

# Aspectos genéticos dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento

Agnes Cristina Fett-Conte

**Como citar:** FETT-CONTE, Agnes Cristina. Aspectos genéticos dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. *In:* CHACON, Miguel Claudio Moriel; MARIN, Maria José Sanches (org.). **Educação e saúde de grupos especiais**. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2012. p.75-88.  
DOI: <https://doi.org/10.36311/2012.978-85-7983-253-6.p75-88>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Marília



**CULTURA  
ACADÊMICA**  
*Editora*



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

## ASPECTOS GENÉTICOS DOS TRANSTORNOS INVASIVOS DO DESENVOLVIMENTO

*Agnes Cristina Fett-Conte*

Os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (Pervasive Developmental Disorders – PDD) são doenças psiquiátricas consideradas comuns, com prevalência estimada entre 2-5 casos por 1.000, e graves porque interferem no desenvolvimento emocional e cognitivo (GADIA, TUCHMAN; ROTTA, 2004). Caracterizam-se por deficiências qualitativas das áreas do desenvolvimento, como capacidade de interação social recíproca e de comunicação, comportamento estereotipado e repetitivo, além de interesses e atividades restritos (CHALLMAN et al., 2003). Muitos indivíduos, além dos problemas comportamentais, também têm deficiência mental (FOMBONNE, 2003).

PDD é a designação de um grupo de cinco doenças, também conhecidas pela designação de Transtornos Globais do Desenvolvimento, de etiologia complexa, heterogênea e pouco conhecida, ainda sem tratamento específico: Transtorno Desintegrativo da Infância, Transtorno Invasivo

do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (Pervasive Developmental Disorders Not Otherwise Specified - PDD-NOS), Síndrome de Asperger, Síndrome de Rett e Autismo. Entre estas afecções, o autismo se destaca pela sua precocidade de manifestação e incidência mais elevada na população em geral (APA, 1994; CID10, 1996).

O Transtorno Desintegrativo da Infância é caracterizado por um desenvolvimento normal da criança até cerca de dois anos, seguido por um processo de perda das habilidades comportamentais e intelectuais anteriormente adquiridas, que resulta em comportamento autístico (TANGUAY, 2000).

O PDD-NOS é diagnosticado quando ocorre prejuízo grave do desenvolvimento da interação social recíproca e da capacidade de comunicação verbal ou não-verbal, mas não são satisfeitos os critérios para os outros PDD (CHALLMAN et al., 2003; RUTGERS et al., 2004). O autismo atípico, caracterizado pela presença de características do autismo, porém iniciadas após os três anos de idade, também está incluído nesta categoria (TANGUAY, 2000; MATSON et al., 2008).

A Síndrome de Rett acomete quase que exclusivamente no sexo feminino e é caracterizada por um desenvolvimento normal até cerca de seis meses de vida, seguido por regressão das habilidades sociais e motoras. É observada a tríade demência-ataxia-autismo e um padrão característico de desaceleração do crescimento craniano, perda das habilidades manuais adquiridas, marcha pouco coordenada, movimentos involuntários das mãos e do tronco e características autísticas. Pode haver epilepsia e o padrão respiratório é típico. A prevalência entre as mulheres é de 1:10.000 a 1:15.000 e a maioria dos casos ocorre por uma mutação esporádica no gene *MECP2*, localizado em Xq28 (SCHWARTZMAN, 2003; AMIR et al., 2005; WEAVING et al., 2005; CHAHROUR; ZOGHBI, 2007). Em alguns casos, a etiologia se deve a mutações mitocondriais (QI et al., 2001). Embora seja considerada uma doença dominante ligada ao X, com letalidade nos hemizigotos, já foram descritos homens afetados (SCHWARTZMAN, 2003).

A Síndrome de Asperger é também conhecida como autismo de auto-funcionamento. Diferencia-se dos demais diagnósticos pela ausência

de atraso no desenvolvimento da linguagem e pela memória prodigiosa. A frequência é estimada em 2,5:10.000 indivíduos, o diagnóstico é difícil de ser concluído e a etiologia não está esclarecida, mas já foi associada com a Síndrome do Cromossomo X Frágil (SEARCY et al., 2000; FOMBONNE, 2003; KOPRA et al., 2008).

Em 1943, Kanner descreveu, sob o nome “distúrbios autísticos do contato afetivo”, um quadro caracterizado como uma doença específica relacionada a fenômenos da linha esquizofrênica. Em 1956, continuou descrevendo o quadro como uma “psicose”, referindo que todos os exames clínicos e laboratoriais eram incapazes de fornecer dados consistentes no que se relacionava à sua etiologia, diferenciando-o dos quadros deficitários sensoriais, como a afasia congênita, e dos quadros ligados às oligofrenias, novamente considerando-o como psicose. Posteriormente, o autismo começou a ser relacionado a um déficit cognitivo e a ser considerado um distúrbio do desenvolvimento (HOLMES, 1997; OMIM 209853, 2008).

A Organização Mundial de Saúde define o autismo como uma síndrome presente desde o nascimento, que se manifesta antes dos trinta meses de idade e que se caracteriza por respostas anormais a estímulos auditivos ou visuais e fala ausente ou pouco desenvolvida. Ocorrem problemas graves de relacionamento social e o comportamento é ritualístico, agregado a rotinas anormais e há resistência a mudanças. A capacidade para pensamentos abstratos e simbólicos ou para jogos imaginativos é diminuída, enquanto a inteligência pode ser subnormal, normal ou acima do normal (ABRA, 1994). Os critérios diagnósticos incluem várias outras características específicas referidas no DSM-IV (APA, 1994).

Aproximadamente 75% dos casos de autismo estão associados com deficiência mental, 15% a 40% com convulsões e 20% a 50% com alterações eletroencefalográficas (GABIS; POMEROY; ANDRIOLA, 2005).

O autismo é uma das doenças mais complexas, com etiologia genética e influência de fatores ambientais. A prevalência, estimada em 1-4 casos a cada 1.000 crianças, numa proporção de dois a quatro homens para cada mulher, tem aumentado desde a introdução dos métodos moleculares de investigação diagnóstica e do estabelecimento de estratégias

mais adequadas de averiguação clínica (GILLBERG; WING, 1999; BERTRAND et al., 2001).

Os estudos genéticos são fundamentais para se entender a fisiopatologia da doença (mais considerada um efeito do que uma causa) ainda pouco conhecida. Por apresentar uma etiologia muito complexa e variável, alta concordância em gêmeos homozigóticos (95,7%) e uma probabilidade de recorrência familiar 75 vezes maior do que a da população geral, o risco de recorrência para o autismo e outros PDD, nos casos não associados a uma etiologia específica, é estimado em 2,9% (RITVO et al., 1985; VEENSTRA-WANDERWEELE et al., 2004). Hallmayer e colaboradores (2002) ressaltaram a predisposição familiar ao autismo e refutaram a sugestão de alguns autores de que o processo de gemelarização, por si só, fosse um fator de risco importante para a doença.

Pelas dificuldades no estabelecimento dos limites diagnósticos entre o autismo e outras doenças consideradas como PDD, particularmente Síndrome de Asperger e Transtorno Invasivo do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (PDD-NOS), estas três afecções são referidas como Doenças do Espectro Autístico (DEA). A variação muito ampla de sinais e sintomas clínicos descritos nestas doenças caracteriza um fenótipo muito variável, que justifica a designação de *spectrum* (CDC, 2006; JOHNSON; MYERS, 2007). Há sugestões de que ocorram com uma incidência de cerca de 1 em 150 recém-nascidos vivos (LANDA, 2008) e a maioria dos estudos é realizada em autismo, por ser o mais frequente e grave entre as DEA (MENDELSON; SHAEFER, 2008).

Até cerca de 40% dos casos são descritos em associação com outras condições médicas, afecções gênicas ou cromossômicas (BISHOP et al., 2008). Poucos genes, entretanto, têm sido identificados como certamente envolvidos na etiopatologia destas doenças. Há várias sugestões de genes cujas mutações e variantes polimórficas afetariam o funcionamento cerebral, resultando em DEA (BARTLETT et al., 2005; HERBERT et al., 2006).

Possíveis genes de predisposição já foram mapeados em 3q, 4p, 7q, 13q, 15q, 16p e no cromossomo X. Mais recentemente, algumas regiões sugeridas como também possíveis envolvidas no risco, não só para autismo, mas também para outras DEA são: 2q37, 5p15, 11q25, 16q22.3,

17p11.2, 18q21.1, 18q23, 22q11.2, 22q13.3 e Xp22.2-p22.3 (LUKUSA et al., 2005; JACQUEMONT et al., 2006; VORSTMAN et al., 2006; SYKES; LAMB, 2007).

São destacados, como candidatos fortes, os genes *GABRB3* (codifica a subunidade beta 3 do receptor A do ácido gama-amino butírico-GABA), *SLC6A4* (transportador da serotonina), *RELN* (codifica a proteína reelina e causa a lisencefalia autossômica recessiva, uma alteração da migração neuronal), *NLGN3* e *NLGN4* (neurologínicos que codificam proteínas de adesão celular importantes na formação sináptica), *PRKCB1* (codifica uma proteína beta quinase), *SHANK3*, entre outros (VEENSTRA-VANDERWEELE, 2004; PHILIPPI et al., 2005; MA et al., 2005; SUTCLIFFE et al., 2005; TRIKALINOS et al., 2006; DURAND et al., 2007; OMIM, 2008).

Alterações isoladas nestes genes podem causar retardo mental e outros sintomas neurológicos, porém a combinação de alterações neles com outros eventos genéticos e/ou ambientais poderia levar a fenótipos mais graves, como o do autismo (BELMONT; BOURGERON, 2006).

Em DEA também são descritas alterações cromossômicas subteloméricas, muito difíceis de serem diagnosticadas em uma avaliação cariotípica de rotina. As extremidades distais dos braços longos dos cromossomos 2 e 22 (2q37 e 22q13) são algumas das regiões já descritas como alteradas, principalmente com deleções (LUKUSA et al., 2005; SEGURADO et al., 2005; DURAND et al., 2007).

As deleções descritas em 2q37 ocorrem em uma região de cerca de 1,3Mb, onde já foi proposta a existência de genes de predisposição ao autismo, entre eles, o *CENTG2* (ou *Centaurin gamma 2* e o *GBX2* ou *Gastrulation brain homeo Box 2*), pode ser considerado como forte candidato, pois se expressa em regiões do sistema nervoso que já foram descritas com alterações em autistas (LUKUSA et al., 2004; WASSINK et al., 2005; VORSTMAN et al., 2006).

A deleção em 22q13.3 determina uma síndrome denominada Síndrome da Deleção 22q13.3 (Síndrome Phelan-McDermid ou Monossomia de 22q13). A perda desta região pode resultar de deleções, translocações ou formação de cromossomos em anel. Características

comportamentais dessa síndrome incluem problemas de comunicação, movimentos estereotipados, socialização e linguagem prejudicadas, presentes nas DEA. Deleções em 22q13 têm sido um dos defeitos mais comuns associados com autismo e parecem envolver principalmente o gene *SHANK3* (PHELAN, 2008).

*SHANK3* é um candidato forte para explicar os sintomas neurocomportamentais observados em indivíduos com DEA. Codifica proteínas Shank de densidade pós-sináptica (PSD) encontradas em sinapses excitatórias. Essas proteínas parecem funcionar como suporte principal da construção do complexo PSD, pois formam complexos multiméricos com receptores pós-sinápticos, sinalizando moléculas e proteínas do citoesqueleto presentes nas espinhas dendríticas e em PSD. Alterações em *SHANK3* já foram associadas a DEA, deficiência cognitiva grave e alterações de fala e linguagem. Particularmente no éxon 21, que possui 85pb, já foram observadas inserções de nucleotídeos ou deleções que resultaram em mutações *frameshift* e na formação de proteínas truncadas, com perda de função. Também no éxon 8, que tem 78pb, foi encontrada uma mutação *de novo*, caracterizada pela troca A962G, que resultou na substituição Q321R em heterozigose. Os dados combinados sugerem que a haploinsuficiência de *SHANK3* pode causar uma forma monogênica de autismo em uma frequência suficiente para ser considerada em testes diagnósticos (DURAND et al., 2007; MOESSNER et al., 2007).

Além disto, as DEA também já foram associadas a doenças gênicas e aberrações cromossômicas autossômicas e de cromossomos sexuais, entre as quais se destaca a Síndrome do Cromossomo X Frágil e a Esclerose Tuberosa. Há casos de associação também com Síndrome de Turner, de Cornélia de Lange, de Down, Embriopatia Rubeólica e Síndrome Alcoólica Fetal. Entretanto, os mecanismos biológicos envolvidos não estão esclarecidos e existe muita especulação sobre o assunto (GHAZIUDDIN, 2000; GIUNCO, 2002; REDDY, 2005; RENDTORFF et al., 2005; AITKEN, 2008).

Tudo indica que a predisposição, não só ao autismo, mas às DEA, apresenta heterogeneidade alélica (gênica - mutações diferentes no mesmo gene) e heterogeneidade de locus (genética - mutações em genes diferentes), o que também poderia explicar a variabilidade endofenotípica, ou seja, dos componentes mensuráveis das doenças, elementos importantes



para o diagnóstico (GOTTESMAN; GOULD, 2003; VEENSTRA-WANDERWEELE et al., 2004).

Alguns estudos mostraram a presença da Síndrome do Cromossomo X Frágil em 10% a mais de 30% dos casos, sugerindo ser esta a etiologia mais comumente associada aos quadros autísticos (BARDONI et al., 2001; HATTON et al., 2006).

A síndrome do Cromossomo X Frágil (FRAXA) é a causa mais frequente de retardo mental herdado em homens. A incidência é de cerca de 1: 1.000 homens e em 1: 2.000 mulheres. Aproximadamente 1: 4.000 homens nascem com mutação completa e 1: 270 mulheres podem ser portadoras da pré-mutação (NOLIN, 2003; BAILEY, 2004).

A base molecular envolve uma expansão repetida de trinucleotídeos (CGG)<sub>n</sub>, localizada na porção 5', não traduzida do primeiro exon do gene *FMR-1* (Fragile X Mental Retardation 1). Quando a repetição CGG excede 200 unidades de repetição (mutação completa), há hipermetilação da ilha CpG do promotor, ocorrendo inativação do gene *FMR-1*. Isto leva à ausência da proteína FMRP, sabidamente essencial para a função cerebral normal, o que pode explicar o retardo mental e as alterações de comportamento (GUDURICH-FUCHS, 2004; STOYANOVA, 2004).

O gene *FMR-1* se expressa em níveis altos no cérebro, mas também em outros tecidos adultos e fetais. A proteína FMRP é observada principalmente no citoplasma, particularmente nas células de Purkinje, no hipocampo e na parte basal do cérebro, áreas envolvidas no processo de aprendizagem. Algumas evidências de estudos neuronais *in vivo* e *in vitro* indicam que está envolvida na maturação sináptica e que sua perda pode alterar a plasticidade desta estrutura neuronal (ELIEZ; REIZ, 2000; CHEN, 2003; JIN, et al., 2003; BAILEY, 2004; VAN ESCH, 2006). Até o presente, o que se sabe é que, em condições normais, FMRP é uma proteína que se liga a moléculas de RNA, regulando vários RNAs mensageiros citoplasmáticos e controlando sua estabilidade. Também regula os níveis da proteína PSD-95 em resposta à ativação dos receptores de glutamato metabotrópico (mGluR), o que influencia o padrão de equilíbrio entre inibição e excitação de neurônios. Estes mecanismos biológicos auxiliam a compreensão da comorbidade com epilepsia e as

alterações de processamento da informação neural, presentes em autistas (ZALFA et al., 2007).

Um outro aspecto interessante envolvido nos PDD, especialmente no autismo, envolve o fenômeno da antecipação genética.

Desde as primeiras descrições feitas por Kanner, são notados traços particulares de personalidade em parentes de autistas. Por exemplo, Landa e colaboradores (1992) observaram que os familiares de afetados mostram um comportamento mais pragmático e retraído.

As características psiquiátricas observadas nos familiares de afetados têm mostrado um paralelo com os três critérios básicos de diagnóstico da doença. O primeiro critério é a incapacidade para relações sociais e os familiares são socialmente mais reservados e tendem a ter poucos amigos. O segundo é a falta ou anormalidade no desenvolvimento da linguagem e, frequentemente, os familiares apresentam problemas de linguagem ou linguagem pragmática. O terceiro critério é marcado pela resistência a mudanças e os próprios parentes se descrevem como mais inflexíveis nas atitudes, preferências e opiniões (BRADFORD et al., 2001; BISHOP et al., 2004).

Giunco (2002) observou uma frequência significativamente maior de problemas psiquiátricos entre familiares de indivíduos com PDD, presentes antes do nascimento da criança afetada. Foram observados depressão, instabilidade de humor, transtorno bipolar, tendência ao isolamento, timidez excessiva, entre outros.

Os achados de agregação familiar de variantes menores mostram, portanto, que os genes conferem susceptibilidade variável para a gravidade do quadro, que muitas vezes é mais “leve”, conhecido como *broad phenotype*. Estudos recentes referem um espectro fenotípico amplo, que segregaria parentes, sendo sua identificação uma estratégia complementar para estudos moleculares (TOTH et al., 2007; SCHMIDT et al., 2008; LOSH et al., 2008).

O estudo morfológico é instrumento importante para a investigação de alterações no desenvolvimento estrutural durante a embriogênese. As malformações físicas menores são muitas vezes indicadoras da presença de cromossomopatias, de afecções gênicas ou de uma ação disruptiva (teratogênica) durante o período de embriogênese.

Uma frequência aumentada de malformações físicas menores também já foi descrita em portadores de DEA, sendo a mais especificamente encontrada a rotação posterior dos pavilhões auriculares. Também são mais observados baixo peso e altura, mãos e pés pequenos, hipertelorismo ocular, além de malformações menores de crânio, olhos, orelhas, nariz, maxilar, pele e genitais (GIUNCO, 2002).

De acordo com Courchesne, Carper e Akshoomoff (2003), em autismo parece haver duas fases de crescimento cerebral anormal: uma redução ao nascimento (microcefalia) e um crescimento rápido e excessivo (macrocefalia) entre um e dois meses e entre seis e quatorze meses de vida.

Em outubro de 2005 (HU-LINCE et al., 2005), foi apresentado o Projeto Genoma Autismo, iniciado pela *National Alliance for Autism Research* e pelos *National Institutes of Health*, com o objetivo de identificar os genes e os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença e desenvolver estratégias terapêuticas medicamentosas mais efetivas, além do diagnóstico peri-natal, o que certamente favorecerá um neuro desenvolvimento melhor dos afetados e possibilitará um melhor entendimento dos fenômenos biológicos genéticos e epigenéticos envolvidos, pois, mesmo diante de tantas descobertas, ainda há muito a ser estudado sobre esta doença grave e complexa. Alguns resultados já surgiram e muitos *loci* de predisposição estão mapeados.

O autismo, como referido anteriormente, é a afecção mais grave e comum entre as DEA, motivo pelo qual é tão estudado e tem um número expressamente maior de publicações na literatura científica. Os achados em autismo, entretanto, podem ser extrapolados para os demais diagnósticos deste grupo de doenças, inclusive, pela dificuldade da diferenciação diagnóstica entre eles.

Na prática, os estudos genéticos mostram que é recomendável, em todos os casos de DEA, a realização de exame físico detalhado, do exame do cariótipo, teste molecular para detecção da Síndrome do Cromossomo X Frágil, *screening* para erros inatos do metabolismo, além de outros testes laboratoriais indicados em casos específicos (ex.: moleculares, para infecções materno-fetais etc) e de imagem.

Os estudos genéticos, além de possibilitarem o esclarecimento dos aspectos biológicos, podem auxiliar na elaboração de um protocolo de

investigação de indivíduos com estas doenças e atender às expectativas das famílias quanto à etiologia e riscos de recorrência, auxiliando no processo de Aconselhamento Genético delas. Os avanços moleculares parecem reservar um futuro promissor.

## REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE AUTISMO (ABRA). *Política de atenção à pessoa portadora da síndrome*. 2. ed. 1994.
- AITKEN, K. J. Intersubjectivity, affective neuroscience and the neurobiology of autistic spectrum disorders: a systematic review. *Keio J Med*, Shinjuku, v. 57, n. 1, p. 15-36, 2008.
- AMIR, R. E. et al. Mutations in exon 1 of *MECP2* are a rare cause of Rett syndrome. *Journal of Medical Genetics*, London, v. 42, n. E15, 2005.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Retardation*. 4<sup>th</sup> ed. Washington (DC): American Psychiatric Press, 1994.
- BAILEY, D. B. Newborn screening for fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities. Research Reviews*, New York, n. 10, p. 3-10, 2004.
- BARDONI, B.; SCHENCK, A; MANDEL, J. L. The fragile X mental retardation protein. *Brain Research Bulletin*, New York, v. 56, n. 3-4, p. 375-382, 2001.
- BARTLETT, C. W. et. al. Three autism candidate genes: a synthesis of human genetic analysis with other disciplines. *International Journal of Developmental Neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, New York, v. 23, n. 2-3, p. 221-234, 2005.
- BELMONT, M. K.; BOURGERON, T. Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nat. Neurosc.*, Oxford, n. 9, p. 1221-1225, 2006.
- BERTRAND, J. et al. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*, Illinois, n. 108, p. 1155-1161, 2001.
- BISHOP, D. V. et al. Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *J Child Psychol Psychiat*, v. 45, n. 8, p. 1431-1436, 2004.
- BISHOP, D. V. et al. Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, London, v. 50, n. 5, p. 341-345, 2008.
- BRADFORD, Y. et al. Incorporating language phenotypes strengthens evidence of linkage to autism. *American Journal of Medical Genetics*, New York, n. 105, p. 539-547, 2001.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Mental Health in United State: parental report of diagnosis of autism in children aged 4-17 years – USA. *MMWR Morbimortal Wkly Rep*, Atlanta, GA, v. 55, v. 17, p. 481-486, 2006.

- CHAHROUR, M.; ZOGHBI, H. Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*, Massachusetts, v. 56, n. 3, p. 422-437, 2007.
- CHALLMAN, T. D. et al. The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Develop Disorders*, New York, v. 33, n. 2, p. 187-192, 2003.
- CHEN, L.; TOTH, M. Fragile X mice develop sensory hyperreactivity to auditory stimuli. *Neuroscience*, Oxford, v. 103, n. 4, p. 1043-1050, 2003.
- CID10. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*: 10. rev. Organização Mundial da Saúde. Dorgival. São Paulo: EDUSP, 1996.
- COURCHESNE, E.; CARPER, R.; AKSHOOMOFF, N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *Jama*, Chicago, n. 290, p. 337-344, 2003.
- DURAND, C. M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associates with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, New York, v. 39, n. 1, p. 25-27, 2007.
- ELIEZ, S.; REIZ, A. L. Developmental and Neurobiology: genetics of childhood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Hagerstown, Md, v. 39, n. 2, p. 264-266, 2000.
- FOMBONNE, F. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Develop Disorders*, New York, v. 33, n. 4, p. 365-382, 2003.
- GABIS, L.; POMEROY, J.; ANDRIOLA, M. R. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav*, p. 652-656, 2005.
- GADIA, C. A.; TUCHMAN, R.; ROTTA, N. T. Autismo e doenças invasivas do desenvolvimento. *J Pediatr*, n. 80 (supl. 2), p. 83-94, 2004.
- GHAZIUDDIN, M. Autism in Down's syndrome: a family history study. *Journal of Intellectual Disability Research*, Oxford, n. 44, p. 562-566, 2000.
- GILLBERG, C.; WING, L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand*, Copenhagen, DK, v. 99, n. 6, p. 399-406, 1999.
- GIUNCO, C. T. *Avaliação genético-clínica e citogenética das regiões 7q31-q33 e 15q11-q13 em Transtornos Invasivos do Desenvolvimento*. 2002, (Dissertação) – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 2002.
- GOTTESMAN, I. I.; GOULD, T. D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, Arlington, n. 160, p. 636-645, 2003.
- GUDURIC-FUCHS, J. et al. A fragile X mental retardation-like gene in a cnidarian. *Gene*, Amsterdam, n. 343, p. 231-238, 2004.
- HALLMAYER, J. et al. On the twin risk in autism. *Am J Hum Genet*, Houston, n. 71, p. 941-946, 2002.
- HATTON, D. D. et al. Autistic behavior in children with fragile X syndrome: prevalence, stability, and the impact of FMRP. *American Journal of Medical Genetics*. Part A, Hoboken, NJ, v. 140 A, n. 17, p. 1804-1813, 2006.
- HERBERT, M. R. et al. Autism and environmental genomics. *Neurotoxicology*, Little Rock, Ark, v. 27, n. 5, p. 681-684, 2006.
- HOLMES, D. S. *Psicologia dos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

- HU-LINCE, D. et al. The Autism Genome Project: goals and strategies. *American Journal of Pharmacogenomics*, Brennan MD, v. 5, n. 4, p. 233-246, 2005.
- JIN, P.; WARREN, S. T. New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehaviors. *Trends in Biochemical Sciences*, Amsterdam, v. 28, n. 3, p. 152-158, 2003.
- JACQUEMONT, M. L. et al. Array-based comparative genomic hybridization identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *European Journal of Medical Genetics*, London, v. 43, n. 11, p. 843-849, 2006.
- JOHNSON, C. P.; MYERS, S. M. Identification and Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, Illinois, v. 120, n. 5, p. 1183-1215, 2007.
- KOPRA, K. et al. Comparison of Diagnostic Methods for Asperger Syndrome. *Journal Autism Developmental Disorder*, New York, 2008.
- LANDA, R. J. et al. Social language use in parents of autistic individuals. *Psychol Med*, Virginia, v. 22, n. 1, p. 245-254, 1992.
- LANDA, R. J. Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nature Clinical Practice Neurology*, London, v. 4, n. 3, p. 138-147, 2008.
- LOSH, M. et al. Defining key features of the broad autism phenotype: a comparison across parents of multiple- and single-incidence autism families. *American Journal of Medical Genetics Part B*, Hoboken, v. 147B, n. 4, p. 424-433, 2008.
- LUKUSA, T. et al. Terminal 2q37 deletion and autistic behaviour. *Genetic counseling : medical psychological and ethical aspects*, Geneva, v. 16, n. 2, p. 179-180, 2005.
- MA, D. Q. et al. Identification of significant association and gene-gene interaction of GABA receptor subunit genes in autism. *Am J Hum Genet*, Houston, v. 77, n. 3, p. 377-388, 2005.
- MATSON, J. L. M. et al. Symptoms in adults with intellectual disability: toward an empirically oriented diagnostic model. *Journal Autism Developmental Disorder*, New York, v. 38, n. 3, p. 530-537, 2008.
- MENDELSON, N. J.; SHAEFER, G. B. Genetic evaluation of autism. *Seminars in Pediatric Neurology*, Philadelphia, v. 15, n. 1, p. 27-31, 2008.
- MOESSNER, R. et al. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, Houston, v. 81, n. 6, p. 1289-1297, 2007.
- NOLIN, S. L. et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet*, Houston, n. 72, p. 454-464, 2003.
- OMIM 209850 (*Online Mendelian Inheritance in Man*). 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>.
- PHELAN, M. C. Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, London, v. 14, n. 3, 2008.
- PHILIPPI, A. et al. Haplotypes in the gene encoding protein kinase c-beta (PRKCB1) on chromosome 16 are associated with autism. *Mol Psychiatry*, New York, v. 10, n. 10, p. 950-960, 2005.
- QI, Y.; LIU, Z.; JIANG, S. Five *de novo* forms of polymorphisms first found in chinese mitochondrial genome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, Beijing, v. 81, n. 15, p. 924-926, 2001.

- REDDY, K. S. Cytogenetic abnormalities and Fragile-X syndrome in autism spectrum disorder. *BMC Medical Genet*, London, v. 6, n. 3, 2005.
- RENDTORFF, N. D. et al. Analysis of 65 tuberous sclerosis complex (TSC) patients by TSC2 DGGE, TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations. *Human Mut*, Rockville, v. 26, n. 4, p. 374-383, 2005.
- RITVO, E. R. et al. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of affected twins. *American Journal of Psychiatry*, Washington, n. 142, p. 74-77, 1985.
- RUTGERS, A. H. et al. Autism and attachment: a meta-analytic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Oxford, v. 45, n. 6, p. 1123-1134, 2004.
- SCHMIDT, G. L. et al. Impairments in phonological processing and nonverbal intellectual function in parents of children with autism. *J Clin Exp Neuropsychol*, London, v. 30, n. 5, p. 557-567, 2008.
- SCHWARTZMAN, J. S. Síndrome de Rett. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 110-113, 2003.
- SEARCY, E. et al. Asperger's Syndrome, X-linked mental retardation (MRX23) and chronic vocal tic disorder. *Journal of Child Neurology*, Littleton, Ma., v. 15, n. 10, p. 699-702, 2000.
- SEGURADO, R. et al. Confirmation of association between autism and the mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene on chromosome 2q31. *American Journal Psychiatry*, Arlington, v. 162, n. 11, p. 2182-2184, 2005.
- STOYANOVA, V. et al. Loss of *FMRI* hypermethylation in somatic cell heterokaryons. *FASEB Journal*, Rockville, v. 18, n. 15, p. 1964-1966, 2004.
- SUTCLIFFE, J. S. et al. Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors. *Am J Hum Genet*, Houston, v. 77, n. 2, p. 265-279, 2005.
- SYKES, N. H.; LAMB, J. A. Autism: the quest for the genes. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, Cambridge, v. 9, n. 24, p. 1-15, 2007.
- TANGUAY, P. E. Pervasive Developmental Disorders: A 10 year review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Hagerstown, Md., US, v. 39, n. 9, p. 1079-1095, 2000.
- TOTH, K. et al. Early social, imitation, play, and language abilities of young non-autistic siblings of children with autism. *J Autism Dev Disord*, New York, v. 37, n. 1, p. 145-157, 2007.
- TRIKALINOS, T. A. et al. A heterogeneity-based genome search meta-analysis for autism-spectrum disorders. *Mol Psychiatry*, New York, v. 11, n. 1, p. 29-36, 2006.
- VAN ESCH, H. The fragile X premutation: new insights and clinical consequences. *Eur J Med Genet*, Molineaux, n. 49, p. 1-8, 2006.
- VEENSTRA-WANDERWEELE, J.; CHRISTIAN, S. L.; COOK JR., E. H. C. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, Palo Alto, n. 5, p. 379-405, 2004.

VORSTMAN, J. A. et al. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular Psychiatry*, New York, v. 11, n. 1, p. 18-28, 2006.

WASSINK, T. H. et al. Evaluation of the Chromosome 2q37.3 gene CENTG2 as an autism susceptibility gene. *American Journal of Medical Genetics Part B*, Hoboken, n. 136, p. 36-44, 2005.

WEAVING, L. S. et al. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *Journal of Medical Genetics*, London, n. 42, p. 1-7, 2005.

ZALFA, F. et al. A new function for the fragile X mental retardation protein in regulation of PSD-95 RNA stability. *Nature Neuroscience*, New York, n. 10, p. 578-587, 2007.