabool onderzoek
- \* Deze diagnostiek is de basis voor **genetische counseling**
- \* Medisch verklarende diagnostiek bij autismespectrumstoornissen is vaak zoeken naar een speld in een hooiberg
- \* Essentieel is een goede klinisch functionele diagnostiek
- \* Deze leidt ons naar het juiste spoor
- \* Daarom is het belangrijk dat er goed getrainde klinici worden gevormd – huisartsen- kinderartsen- kinderpsychiaters en kinderneurologen - die de puzzelstukjes samen brengen door een geoliede wederzijdse samenwerking in een poging de ontwikkelingsproblemen van kinderen nog beter te begrijpen en antwoorden te vinden op de vele vragen van ouders

---

---

---

---

---

---

---

---

\* Dank u voor uw aandacht

---

---

---

---

---

---

---

---