

## Transtorno do espectro autista (TEA): da classificação genética ao diagnóstico molecular

### Autism spectrum disorder (ASD): from genetic classification to molecular diagnosis

Bruna Maria da Cruz Fontes<sup>1</sup>, Cleide Barbieri de Souza<sup>2</sup>

#### Autor Correspondente:

Bruna Maria da Cruz Fontes

#### E-mail:

bm.fontes@hotmail.com

Rua Nicolau Cuqui nº 554,

Jardim Caraguatá. Código

Postal: 11535-000.

Cubatão/SP, Brasil.

Telefone para contato: (13)

3363-2868.

#### Declaração de Interesses:

Os autores certificam que não possuem implicação comercial ou associativa que represente conflito de interesses em relação ao manuscrito.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), é caracterizado por déficits sociocomunicativos persistentes em conjunto com padrões comportamentais repetitivos e restritos. Com o progresso da biologia molecular e genética, sobrepõem importantes ferramentas que contribuem para o seu conhecimento genético e diagnóstico. Dessa forma, esta revisão objetiva abordar a classificação genética do TEA e revisar os avanços diagnósticos do distúrbio a partir de técnicas da biologia molecular. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando bancos de dados como *National Library of Medicine (PUBMED)*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, preconizando artigos de 2013 a 2020. Com base nos resultados alcançados visualiza-se que a classificação genética do TEA em formas sindrômicas e não sindrômicas, surgiu da necessidade de olhar a condição sobre a ótica das causas genéticas envolvidas. Quanto aos avanços diagnósticos, técnicas como Análise Cromossômica por *Microarray*, cariótipo, pesquisa para X frágil e sequenciamento dos genes *MECP2* e *PTEN*, são visualizadas como ferramentas complementares ao diagnóstico clínico do TEA. Por fim, conclui-se que a classificação genética do TEA ressalta a importância de considerar as questões genéticas para o aperfeiçoamento do conhecimento do transtorno, dado que a maioria das diretrizes diagnósticas atuais se fundamentam exclusivamente na clínica do paciente, excluindo aspectos genéticos já comprovadamente relacionados ao distúrbio. Considerando o diagnóstico molecular do TEA observa-se que entre seus avanços e perspectivas, técnicas da biologia molecular podem contribuir para identificação etiológica do caso, tornando o aconselhamento genético e diagnóstico clínico mais eficientes.

**Palavras-chave:** Transtorno do Espectro Autismo. Genética. Técnicas de Diagnóstico Molecular.

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by persistent sociocommunicative deficits in conjunction with repetitive and restricted behavioral patterns. With the progress in molecular biology and genetics, important tools have emerged that contribute to its genetic knowledge and diagnosis. Thus, this review aims to address the genetic classification of ASD and review the diagnostic advances of the disorder based on molecular biology techniques. For this, a literature review was conducted, using databases such as National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), recommending articles from 2013 to 2020. Based on the results achieved, the genetic classification of ASD in syndromic and nonsyndromic forms arose from the need to look at the condition from the perspective of the genetic causes involved. As for the diagnostic advances, techniques such as Microarray Chromosome Analysis, karyotype, research for fragile X and sequencing of *MECP2* and *PTEN* genes, are visualized as complementary tools for the clinical diagnosis of ASD. Finally, we conclude that the genetic classification of ASD highlights the importance of considering genetic issues to improve the knowledge of the disorder, since most current diagnostic guidelines are based exclusively on the patient's clinical condition, excluding genetic aspects already proven to be related to the disorder. Considering the molecular diagnosis of ASD, among its advances and perspectives, molecular biology techniques can contribute to the etiological identification of the case, making genetic counseling and clinical diagnosis more efficient.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder. Genetics. Molecular Diagnostic Techniques.

<sup>1</sup> Biomédica, formada pelo Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Integrante do Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Biotecnologia e Biologia Molecular (NAPBBM), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Biotecnologia pelo Departamento de Genética de Microrganismos do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo-USP, Docente e Pesquisadora do Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Coordenadora do Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Biotecnologia e Biologia Molecular (NAPBBM), Brasil.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é clinicamente caracterizado por déficits sociocomunicativos persistentes em conjunto com padrões comportamentais repetitivos e restritos (1). Com a evolução dos métodos diagnósticos e das pesquisas científicas, a literatura o segregou em: TEA síndrômico cuja etiologia genética é estabelecida, envolvendo Variações no Número de Cópias (CNVs), anormalidades cromossômicas e síndromes monogênicas, enquanto o TEA não síndrômico inclui casos em que as causas genéticas ainda não foram definidas (2-5).

Com a comprovação de sua grande heterogeneidade genética, compreendeu-se que seu entendimento clínico demanda uma fundamentação genética (6,7). Nesse cenário, em 2013, o Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG), estabeleceu diretrizes que direcionaram testes moleculares para o suporte diagnóstico do TEA, apresentando eficácia em 15 a 20% dos casos. As técnicas recomendadas incluem: Análise Cromossômica por *Microarray*, pesquisa para X Frágil, análise dos genes *PTEN*, *MECP2* e Cariótipo (8,9).

Deste modo, nos últimos anos foi observado que as áreas da biologia molecular e genética têm colaborado no aprofundamento dos aspectos genéticos predisponentes do TEA, possibilitando uma classificação com base na sua etiologia genética, contribuindo também com seu diagnóstico clínico, visto que técnicas de biologia molecular podem cooperar nesse processo. Portanto, o objetivo desse trabalho foi abordar a classificação genética do TEA, descrevendo os avanços e perspectivas diagnósticas do transtorno a partir de técnicas da biologia molecular.

## METODOLOGIA

O artigo trata-se de uma revisão bibliográfica com caráter descritivo. O material revisado consistiu em artigos científicos recentes em idiomas como inglês, português e espanhol e, com menor utilização, livros, teses e dissertações. A coleta das informações foi realizada em bancos de dados como: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) sendo a maior parte retirados da plataforma *National Library of Medicine* (PUBMED). Foram utilizados os descritores: Transtorno do Espectro Autista, Testes genéticos, Autismo síndrômico, Autismo não síndrômico suas combinações e termos em inglês. Preconizou-se a revisão de artigos de 2013 a 2020, sendo estes os critérios considerados de inclusão. Os critérios de exclusão adotados no trabalho foram: artigos de período inferior a 2012, artigos dos anos de 2013 a 2020 presentes em fontes não confiáveis ou que não apresentassem informações importantes para os tópicos abordados no desenvolvimento da pesquisa.

## CLASSIFICAÇÃO GENÉTICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Em 2013, a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), agrupou as subdivisões da condição até então descritas na sua versão anterior, DSM-4, em um grupo único que recebeu a designação geral de TEA, definindo-o como um distúrbio do neurodesenvolvimento, onde os portadores apresentam dois sintomas chaves: déficits persistentes na comunicação e interação social, associados a padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (1,10).

Outra atualização importante foi alcançada em julho de 2018, com a publicação pela Organização Mundial da Saúde da 11ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11), que reuniu as subcategorias do TEA descritas na CID-10 em um campo único seguindo a nomenclatura de TEA proposta pelo DSM-5, recebendo o código CID 6A02, onde os portadores serão subdivididos de acordo com os níveis de deficiência intelectual e prejuízos na linguagem funcional (11,12).

Embora as atualizações nas classificações propostas pelo DMS-5 e CID- 11 sejam valiosas, elas possuem como base exclusivamente o diagnóstico clínico do TEA, sem considerar aspectos etiológicos e patogênicos. Contudo, mediante o desenvolvimento dos métodos diagnósticos genéticos e das pesquisas científicas, comprovou-se seu caráter altamente hereditário e seu alto risco genético, fazendo com que a literatura formasse uma nova classificação, segregando-o em TEA sindrômico e não sindrômico, se fundamentando primordialmente nos aspectos genéticos envolvidos na sua manifestação (4,5).

## **TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA SINDRÔMICO**

O TEA sindrômico ou autismo sindrômico é aquele em que a etiologia da condição é uma alteração genética bem conhecida e estabelecida. Nesse caso, além das manifestações típicas do autismo, outros distúrbios genéticos são encontrados. Iniciou a classificação genética do transtorno, dado que sua etiologia é mais fácil de ser definida em virtude da natureza mono causal. Com a evolução da área da genética e biologia molecular, atualmente, em 20 a 25% dos casos de TEA é possível identificar causas genéticas e assim classificá-lo como uma forma sindrômica do autismo. Entre as principais causas podemos citar: Variantes do Número de Cópias (CNVs), anomalias cromossômicas citogeneticamente observáveis e síndromes monogênicas (2-3,13).

Por definição, as CNVs são alterações cromossômicas com extensão de pelo menos 1.000 pares de bases. São consideradas alterações submicroscópicas, caracterizadas por duplicações, deleções, translocações e inversões. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes diagnosticados com TEA apresentem casos de CNVs de importância clínica. Observa-se também que 5 a 15% desses pacientes apresentam CNVs de novo, sendo que essa frequência na população saudável é de apenas 1 a 2%. As CNVs geralmente alteram funções moleculares em comum, como adesão celular, tradução, remodelação da cromatina e do citoesqueleto. O prejuízo nessas funções, interferem negativamente no processo de desenvolvimento, funcionamento, plasticidade sináptica e, na conectividade neuronal (13-15).

Aproximadamente 5% dos pacientes com TEA apresentam anomalias cromossômicas citogeneticamente observáveis pelo exame de cariótipo. As anomalias mais frequentemente encontradas incluem: duplicação invertida no cromossomo 15; deleções nas regiões impressas 15q11-q13, trissomia do cromossomo 21; e aneuploidia cromossômica sexual como a síndrome de XXY/ Klinefelter (XXY/KS), XYY e XXYY (9).

Considerando as síndromes monogênicas, estima-se que cerca de 20% dos pacientes com autismo apresentem uma síndrome genética identificável, sendo fundamental buscar padrões de herança que possam direcionar testes moleculares. As síndromes monogênicas como causa mais prevalente de TEA incluem: síndrome de Rett, síndrome do X Frágil, Complexo Esclerose Tuberosa, síndrome de

Timothy, síndrome de Angelman, síndrome de Prader–Willi, síndrome de Phelan-McDermid. A probabilidade de o TEA ser diagnosticado em pacientes com alguma dessas síndromes genéticas é entre 8 e 105 vezes maior do que na população saudável (9,13,16).

### **TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NÃO SINDRÔMICO**

O TEA não síndrômico, autismo não síndrômico (ou idiopático) é aquele cuja etiologia genética não é conhecida, ou ainda não pode ser estabelecida com precisão, permanecendo sua causa incerta ou desconhecida. Representam a maior parte dos casos com prevalência de 80 a 95%. Essa alta prevalência ocorre devido à dificuldade de se entender completamente o TEA e sua enorme heterogeneidade genética, o que faz com que a maioria dos casos diagnosticados permaneça com causa desconhecida (3,4).

O TEA não síndrômico, ao contrário do síndrômico, até então tem informações escassas e distantes na literatura sobre mecanismos, e formas para identificar sua etiologia. Entretanto, sugere-se que nos próximos anos, graças ao avanço na área da genética e nos métodos de busca de genes de suscetibilidade ao transtorno, torne-se possível que causas genéticas envolvidas nesses casos possam ser mais facilmente estabelecidas (13).

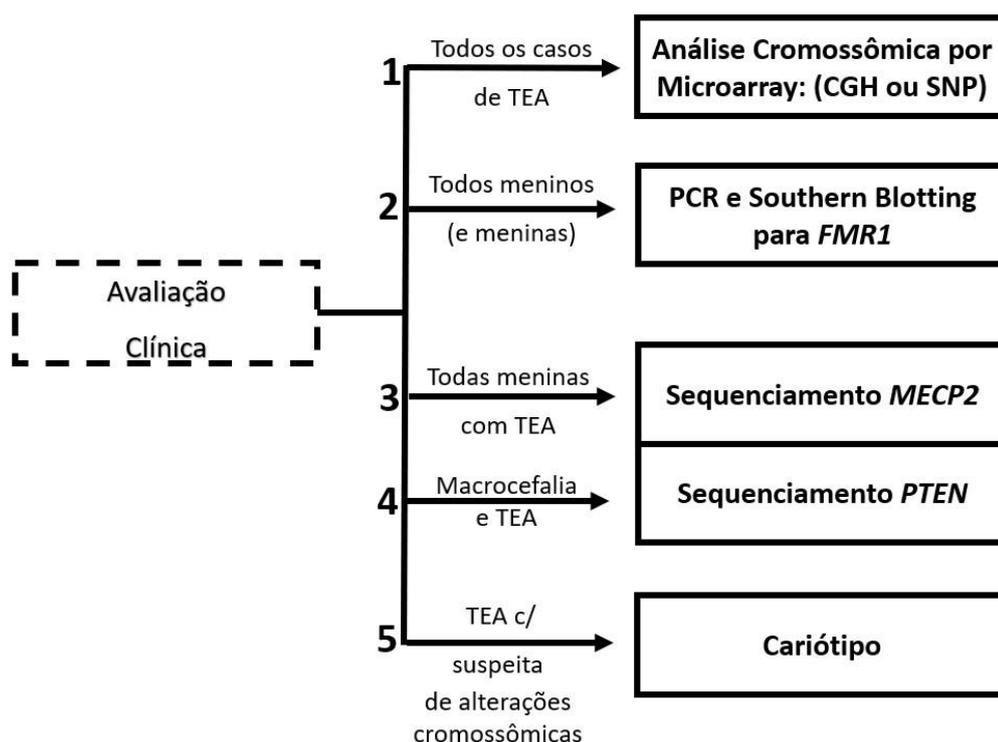
Estudos relatam que o autismo idiopático possui alicerces genéticos que envolvem pequenos defeitos de muitos genes e/ou mutações raras *de novo* em um fundo genético suscetível. Alterações em alguns genes considerados como candidatos são: *MET*, *RELN*, *SLC6A4*, *PTEN*, *TSC1*, *TSC2*. Outras causas possíveis para o TEA não síndrômico incluem: contribuições multigênicas, incluindo variações raras ou comuns; genes relacionados à deficiência intelectual e distúrbios neuropsiquiátricos; alterações na taxa de expressão de genes e/ou nas funções de proteínas e mutações genéticas (13,17).

Alterações em cerca de 800 genes já foram relacionadas ao desenvolvimento do autismo, entretanto, ainda não foram obtidos o mapeamento e a compreensão total dos genes envolvidos no TEA. Dados apontam que o autismo idiopático pode ser resultado de uma série de anormalidades genéticas, existindo vários loci cromossômicos e alterações genéticas envolvidas no seu desenvolvimento. Mutações em moléculas responsáveis pelas sinapses neuronais e, ausência de equilíbrio entre redes neuronais excitatórias e inibitórias já foram descritas como possíveis mecanismos patológicos do distúrbio (18,19).

### **DIAGNÓSTICO GÊNÉTICO A PARTIR DE TÉCNICAS DA BIOLOGIA MOLECULAR**

Um dos principais motivos para o diagnóstico do autismo ser considerado desafiador é a falta de marcadores laboratoriais de rotina. Esse panorama ganhou novos horizontes, com a ampliação do conhecimento da patogênese do TEA, que confirmou que devido sua comprovada heterogeneidade genética, o seu entendimento clínico demanda uma fundamentação genética, permitindo com que novas perspectivas moleculares fossem visualizadas como suporte diagnóstico (6,20). Como ilustrado na figura 1, no ano de 2013, o ACMG estabeleceu diretrizes que direcionaram testes moleculares para diagnóstico do TEA (8-9,21).

Figura 1 - Protocolo diagnóstico recomendado para o TEA. A partir da avaliação clínica do paciente serão direcionados os exames genéticos (Retângulo tracejado). Preconiza-se que todos os indivíduos com TEA realizem a Análise Cromossômica por *Microarray* (Seta e Retângulo 1). Todos os meninos com TEA devem ser submetidos à pesquisa do X frágil por PCR e *Southern Blotting* para o gene *FMR1*, meninas somente em quadros que acompanham deficiência intelectual não relacionada com o padrão de herança ligada ao X (Seta e Retângulo 2). Todas as meninas com TEA devem ser submetidas a análise do gene *MECP2* (Seta e Retângulo 3). Pacientes com autismo e macrocefalia devem passar pela análise do gene *PTEN* (Seta e Retângulo 4). Já em casos de suspeita de alterações cromossômicas recomenda-se o cariótipo (Seta e Retângulo 5).



Fonte: modificado de ZANOLLA *et al* (21).

A técnica de *Microarray*, tem como princípio a hibridização por complementariedade de moléculas de DNA complementar (cDNA), obtidos da amostra de interesse, marcados com fluoróforos ou radioisótopos em sondas imobilizadas em uma matriz sólida que pode ser: lâminas de vidros, quartzo ou membranas de nylon (22). É eficiente na detecção de pequenas deleções ou duplicações cromossômicas imperceptíveis no cariótipo, sendo utilizada para escanear o genoma completo e rastrear CNVs que são mais comuns em indivíduos com TEA do que em controles neurotípicos. No ano de 2010, foi definida como uma estratégia diagnóstica de primeiro nível para pacientes com TEA, Anomalias Congênitas Múltiplas e deficiência intelectual, demonstrando rendimento diagnóstico de 15 a 20% (23,24).

Devido à alta prevalência, e ao fato de que às vezes o TEA seja o único sinal compatível com a Síndrome do X frágil, preconiza-se que a pesquisa do X frágil deve ser realizada em todos os pacientes do sexo masculino portadores de TEA, mesmo que ele não tenha a manifestação clínica da síndrome; para pacientes do sexo feminino, o teste só será recomendado em quadros que acompanham deficiência intelectual não relacionada com o padrão de herança ligada ao X, ou caso exista

histórico da síndrome na família (25). A pesquisa do X frágil, baseia-se na detecção molecular do gene *FMR1*, para averiguação do número de cópias CGG nele presente. Por padrão, deve ser realizado *Southern Blotting* mais Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A técnica de *Southern Blotting* cujo princípio é a hibridização de uma sonda complementar ao gene *FMR1* com o DNA do paciente, permite a identificação e diferenciação dos alelos normais, pré-mutações e mutações completas. Entretanto, não possibilita a determinação do número de trincas CGG repetidas, para isso é necessário a técnica de PCR, que amplifica as repetições (8, 26).

Algumas alterações monogênicas bem estabelecidas demonstram com frequência o TEA como parte de seu fenótipo, portando, recomenda-se que todas as pacientes do sexo feminino com TEA passem pela análise do gene *MECP2*, relacionado com a Síndrome de Rett, dado que em 4% das meninas com TEA acabam manifestando mutações significativas nesse gene (27). Além disso, preconiza-se também a análise do gene *PTEN* para todos os pacientes com TEA e macrocefalia, pois, cerca de 5 a 17% dessa população apresentem mutação no referido gene. A metodologia mais empregada para a análise dos genes *MECP2* e *PTEN* é o Sequenciamento de Segunda Geração, que por definição, é um sequenciamento massivamente paralelo de uma elevada quantidade de fragmentos curtos de DNA, que são amplificados e espacialmente divididos (9,28-29).

Apesar de ainda estar presente nas diretrizes diagnósticas do TEA, o cariótipo, é considerado um teste de segunda linha diagnóstica, sendo gradativamente substituído pela Análise Cromossômica por *Microarray*. Dado que, o rendimento diagnóstico do TEA pela citologia convencional é de apenas 3% (30%). Contudo, mesmo sendo considerado um método ultrapassado ainda é empregado, principalmente, em países subdesenvolvidos. A nível de diagnóstico clínico, o bandeamento G dos cromossomos é o método mais utilizado nos laboratórios de citogenética humana, avaliando de maneira geral a arquitetura cromossômica, identificando duplicações, deleções e translocações (31).

Salienta-se que o diagnóstico padrão ouro do TEA ainda é de caráter clínico, porém, diretrizes atuais indicam que a avaliação genética também deve ser recomendada, pois, permite a identificação etiológica do distúrbio em 15 a 30% dos casos (8). Segundo parecer da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica, o diagnóstico genético no TEA apresenta papel importante, servindo como um auxílio na identificação etiológica. A investigação genética contribui para um encaminhamento posterior do paciente e familiares, aumentando a eficiência do aconselhamento genético e acompanhamento clínico (32).

## CONCLUSÃO

Constata-se que a classificação genética proposta para o TEA surgiu da necessidade de olhar a condição também sobre a ótica das causas genéticas envolvidas na sua manifestação. Dado que, a maioria das diretrizes diagnósticas se fundamentavam exclusivamente na clínica do paciente, porém, excluía aspectos genéticos já comprovadamente relacionados ao TEA.

Estudando o diagnóstico molecular do TEA, percebe-se que com o progresso da sua investigação tornou-se notório o forte aspecto genético relacionado, possibilitando com que técnicas moleculares fossem visualizadas como uma ferramenta auxiliar nesse processo. Compreende-se que esses testes genéticos devem ser vistos sobre uma perspectiva de cooperar, acrescentar e auxiliar o diagnóstico clínico, pois as detecções das alterações genéticas podem ser úteis no aconselhamento familiar e no próprio processo de aceitação do diagnóstico pelos progenitores.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio financeiro para incentivo à pesquisa do Centro Universitário Lusíada (UNILUS), e ao Núcleo de Estudos e Pesquisas em Biotecnologia e Biologia Molecular (NAPBMM), pela oportunidade de desenvolver este trabalho de pesquisa com objetivo de contribuir com os estudos que abordam este tema.

## REFERÊNCIAS

- (1) AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. ed. Washington DC: American Psychiatry Association, 2013.
- (2) BELTRÃO-BRAGA, P. C. B.; MUOTRI, A. R. Modeling autism spectrum disorders with human neurons. **Brain Research.**, [S.L.], v. 1656, p.49-54, fev.2017.
- (3) BRITO, A. *et al.* Autism spectrum disorders and disease modeling using stem cells. **Cell And Tissue Research.**, [S.L.], v. 371, n. 1, p.153-160, set. 2017.
- (4) BURY, L. A.; WYNshaw-BORIS, A. Modeling Non-Syndromic Autism with Human-Induced Pluripotent Stem Cells. **Neuropsychopharmacology.**, [S.L.], v. 43, n. 1, p.219-220, dez. 2017.
- (5) SOLOVEVA, N. V. *et al.* Dichotomous classification of autism spectrum disorders: syndromal and non-syndromal forms. **Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii Im. S.s. Korsakova.**, [S.L.], v. 118, n. 4, p. 107-112, 2018.
- (6) GALIANA-SIMAL, A. *et al.* Towards a future molecular diagnosis of autism: Recent advances in biomarkers research from saliva samples. **International Journal Of Developmental Neuroscience**, [s.l.], v. 67, n. , p.1-5, 12 mar. 2018.
- (7) EVANGELHO, V. G. O.; CASTRO, H. C.; AMORIM, M. R. Genetic Tests for Autism: the challenges in the laboratory diagnosis. **Journal Of Child Neurology.**, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 692-693, jun. 2019.
- (8) SCHAEFER, G. B; MENDELSON, N. J. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. **Genetics In Medicine.**, [S.L.], v. 15, n. 5, p.399-407, mar. 2013.
- (9) FERNANDEZ, B.; SCHERER, S. W. Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. **Dialogues Clin Neurosci.**, Toronto, v. 19, n. 4, p. 353-371, dez. 2017.
- (10) GRANDIN, T.; PANEK, R. **O cérebro autista**. S.i: Record, 2015.

- (11) BANDEIRA, G. Entenda a CID 11 e saiba o que ela muda na questão do autismo. Disponível em: <<https://www.portalsingularidades.com.br/2018/08/22/entenda-a-cid-11-e-saiba-o-que-ela-muda-na-questao-do-autismo>> . Acesso em: 17 jan. 2018.
- (12) BRASIL. **OMS divulga nova Classificação Internacional de Doenças (CID 11)**. 2018. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/18-6-2018-oms-divulga-nova-classificacao-internacional-doencas-cid-11>>. Acesso em: 17 jan. 2020.
- (13) IVANOV, H. Y. *et al.* Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. **Folia Médica.**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 19-28, mar. 2015.
- (14) COSTA, C. I. S. Copy number variations (CNVs) in Brazilian patients with autism spectrum disorder (ASD). **Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Usp.**, [S.L.], v., n. 1, p. 1-87, jul. 2018.
- (15) PIZZO, L. *et al.* Rare variants in the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants. **Genetics In Medicine**, [s.l.], v. 21, n. 4, p. 816-825, 7 set. 2018.
- (16) RICHARDS, C. *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Psychiatry.**, [S.L.], v. 2, n. 10, p. 909-916, out. 2015.
- (17) LATORRE-UBIETA, L. de *et al.* Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. **Nature Medicine.**, [S.L.], v. 22, n. 4, p.345-361, abr. 2016.
- (18) MARIANI, J. *et al.* FOXP1-Dependent Dysregulation of GABA/Glutamate Neuron Differentiation in Autism Spectrum Disorders. **Cell**, [s.l.], v. 162, n. 2, p.375- 390, jul. 2015.
- (19) FREIRE, D. Mais uma possível causa do autismo. Pesquisa Fapesp, S.i, v. 236, n., p.50-55, jan. 2018. Disponível em: <[https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2018/01/050-054\\_autismo\\_263.pdf](https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2018/01/050-054_autismo_263.pdf)>. Acesso em: 09 mar. 2019.
- (20) SCHWARZE, K. *et al.* Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. **Genetics In Medicine**, [s.l.], v. 20, n. 10, p.1122-1130, 15 fev. 2018.
- (21) ZANOLLA, T. A. *et al.* Causas genéticas, epigenéticas e ambientais do Transtorno do Espectro Autista. **Cadernos de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, São Paulo, v. 15, n. 2, p.29-42, jun. 2015.
- (22) SILVA-JUNIOR, A. C.; BELARMINO, L. C.; BENKO-ISEPPON, A. M. DNA microarray platform: prospection technological and scientific demand. **Revista Gestão Inovação e Tecnologias**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.4369-4380, 15 jun. 2018.
- (23) TAMMIMIES, K. *et al.* Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. **Jama.**, [S.L.], v. 314, n. 9, p.895-903, set. 2015.
- (24) JANG, W. *et al.* Chromosomal Microarray Analysis as a First-Tier Clinical Diagnostic Test in Patients With Developmental Delay/Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorders, and Multiple Congenital Anomalies: A Prospective Multicenter Study in Korea. **Annals Of Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 39, n. 3, p.299-310, 2019.

(25) BUENO, L; SCHAUREN, J. S. Testes genéticos no diagnóstico da síndrome do x-frágil. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, v. 23, n. 1, p.46-55, out. 2019.

(26) GIRARDI, A. C. S. **Transtornos do espectro autista em pacientes com a pré-mutação do gene FMR1**. 2017. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

(27) KALSNER, L. et al. Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: Findings and implications. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.171-185, 21 dez. 2017.

(28) GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIÉ, A. L. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 15, n. 2, p.233-238, jun. 2017.

(29) CHIN, E. W. M.; GOH, E. L. K. *MECP2* Dysfunction in Rett Syndrome and Neuropsychiatric Disorders. **Methods In Molecular Biology**, [S.L.], p.573-591, jul. 2019.

(30) SANTOS, A. SNP arrays na detecção de alterações estruturais e no número de cópias em pacientes portadores de deficiência intelectual idiopática. **Sibiusp**, [s.l.], v., n. , p.1-171, jul. 2017.

(31) LAY-SON, G. *et al.* Chromosomal microarrays testing in children with developmental disabilities and congenital anomalies. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 91, n. 2, p. 189-195, mar. 2015.

(32) SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA (Porto Alegre). **Genética cumpre papel importante no diagnóstico do autismo**. 2018. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/detalhe.aspx?id=1477&area=4>. Acesso em: 28 abr. 2020.

Recebido: 24 de Agosto de 2021

Versão Final: 02 de Setembro de 2021

Aprovado: 25 de Março de 2022



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.