

Hannele Koillinen ja Maria Arvio

Älyllisen kehitysvammaisuuden genetiikka – etiologia ja etiologian selvittely

Henkilöt, joilla on älyllinen kehitysvamma, muodostavat suurimman yksittäisen vammaisryhmän. Älyllisen kehitysvammaisuuden ilmaantuvuus väestössä on noin 1 %. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että melko suurella osalla etiologia on geneettinen. Uudet geneettiset tutkimusmenetelmät ovat muuttaneet diagnostisia käytäntöjä, ja yhä useampi potilas saa tietää kehitysvamman syy. Tasmällisen syyn tietäminen antaa tietoa potilaan mahdollisista liitännäisoireista ja -löydöksistä sekä ennustees-ta. Tasmällinen diagnoosi myös mahdollistaa sikiö- ja alkiodiagnostiikan tarjoamisen perheelle.

Kehitysvammadiagnoosi asetetaan lapsel-le tai nuorelle ICD-10-tautiluokituksen kriteereiden perusteella (F70–F79) (1). Kriteereitä on kolme: henkilön älykkyysosa-määrä (ÄO) jää psykologin suorittamassa stan-dardoidussa älykkyystutkimuksessa toistetusti alle 70:n, henkilön adaptiiviset taidot eivät vastaa ikäodotuksia, ja vamma on ilmennyt kehitysiässä. Kehitysvammaiset muodostavat keskenään hyvin heterogeenisen ryhmän. Ke-hitysvammat jaetaan vaikeutensa mukaan lie-viin (ÄO 69–50), keskivaikeisiin (ÄO 49–34), vaikeisiin (ÄO 35–20) ja syviin (ÄO < 20). Vaikeaan ja syvään kehitysvammaan (ÄO < 35) liittyy lähes aina liitännäisvammoja ja -sairauk-sia (2). Yleisimmät liitännäisvammat, -sairau-det ja -oireet ovat kommunikaatiovamma, au-tismikirjon häiriö, epilepsia, liikuntavammat, käytösongelmat ja aistivammat (2). Osalla ke-hitysvammaisista henkilöistä ei ole todettavissa älyllisen kehitysvamman lisäksi muita poikkea-via löydöksiä (non-syndroominen kehitysvam-ma), mutta kyseessä voi silti olla geneettisistä syistä johtuva kehitysvamma. Tällöin henkilön olemus ja fyysinen kasvu ovat tavalliset, eikä hänellä ole edellä mainittuja neurologisia tai neuropsykiatrisia eikä somaattisia liitännäisiä oireita tai löydöksiä.

Kehitysvammat voidaan taustasyyn perus-teella jakaa karkeasti kolmeen pääluokkaan;

a) monogeeniset sairaudet ja oireyhtymät, b) kehityksen aikaisten vahingoittavien tapah-tumien seurannaiset tai jälkitilat (hankinnaiset oireyhtymät) ja c) monitekijäiset kehitysvam-mat (perimä tai ympäristötekijät). Fetaalialko-holioireyhtymät, valproiinihappo-oireyhtymä ja varhaisen aivovaurion jälkitilat edustavat hankinnaisia tiloja. Vammat, joiden taustasyyn ei selviä tutkimuksissa ja joiden taustalla arvellaan olevan sekä geneettisiä että ympäristöön liitty-viä tekijöitä, luokitellaan monitekijäisiksi.

Älyllisen kehitysvamman ilmaantuvuus vä-estössä on noin 1 %, ja kehitysvammaiset hen-kilöt muodostavat suurimman yksittäisen vam-maisryhmän.

Miksi kehitysvamman etiologista selvittelyä tarvitaan?

Kehitysvammaisella henkilöllä ja hänen omai-sellaan on oikeus tietää vamman syy, mikäli se suinkin on mahdollista selvittää. Tieto on hyödyksi ennusteen arvioinnissa ja kuntou-tus- sekä opetus suunnitelmien laadinnassa. Lisäksi eri kehitysvammaoireyhtymiin liittyy niille ominaisia terveydellisiä riskejä, joiden tietäminen nopeuttaa hoidon tai spesifisen seu-rannan aloitusta. Näiden liitännäisten fyysis-ten ja psyykkisten oireiden selvittely on usein vaikeaa, koska kehitysvammaisen potilaan on

usein vaikea sanallisesti kuvata oireitaan ja tuntemuksiaan, mikä mutkistaa esimerkiksi ilmeisen kivuliaisuuden tai käytöspulman taustasyyn selvittämistä.

Osalla potilaista kehitysvamma on ainoa poikkeava oire ja löydös, mutta geneettisen etiologian mukaan osalla todetaan kehitysvamman lisäksi muitakin poikkeavia löydöksiä, esimerkiksi autismi, epilepsia, synnynnäisiä rakennepoikkeavuuksia tai dysmorfisia piirteitä. Joskus kehitysvamman aiheuttaneeseen geenivirheeseen liittyy riski johonkin myöhemmin ilmaantuvaan ei-neurologiseen sairauteen. Tässä esimerkkinä PTEN-hamartooma-oireyhtymä, jossa syöpärisikin lisäksi osalla potilaista on todettavissa kehitysvamma (3).

Taudinkulku voi olla etenevä kuten monissa suomalaisen tautiperintöön lukeutuissa peittyvästi periytyvissä kertymäsairauksissa. Tällöin etiologian ja luonnollisen taudinkulun tietäminen antaa parhaat mahdolliset työkalut hoitoa, seuranta, kuntoutusta ja palvelutarpeen arviointia ajatellen. Useimmiten kuitenkin kyseessä on etenemätön tilanne.

Geneettisestä syystä johtuvaan kehitysvammaan ei ole parantavaa hoitoa, mutta on sairauksia, joissa tietyillä hoidoilla voidaan ehkäistä kognition huononemista. Synnynäinen hypotyreoosi hoitamattomana johtaa kehitysvammaan. Samoin hoitamaton fenyylketonuria (PKU) johtaa kognition huononemiseen. Nämä kaksi sairautta voidaan mainita esimerkkeinä, mutta on tärkeä muistaa, että on pieni ryhmä tauteja, joissa lääkkeellisellä interventiolla pystytään vaikuttamaan potilaan enusteeseen.

Lisäksi on huomattava, että tieto kehitysvamman syystä saattaa poistaa turhaa syyllisyyttä vammaisen lapsen raskauteen ja synnytykseen liittyen. Täsmällinen etiologinen diagnoosi mahdollistaa myös vertaistuen, joka etenkin harvinaissairauksien kohdalla on potilaille ja perheille usein tärkeää.

Osa kehitysvammoista on perinnöllisiä, ja perinnöllisyyslääkärin konsultointi ennen äidin seuraavaa raskautta antaa tärkeää tietoa perhesuunnitteluun. Perheiden kanssa on tällöin mahdollista keskustella periytymismallista, toistumisriskistä seuraavissa raskauksissa sekä

sikiö- ja alkiodiagnostiikan mahdollisuuksista.

Geneettiset kehitysvammaoireyhtymät ja -sairaudet ovat Downin oireyhtymää lukuun ottamatta harvinaissairauksia. Potilas ja perhe saa tietoa sairaudesta hoitavalta lääkäriltä ja konsultoivalta perinnöllisyyslääkäriltä sekä usein myös internetistä. Kehitysvammaisten tukiliiton alaisuudessa toimiva Harvinaiskeskus Norio tuottaa kolmannen sektorin palveluja, muun muassa suomenkielisiä tietolehtiä harvinaisistakin kehitysvammaoireyhtymistä (4). Folkhälsan tuottaa samankaltaisia palveluja ruotsin kielellä (5).

Kehitysvammaisuuden geneettinen etiologia

Monet kehitysvammaoireyhtymät on tunnistettu jo vuosikymmeniä sitten, mutta uudet geneettiset tutkimusmenetelmät 2000-luvulla ovat paljastaneet lukuisia uusia kromosomitason tai yhden geenin muutoksia, jotka joko varmuudella aiheuttavat kehitysvamman tai lisäävät sen riskiä. Downin oireyhtymä on yleisin yksittäinen syy kehitysvammaisuuden taustalla (noin 1/800 vastasyntyntä), ja yleisin suvutain periytyvän kehitysvammaisuuden syy on *FMRI*-geenin toistojaksomutaation aiheuttama särö-X-oireyhtymä, joka löytyy noin 1/5 000 mieheltä. Suomalaisessa tutkimuksessa 39 kehitysvammaisen potilaan eksomisekvenssoinnin avulla kehitysvammaisuuden syy löytyi 25 kohdalla mutta keskenään kaikilla eri geenistä (6). Kooltaan kehitysvamman aiheuttava geneettinen muutos voi olla joko koko kromosomin kokoinen tai vain yhden emäksen muuttuminen toiseksi ja kaikkea näiden väliltä.

Geneettisistä syistä johtuvan neurologisen kehityshäiriön (NDD, neurodevelopmental disorders; käsittää hitaan neurologisen kehityksen, älyllisen kehitysvammaisuuden ja autismikirjon häiriöt) taustalta tunnetaan tällä hetkellä noin 1 700 geeniä (7). Näistä X-kromosomissa sijaitsevien geenien osalta luku on tällä hetkellä 162, ja X-kromosomissa sijaitsevat geenivirheet aiheuttavat 5–10 % miesten älyllisestä kehitysvammaisuudesta (7,8). Vallitsevasti periytyvän kehitysvammaisuuden taustalta tunnetaan hieman yli 500 geeniä ja peittyvästi periytyvän

taustalta miltei tuhat (7). Myös mitokondrion DNA:n mutaatiot voivat aiheuttaa älyllisen kehitysvamman. Geenin poikkeava metylaatio voi aiheuttaa kehitysvamman. Kandidaattigenejä on edellä mainittuja enemmän (7). Geenitautikohtaista kausaliteetin arviointia tehdään jatkuvasti.

Vaikka kehitysvammaisuuteen liitettyjä genejä on viime vuosina tunnistettu runsaasti, on tieto sairauksien patomekanismeista vielä hyvin vähäistä. Kehitysvammaisuuteen liitetyt geenit ovat mukana hyvin monissa erilaisissa biologisissa prosesseissa kuten esimerkiksi solun jakaantumisessa, synapsien muodostumisessa, DNA:n korjauksessa ja energia-aineenvaihdunnassa (7,9,10).

Vallitsevasti periytyvässä kehitysvammaisuudessa melko suuri osa geenivirheistä on niin sanottuja uusia mutaatioita, jolloin kummallakaan vanhemmista ei ole kyseistä geenivirhetä todettavissa. Tällöin toistumisriski perheen seuraavissa raskauksissa on hyvin pieni, mutta toisen vanhemman (sukusolu)mosaikismin mahdollisuuden vuoksi ei täysin poissuljettu.

Kehitysvammaisuuden taustalta voi löytää myös yhden geenin muutoksiin verrattuna isompiakin kopiolumuutoksia (CNV, copy number variation), jotka ovat kromosomialueen deleetioita (häviämiä), duplikaatioita (kahdentumia) tai joskus harvoin nähtäviä suurempia moninkertaistumisia, lähinnä triplikaatiota. Pienikin deleetio voi aiheuttaa kehitysvamman, mikäli se osuu keskushermoston kehityksen ja toiminnan kannalta tärkeän geenin kohdalle. Isot deleetiot taas voivat poistaa useita kymmeniä, joskus jopa satoja genejä. Neurologiseen kehitykseen vaikuttavia kopiolumuutoksia on erään tutkimuksen mukaan noin yhdellä 200 vastasyntyneestä (11). Useiden kopiolumuutosten kohdalla penetranssi ei kuitenkaan aina ole 100 %, vaan ne ovat usein kehitysvammaisuuden tai lievempien oppimisvaikeuksien riskiä lisääviä. Riskin suuruus on kopiolumuutokohtainen. Yksi yleisimmistä ja tunnetuimmista kopiolumuutoksista on 22q11.2-alueen noin 2,8 Mb:n (miljoonaa emäsparia) kokoinen deleetio, johon liittyy kehitysvammaisuuden ja lievempien oppimisvaikeuksien lisääntynyt riski muun muassa synnynnäiseen

Ydinasiat

- » Älyllisen kehitysvammaisuuden taustalla on usein geneettinen etiologia.
- » Kehitysvamman syyn selvittämiseen on pyrittävä.
- » Nykyisillä geneettisillä tutkimusmenetelmillä syy löydetään aiempaa useammin.

sydänvikaan, suulakihalkioon, infektioltaistutteen ja myöhemmällä iällä ilmeneviin psyykkisiin ongelmiin kuten skitsofreniaan (12).

Monien tunnettujen deleetioiden kohdalla puuttuvan alueen koko on useimmiten niin iso, että se pystytään näkemään kromosomien mikroskopiautkimuksella. Pienempiä kuin 5–10 Mb kokoisia deleetioita tai duplikaatioita kutsutaan mikrodeleetioiksi tai mikroduplikaatioiksi, eikä niiden havaitsemiseen mikroskooppia riitä. Laboratoriotutkimusmenetelmien kehityttyä 2000-luvulla tunnistettiin toistuvia kopiolumuutoksia, joiden kohdalla kliininen kuva on täsmentynyt vasta jälkikäteen. Suurimpaan osaan ei liity selkeitä dysmorfioita, joiden perusteella heräisi epäily tietystä geneettisestä taustadiagnoosista. Viisi näistä niin sanotuista uusista kopiolumuutosoireyhtymistä on esitelty **TAULUKOSSA**. Käytännössä näihin kaikkiin liittyy neurologisen kehityksen ongelmien riski, mutta penetranssi ei läheskään kaikissa ole täydellinen. Osa kyseisistä kopiolumuutoksista voi esiintyä täysin terveellä henkilöllä. Osa on siis peritty terveeltä tai oireiselta vanhemmalta ja osa on niin sanottuja uusia muutoksia. Kopiolumuutosten suhteen tarvitaan vielä tutkimusta, jotta niihin liittyvät riskit täsmentyvät.

Kehitysvamman geneettisen etiologian selvittäminen

Diagnostisten geneettisten tutkimusten hinnan halpeneminen, prosessien nopeutuminen ja tutkimusten saatavuuden paraneminen ovat johtaneet siihen, että yhä useamman lapsen kohdalla kehitysvamman syy selviää melko pian kehitysvammdiagnoosin jälkeen.

TAULUKKO. Viisi segmentaalista kopiolumuutosta, joita saattaa ilmetä, kun selvitetään kehitysvamman syytä esimerkiksi molekyylikaryotyyppitutkimuksen tai kopiolumuutoksen sisältävän genomilajuisen sekvensoinnin avulla.

Kromosomimuutos	Deletion tai duplikaation koko (~Mb)	De novo -muutosten osuus (~%)	Penetranssi (~%)	Kehitysvamman riski (~%)	Muita tavallisia löydöksiä	Ilmaantuvuus
1q21.2q21.2-deleetio	1,35	20–50	?	30	Mikrokefalia, neuropsykiatrisen oireisto, katarakta	~1/4 000
15q11.2q13.1 (BP2-BP3) -duplikaatio	5	60–80	100	100	Autismi, epilepsia	~1/7 000
15q13.3 (BP4-BP5) -deleetio	1,5	25	80	50	Neuropsykiatrisen oireisto, epilepsia (25 %)	~1/40 000
16p11.2 (BP4-BP5) -deleetio	0,6	60–75	?	10–30	Autismi, epilepsia, makrokefalia, ylipaino	~1/3 000
16p11.2 (BP4-BP5) -duplikaatio	0,6	16–30	?	30–40	Autismi, epilepsia, psykoosi, mikrokefalia, alipaino	~1/4 000

BP = break point, de novo = muutosta ei ole havaittavissa kummallakaan vanhemmista, penetranssi = oireisten osuus suhteessa kaikkiin niihin, joilla kyseinen kromosomimuutos todetaan, deleetio = häviämä, duplikaatio = kahdentuma

Suomessa ei ole kansallista suositusta kehitysvamman taustasyyn selvittämisestä. Tutkimukset ohjelmoidaan anamneesiin ja statuslöydösten perusteella niin, että kansainväliset suositukset huomioidaan (13,14).

Miten tutkitaan? Yhden geenin virheet havaitaan useimmiten sekvensoimalla geenin eksonien emäsjärjestys, mutta joskus voidaan tarvita geenikohtaista kopiolumuutoksen analyysia geeninsisäisen deleetio- tai duplikaatiomutaation havaitsemiseksi. *FMRI*-geenin toistojaksomutaation havaitseminen vaatii ainakin toistaiseksi esimerkiksi fragmenttianalyysin eikä tule esiin eksomisekvensoinnissa.

Segmentaaliset alle 10 Mb:n kopiolumuutokset havaitaan tyypillisesti molekyylikaryotyyppityksellä, joka pitkään on ollut ensisijainen tutkimus kehitysvamman etiologian selvittelyssä. Kohdennetusti segmentaaliset kopiolumuutokset voidaan tutkia myös FISH-tutkimuksella. Monissa laboratorioissa uuden sukupolven sekvensointitekniikalla toteutetut genomilajuiset sekvensointitutkimukset löytävät ja raportoivat myös kopiolumuutokset. Kromosomien mikroskooppitutkimuksella näkyviä kehitysvamman aiheuttavia muutoksia havaitaan vain noin 10 % lla potilaista, ja tässä ryhmässä selkeästi yleisin löydös on trisomia 21 (15).

Eksomitutkimukset. Kehitysvamman geneettisen etiologian selvittämisessä eksomitutkimus on nykyisin ensilinjan tutkimus (13,14), mutta usein tarvitaan myös kopiolumuutoksia löytävää molekyylikaryotyyppitutkimus, mikäli eksomitutkimus ei sisällä kopiolumuutoksen analyysia. Eksomi sisältää geenien eksonit ja on kooltaan vain 1–2 % koko genomista. Kehitysvamman etiologian selvittämisen yhteydessä eksomitutkimus on hyvä tehdä niin sanottuna trio-tutkimuksena, jossa vanhempien näytteet ovat mukana vertailunäytteinä. Tämä helpottaa laboratorion työtä potilaan näytteestä löytyneiden varianttien patogeneisuuden arvioinnissa. Mikäli poikkeava sairauden selittävä muutos löytyy, pystytään myös vanhempien näytteiden avulla kertomaan vanhempien mahdollinen kantajuus ja toistumisriski perheen mahdollisissa seuraavissa raskauksissa. Genomilajuisiin tutkimuksiin liittyvistä sivulöydöksistä on äskettäin julkaistu suomenkielinen katsaus (16).

Geenipaneelitutkimuksia käytetään myös, ja niiden käytöllä vältetään sivulöydösten ja epäselvän isyyden paljastumisen mahdollisuus. Geenipaneelien koot vaihtelevat laboratorio-kohtaisesti, ja ne voivat olla kohdennettuja (esimerkiksi X-kromosomissa sijaitsevat geenit, joiden virheet aiheuttavat kehitysvamman).

Muutaman vuoden takaisen laajan meta-analyysin perusteella eksomitutkimuksen avulla syy neurologisen kehityksen ongelmiin löytyi 36 %:lla potilaista, kun vastaava luku molekyylikaryotyypityksen avulla oli hieman alle 20 % (13). On vielä epäselvää, kuinka paljon enemmän koko genomin sekvensoinnilla saadaan etiologiaa selvitettyä.

Mikäli anamneesi tai statuslöydökset viittaavat tiettyyn oireyhtymään, voidaan tutkimukset aloittaa kohdennetusti joko yhden geenin analysointina tai geenipaneelitutkimuksen avulla. Tietyissä tilanteissa saatetaan tarvita erityistutkimuksia kuten metylaatioanalyysia. Joskus oireyhtymän diagnoosi voidaan asettaa kliinisten löydösten perustella diagnoosikriteerien täytyessä, vaikka geenivirhettä ei pystyttäisi löytämään. Etiologia ei aina laajoista tutkimuksista huolimatta selviä, jolloin asiaan voidaan palata myöhemmin ja ohjelmoida esimerkiksi eksomitutkimuksen uudelleenanalyysi. Uudelleenanalysoinnin ajankohdasta ei ole toistaiseksi olemassa selkeää suositusta. Uusia geenejä, joiden virheet aiheuttavat kehitysvammaisuuden tai lisäävät riskiä siihen, löydetään jatkuvasti.

Missä selvitetään? Etiologiset tutkimukset voidaan ohjelmoida esimerkiksi lastenneurologian yksiköstä käsin. Tarvittaessa potilas voidaan lähettää jo tutkimuksia edeltävästi perinnöllisyyslääketieteen tai kliinisen genetiikan yksikköön tai tutkimuksista voidaan konsultoida perinnöllisyyslääkäreitä. Etiologian selvittyä potilaalle tarjotaan mahdollisuutta perinnöllisyysneuvontaan. Perinnöllisyyslääketieteen yksiköissä voidaan myös miettiä kotimaisia ja ulkomaisia konsultaatioita, mikäli etiologia ei ole selvinnyt tehdyissä tutkimuksissa. Työnjaosta eri tilanteissa koskien geneettistä diagnostiikkaa ja neuvontaa Suomessa on kirjoitettu viime vuosina (17,18).

Suomessa on tarjolla vastasyntyneille tiettyjen aineenvaihduntasairauksien vapaaehtoinen seulonta (19). Suurin osa näistä seulottavista aineenvaihduntasairauksista johtaa hoitamattomana kehitysvammaisuuteen.

Lopuksi

Ihmisen noin 20 000 geenistä varmuudella noin 1 700 on tällä hetkellä yhdistetty neurologiseen kehitykseen, ja tämän lisäksi on olemassa niin sanottuja kandidaattigeenejä. Genomissa havaittavat kehitysvammaisuuteen liittyvät geenivirheet ovat hyvin eri tyyppisiä ja eri kokoisia. Geneettisten laboratoriotutkimusten avulla täsmädiagnoosiin päästään yhä useammin. Tulovaihtuvuudessa uusien menetelmien (esimerkiksi optical mapping ja long read sequencing) sekä alati lisääntyvien geenitautiassoosiaatioiden myötä kehitysvammaisuuden geneettisen etiologian kirjo täsmentyy ja hyödyttää potilaiden diagnostiikkaa, hoitoa ja kuntoutusta. Tutkimusmenetelmät kehittyvät nopeasti, joten tarjolla olevat tutkimukset ja diagnostiset käytännötkin muuttuvat.

Viime vuosikymmenien aikana kehitysvammaisten henkilöiden elinikä on pidentynyt ja neljä viidestä kehitysvammaisesta henkilöstä on aikuisikäisiä. Lasten kohdalla etiologian selvittämiseen paneudutaan, mutta suuri osa aikuisikäisistä on vailla etiologista diagnoosia.

Tutkimusta tarvitaan vielä paljon. Tavoite on, että jokaisen kehitysvammaisen potilaan kohdalla etiologia selviää. Tarvitaan myös lisää tietoa, miksi tiettyjen geenien virheet johtavat neurologisen kehityksen ongelmiin. ■

HANNELE KOILLINEN, LT, lastenneurologian ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, kehitysvammalääketieteen erityispätevyys
Kliinisen genetiikan vastuualue, Turun yliopistollinen keskussairaala, VARHA, Turku
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto, Turku

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

MARIA ARVIO, LKT, kehitysvammalääketieteen työelämäprofessori, emerita, lastenneurologian erikoislääkäri
Päijät-Hämeen hyvinvointikuntayhtymä, neurologia, Lahti
Turun yliopisto, kliininen laitos, kehitysvammalääketiede, Turku
Oulun yliopisto, PEDEGO

KIRJALLISUUTTA

1. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Mental retardation (F70-F79). WHO 2019. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F70-F79>.
2. Arvio M, Sillanpää M. Prevalence, aetiology and comorbidity of severe and profound intellectual disability in Finland. *J Intellect Disabil Res* 2003;47:108–12.
3. Macken WL, Tischkowitz M, Lachlan KL. PTEN hamartoma tumor syndrome in childhood: a review of the clinical literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019;181:591–610.
4. Harvinaiskeskus Norio. Tampere: Kehitysvammaisten Tukiliitto ry. <https://tukiliitto.fi/harvinaiskeskusnorio>.
5. Sällsyntä diagnoser. Folkhälsan. <https://folkhalsan.fi/vardochservice/stod-och-radgivning/sallsynta-diagnoser/>.
6. Järvelä I, Määttä T, Acharya A. ym. Exome sequencing reveals predominantly de novo variants in disorders with intellectual disability (ID) in the founder population of Finland. *Hum Genet* 2021;140:1011–29.
7. SysNDD. The expert curated database of gene disease relationships in neurodevelopmental disorders (NDD). <https://sysndd.dbmr.unibe.ch>.
8. Schwartz CE, Louie RJ, Toutain A, ym. X-Linked intellectual disability update. *Am J Med Genet A* 2023;191:144–59.
9. Kochinke K, Zweier C, Nijhof B, ym. Systematic phenomics analysis deconvolutes genes mutated in intellectual disability into biologically coherent modules. *Am J Hum Genet* 2016;98:149–64.
10. Maia N, Nabais Sá MJ, Melo-Pires M, ym. Intellectual disability genomics: current state, pitfalls and future challenges. *BMC Genomics* 2021;20:909.
11. Smajlagić D, Lavrichenko K, Berland S, ym. Population prevalence and inheritance pattern of recurrent CNVs associated with neurodevelopmental disorders in 12,252 newborns and their parents. *Eur J Hum Genet* 2021;29:205–15.
12. Biswas AB, Furniss F. Cognitive phenotype and psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome: a review. *Res Dev Disabil* 2016;53:242–57.
13. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA ym. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2019;21:2413–21.
14. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, ym. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:2029–37.
15. Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG. Genetic basis of intellectual disability. *Annu Rev Med* 2013;64:441–50.
16. Paakkola T, Keskinen S, Pohjola P, ym. Laajojen geenitutkimusten sivu- ja sattumalöydökset. *Duodecim* 2022;138:2111–7.
17. Tanner L, Aaltonen K, Pöyhönen M. Milloin konsultoin perinnöllisyyslääkärää? *Duodecim* 2019;135:1453–8.
18. Kääriäinen H, Aittomäki K. Merkittävä geneettinen löydös – kuka neuvoo potilasta? *Duodecim* 2020;136:1652–9.
19. Synnynnäisten aineenvaihduntasairauksien seulontakeskus (Saske). Turku: Tyks 2023. <https://tyks.fi/tietoa-tyksista/tyksin-organisaatio/saske>.