

## O ESPECTRO AUTISTA E A SUA COMPLEXIDADE GENÉTICA E CLÍNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

*Autistic spectrum and it's genetic and clinical complexity: an integrating literature review*

Letícia Figueiredo Bezerra<sup>1</sup>, Luisa Freire Barcelos<sup>2</sup>, Carolina de Sena Maser<sup>3</sup>, Laura Olívia Tavares Souto<sup>4</sup>, Robert Edward Pogue<sup>5</sup>, Cristina Touguinha Neves Medina<sup>6</sup>

### RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista é um distúrbio com alterações genéticas e ambientais, que repercutem no desenvolvimento neuro-comportamental do paciente. Trata-se de um transtorno que pode ser categorizado em Síndrome de Asperger, Transtorno Autista ou Distúrbio Generalizado do Desenvolvimento, os quais são caracterizados por alterações de cognição, comunicação, interação, comportamento e interesse. Estas variações possuem diferentes níveis, de acordo com o grau de prejuízo no desenvolvimento, caracterizando, assim, o *continuum autístico*. Dessa forma, os autores do presente artigo têm por objetivo destacar os principais assuntos sobre o Transtorno do Espectro Autista, relacionando-o tanto com os aspectos genéticos, quanto clínicos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada em seis bases de dados bibliográficas — PubMed, SciELO, Web of Science, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), EMBASE e LILACS – utilizando os seguintes descritores: “Autism”, “Autism Spectrum Disorder”, “Asperger Syndrome”, “Genetic”, “Cytogenetics”, “Glutamate”, “Fragile X Syndrome”, “Diagnostic” e “Treatment”. O diagnóstico é dado com base nas manifestações clínicas. Os testes biológicos são a grande inovação da área, forma pela qual se tem explorado novos conhecimentos sobre a incidência da doença, o prognóstico e o tratamento. Vale ressaltar também a necessidade da atuação multidisciplinar para com os pacientes e a importância da inclusão social.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Genética, Mutação, Diagnóstico, Terapêutica.

### ABSTRACT

Autistic Spectrum Disorder is a disorder with genetic and environmental changes that affect the patient's neurobehavioral development. It is a disorder that can be categorized as Asperger's Syndrome, Autistic Disorder or Generalized Developmental Disorder, which are characterized by changes in cognition, communication, interaction, behavior and interest. These variations have different levels, according to the degree of developmental impairment, characterizing the *autistic*

---

<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF.

Recebido em 11/07/2019.

Aceito para publicação, após revisões, em 16/10/2019.

*continuum*. The authors of this article aim to highlight the main subjects on Autistic Spectrum Disorder, relating it to both genetic and clinical aspects. This is an integrative literature review, conducted in six bibliographic databases - PubMed, SciELO, Web of Science, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), EMBASE and LILACS - using the following descriptors: “Autism”, “Autism Spectrum Disorder”, “Asperger Syndrome”, “Genetic”, “Cytogenetics”, “Glutamate”, “Fragile X Syndrome”, “Diagnostic” and “Treatment”. The diagnosis is given based on clinical manifestations. Biological tests are the major innovation in the area, by which new knowledge on disease incidence, prognosis and treatment has been explored. It is also worth mentioning the need for multidisciplinary action towards patients and the importance of social inclusion.

Key words: Autism Spectrum Disorder, Genetics, Mutation, Diagnosis, Therapeutic.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido como um distúrbio com um padrão clínico identificado por alterações somáticas aliadas a um fenótipo neuro-comportamental característico.<sup>1</sup> Engloba diversas entidades com alteração no neuro-desenvolvimento referente às condições de déficit de comunicação, interação social diminuída, padrão comportamental, atividades e interesses restritivos e repetitivos.<sup>2</sup> Há uma grande heterogeneidade clínica tanto com a gravidade desses fatores, quanto com a de possíveis comorbidades associadas, como por exemplo, deficiência intelectual, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), transtornos de ansiedade e outras comorbidades médicas. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) define o TEA como sendo as entidades Síndrome de Asperger, Transtorno Autista e Distúrbio Generalizado

do Desenvolvimento não especificado de outra forma.<sup>1</sup>

As evidências científicas comprovam que a maior parte dos casos de TEA tem origem genética, sendo a herdabilidade calculada em até 90%.<sup>3</sup> Todavia, ainda não há, ao certo, quais são os genes afetados responsáveis por esses sintomas psicológicos e comportamentais. Ademais, a transmissão não acompanha as proporções mendelianas. As teorias presumem a interação de diversos *loci* gênicos com a hipótese de haver cerca de 15 genes identificados com envolvimento nesse transtorno. Com isso, os estudos se baseiam em prováveis alterações nas ligações genéticas, na citogenética e nos possíveis genes. Já os outros 10% são advindos de causas ambientais, cromossômicas e doenças monogênicas.<sup>4</sup>

O espectro autista apresenta diferentes níveis de prejuízos. Assim, foi estabelecido um *continuum autístico* para caracterizar o quadro clínico como leve, moderado ou grave.<sup>5</sup> Dessa

forma, os fatores linguísticos, cognitivos, sociais e neuropsicológicos poderão ser mais bem trabalhados para cada paciente. Entretanto, há algumas características clínicas que são bem marcantes nos primeiros cinco anos de vida, tais como ficar indiferente ou rígido quando é pego no colo, apresentar ações motoras irregulares ou retardadas e linguagem limitada ou ausente, não se interessar por jogos sociais, não manifestar contato visual, expor resistência a mudanças ambientais e rotineiras e exibir particularidades motoras, como bater palmas e girar em torno de si mesmo.<sup>6</sup>

## **CASUÍSTICA E MÉTODO**

Este estudo constitui-se de uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de reunir e sintetizar os principais assuntos genéticos e clínicos acerca do Transtorno do Espectro Autista. As buscas foram realizadas em seis bases de dados bibliográficas — PubMed, SciELO, Web of Science, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), EMBASE e LILACS. Foram selecionados artigos publicados entre 1979 e 2018, escritos em português, inglês e espanhol, ao utilizar os seguintes descritores: “Autism”, “Autism Spectrum Disorder”, “Asperger Syndrome”, “Genetic”, “Cytogenetics”, “Glutamate”, “Fragile X Syndrome”, “Diagnostic” e “Treatment”. Foram elegíveis produções científicas referentes somente a pesquisas em humanos. Ademais, foram utilizados o

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, a explanação do site Instituto Inclusão Brasil acerca dos instrumentos diagnósticos para avaliar o Autismo, duas teses para mestrado, uma tese para doutorado e um projeto de pesquisa a fim de complementarem as informações deste estudo. Os critérios de exclusão foram artigos anteriores a 1979, escritos em outros idiomas, pesquisas feitas em animais e estudos que se distanciavam da temática relacionada aos descritores.

## **Fatores de risco para o TEA**

Além da herdabilidade, responsável por cerca de 69%, os fatores ambientais também podem contribuir para o desenvolvimento do TEA.<sup>7</sup> Fatores como o histórico da gestação, bem como as características do período do parto e do pós-parto, contribuem para com o aumento da probabilidade do desenvolvimento do TEA. Os fatores mais relevantes são o parto cesáreo, o trabalho de parto prolongado, os intervalos curtos entre gestações e a gravidez induzida por tecnologia reprodutiva assistida.<sup>8,9,10</sup>

O desenvolvimento do TEA pode estar relacionado com a idade paterna no momento da concepção, uma vez que, quanto maior a idade do pai, maior a chance de mutações existirem e, por consequência, maior a transmissão delas para os filhos ou até mesmo manifestação dessas na própria criança.<sup>11</sup> Os achados são na influência do desenvolvimento social, podendo se expressar de pequenas

alterações a fenótipos graves.<sup>7</sup> Assim, isso pode ser associado às mutações *de novo*, que são alterações estruturais com o ganho ou a perda de uma região cromossômica em um gene. Isso também é denominado Variação do Número de Cópias (CNV, do inglês, *copy number variation*) e, por ser relevante nas alterações genéticas, ela está vinculada ao TEA. Ademais, as pesquisas demonstraram que a partir dos 30 anos do pai, as frequências das mutações *de novo* aumentam proporcionalmente.<sup>11</sup> Dessa forma, análises recentes demonstraram um risco de desenvolver TEA duas ou três vezes maior para pais acima dos 40 anos.<sup>7</sup> Ademais, outra pesquisa evidenciou chance de 66% maior em pais acima de 50 anos e de 15% maior para as mães acima de 40 anos para o desenvolvimento do distúrbio.<sup>8</sup>

### **Estudos sobre a relação da genética com o TEA a partir de irmãos**

É fato que o TEA possui influência genética e, a fim de entender como funciona a herdabilidade, uma vez que ela não segue os padrões mendelianos,<sup>4</sup> diversos pesquisadores estão conduzindo pesquisas em irmãos de crianças diagnosticadas com TEA.

Pesquisas demonstraram que após um caso de TEA ser diagnosticado na família, o risco de um feto também desenvolver o distúrbio é de 4,5% a 18,7% a cada gravidez.<sup>12,13</sup> Já, quando há dois diagnósticos na mesma família, o risco aumenta para 32,2%.<sup>13</sup> Além disso, a concordância para o diagnóstico de TEA,

levando em consideração o amplo espectro de manifestações, é de 92% para os gêmeos monozigóticos e de 10% para os dizigóticos.<sup>3</sup>

Estudos também comprovam que a prevalência do TEA é quatro casos em meninos para cada menina, o que tornou o envolvimento com o cromossomo X uma abordagem possível para explicar a gênese do distúrbio.<sup>14,15</sup>

### **Transtorno de Asperger e seus aspectos clínicos**

Transtorno Autista e Síndrome de Asperger são entidades diagnósticas em uma família de transtornos de neuro-desenvolvimento. Esses distúrbios são coletivamente conhecidos como transtornos invasivos de desenvolvimento.<sup>16</sup> Existe uma linha sutil que separa as características que diferenciam essas suas comorbidades.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais IV (DSM-4) diferencia o Transtorno de Asperger do Transtorno Autista por considerar que o primeiro não apresenta atrasos clinicamente significativos na linguagem, isto é, as palavras e as frases com função comunicativa aparecem na idade adequada de desenvolvimento, além de não existir, no portador de Síndrome de Asperger, atrasos clinicamente significativos de desenvolvimento cognitivo, de comportamento adaptativo, de habilidades de autoajuda e da curiosidade acerca do ambiente.<sup>2</sup>

A Síndrome de Asperger pode ser identificada mais tarde que o Transtorno Autista, geralmente, no período escolar, em cujo contexto a dificuldade na interação social e os interesses idiossincráticos são mais manifestos. Atrasos motores e falta de destreza também são citados na identificação da Síndrome. Vários artigos estão sendo publicados com a compreensão de que fatores biológicos estão implicados na sua etiologia. O pensamento vigente é o da multicausalidade. Em alguns casos, há também um forte componente genético, que parece ser mais comum na Síndrome de Asperger que no Transtorno Autista.<sup>17,18</sup>

Apesar de existir, atualmente, um diagnóstico oficial para a Síndrome de Asperger, os artigos recentemente publicados ainda apresentam ambiguidade e confusão nos critérios diagnósticos, bem como no uso da nomenclatura. Segundo Brook e Bowler (1992), embora houvesse diferenças marcantes entre os casos descritos por Leo Kanner, em 1943, e os casos descritos por Asperger, em 1944, as características encontradas em ambos os casos sugeriram uma compreensão comum da patologia.<sup>19</sup> Por essa razão, Wing e Gould (1979), desenvolveram o termo *continuum autístico*.<sup>20</sup> Vários autores, entretanto, afirmam que crianças autistas teriam dificuldade em três áreas: na força organizadora coesiva central, ou seja, capacidade para levar em conta o contexto, na função executiva e na percepção

emocional de si próprio e dos outros, enquanto as crianças com Síndrome de Asperger evidenciariam mais problemas na função denominada executiva. Baseados nessas diferenças, esses autores sugeriram a hipótese de uma disfunção no córtex pré-frontal responsável por esses déficits. Diante desse exposto, Araújo\* (1997) acrescenta que estudar quadros com distúrbio abrangente do desenvolvimento, mas com inteligência preservada, como é o caso da Síndrome de Asperger, permite compreender a estruturação de uma outra forma de mente, diferente, e não necessariamente patológica.<sup>21</sup>

Visando analisar quais exames complementares são relevantes na avaliação diagnóstica de uma amostra de indivíduos com Transtornos Globais do Desenvolvimento, 103 pacientes atendidos em nível ambulatorial e diagnosticados, primeiramente, com Autismo, foram submetidos a um protocolo composto por avaliação clínica e exames complementares, os quais incluíam cariótipo, estudo molecular da Síndrome do Cromossomo X-Frágil, cromatografia de aminoácidos, eletroencefalograma (EEG), cintilografia tomográfica de perfusão cerebral (SPECT) e ressonância magnética. Foram selecionados 84 indivíduos que completaram a investigação laboratorial e apresentavam diagnóstico de Autismo, Autismo Atípico ou Síndrome de Asperger, de acordo com os critérios do DSM-4. Em 16 indivíduos, foram

identificados distúrbios ambientais ou geneticamente determinados que possam ter causado o quadro comportamental, ressaltando a importância de uma avaliação diagnóstica meticulosa em tais casos. Os achados de neuro-imagem e EEG foram inespecíficos e estiveram presentes em proporções semelhantes entre os três grupos, sendo considerados pouco elucidativos na avaliação diagnóstica de indivíduos com Transtornos Globais do Desenvolvimento.<sup>22</sup>

### **Distribuição de Polimorfismos no Espectro Autista**

Existem vários estudos sobre a possibilidade de que polimorfismos poderiam aumentar a susceptibilidade para o desenvolvimento do TEA, por interagirem diretamente sobre os fatores de risco. Entendem-se como polimorfismos, variações na sequência de DNA dentro de um determinado *locus* que podem atuar como marcadores genéticos, uma vez que são transmitidos de forma associada a outros genes próximos a eles, segundo o princípio do *linkage*. Dessa forma, ambos são transmitidos de maneira simultânea a um mesmo indivíduo.<sup>23</sup>

Consequentemente, estudos recentes mostram que existe uma relação entre o determinante genético para certa patologia e a distribuição de polimorfismos no mesmo gene, tendo como consequência, o desenvolvimento de doenças com patogênese semelhantes.<sup>24,25,26</sup>

Pode-se exemplificar essa associação com as mutações nos genes *CNTNAP2*, *MECP2*,

*RPL10*, que estão associadas com o desenvolvimento da Síndrome de Pitt-Hopkins, Síndrome de Rett e atraso no desenvolvimento mental, respectivamente, enquanto a presença de polimorfismo nos mesmos genes está associada à susceptibilidade ao desenvolvimento de Transtorno Autista.<sup>24,25,26</sup>

Baron-Cohen, Warrier e Chakrabarti (2013) confirmam pesquisas anteriores, que defendem que as pessoas com Síndrome de Asperger são mais propensas a possuir variações específicas no gene *GABRB3*, ao sustentar que este gene também está ligado à quantidade de empatia normalmente mostrada por indivíduos na população em geral.<sup>27</sup>

Os investigadores analisaram as variações de sequência (chamados polimorfismos de nucleotídeo único ou SNPs) no gene conhecido como *GABRB3* em um total de 530 adultos - 118 pessoas diagnosticadas com Síndrome de Asperger e 412 pessoas sem um diagnóstico. A equipe descobriu que certos SNPs em *GABRB3* foram significativamente mais comuns em pessoas com Síndrome de Asperger. Eles descobriram também que as variações genéticas adicionais no mesmo gene foram ligadas a uma ação de empatia chamada Quociente de Empatia (EQ) na população em geral. Assim, eles comprovaram que o gene *GABRB3* possui sim um papel importante no Transtorno Autista e na Síndrome de Asperger ao estar envolvido no funcionamento de um neurotransmissor que

regula a excitação e a inibição da atividade das células nervosas, o que gera esse desenvolvimento cerebral diferenciado desses indivíduos.<sup>27</sup>

Os genes da família *SHANK* e o Glutamato na manifestação e no agravamento dos sintomas do TEA

Os genes da família *SHANK* têm como função auxiliar na formação e no desenvolvimento de neurônios, já que são alguns dos responsáveis pelo processo de sinaptogênese. Desse modo, estudos envolvendo alterações nesses genes têm demonstrado sua relação com déficits cognitivos e intelectuais, além de contribuírem com comportamentos repetitivos e com interação social prejudicada, por interferirem indiretamente na capacidade de transmissão e recaptação de neurotransmissores.<sup>28,29</sup>

O gene *SHANK3*, especificamente, tem grande importância no entendimento de alguns casos identificados dentro do TEA, já que esse é responsável pela codificação da proteína Shank3, que está envolvida com a densidade pós-sináptica e com a interação dos neurotransmissores e outras proteínas receptoras envolvidas no reconhecimento, na captação e na transmissão desses. Isso, especialmente, envolvendo a zona cortico-estrial, relacionada aos comportamentos repetitivos e dificuldades de socialização.<sup>29</sup> A diminuição na recaptação de determinados neurotransmissores, devido à mutação do gene em questão, pode levar a excessos

desses na fenda pós-sináptica, sobretudo, do glutamato. Isso, por sua vez, ocasiona citotoxicidade, levando a efeitos deletérios no sistema nervoso e ocasionando as condições clínicas identificadas em alguns casos graves de Transtorno Autista, como a epilepsia.<sup>28,30</sup>

Diferentemente de outros neurotransmissores, o glutamato sofre quase nenhuma conversão bioquímica no espaço extracelular. Isto ocorre por não haver enzimas capazes de promover sua degradação, o que permite sua interação com seus receptores até que os transportadores excitatórios (EAATs) o removam.<sup>31</sup> Os excessos nas concentrações de glutamato promovem o influxo anormal de cálcio em neurônios, elevando os níveis desse íon acima dos aceitáveis para os mecanismos regulatórios, ativando estruturas intracelulares relacionadas à citotoxicidade. Isso, por sua vez, favorece a morte de células neuronais e, conseqüentemente, o agravamento dos sintomas relacionados ao TEA.<sup>32</sup>

### **TEA e a relação com a Síndrome do X-Frágil**

A Síndrome do X-Frágil é caracterizada pelo tipo mais comum de retardo mental genético que afeta cerca de 1:1000 nascidos, dentre esses indivíduos portadores da síndrome, 0 a 20% apresentam Autismo. A condição refere-se à alteração existente no cromossomo sexual X por meio da repetição de trinucleotídeos (CGG) no gene *FMR-1* (Fragile Mental Retardation1) que se encontra no primeiro éxon na porção 5', o que

desfavorece a expressão desse por haver uma hipermetilação, levando à diminuição considerável da proteína FMRP, essencial para o funcionamento cerebral normal.<sup>33</sup>

Em uma população normal, a repetição da trinca CGG aparece de 6 a 50 vezes. Já em indivíduos portadores não afetados, esse número sobe para 60 a 200 vezes, sendo tal evento denominado como pré-mutação e, em casos nos quais a Síndrome desenvolve-se, as repetições surgem mais de 200 vezes. Sabe-se que tais modificações estão relacionadas à deficiência de ácido fólico ou que as células apresentam alterações no metabolismo das bases nitrogenadas necessárias para a formação do DNA.<sup>33</sup>

Ao considerar os efeitos das alterações, entendem-se, por consequência, os sintomas do TEA em indivíduos portadores da referida Síndrome, já que o gene alterado interfere no desenvolvimento cognitivo e emocional, além de elevar o número de atividades restritivas e repetitivas.

### **Variações cromossômicas associadas ao TEA**

A primeira pesquisa das regiões cromossômicas de todo o genoma envolvidas no TEA relacionou aproximadamente 354 marcadores genéticos, localizados em oito regiões nos cromossomos 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22.<sup>34</sup> Segue um breve comentário sobre os principais cromossomos relacionados ao TEA.

#### **- Cromossomo 7**

A região 7q é a principal associada com o TEA. Devido a isso, as mutações em alguns genes desses *loci* aumentam o risco desse transtorno.<sup>4</sup>

O gene *FOXP2*, localizado na região 7q31.7, é responsável pelo desenvolvimento da linguagem e da fala.<sup>4,35</sup> O gene *MET*, presente na região 7q31.7, coopera com o desenvolvimento do neocórtex e do cerebelo.<sup>36</sup> O gene *EN2*, localizado na região 7q36.3, contribui para o desenvolvimento do mesencéfalo e do cerebelo.<sup>4,37</sup> A glicoproteína codificada pelo gene *RELN*, encontrado na região 7q22, participa do desenvolvimento do córtex cerebral, do cerebelo, do hipocampo e do tronco cerebral.<sup>4,38</sup>

#### **- Cromossomo 15**

De acordo com o Genetics Cooperative Autism, os pesquisadores acreditam que um em cada 5.000 bebês nasce com uma anomalia cromossômica que é resultada de uma duplicação invertida do cromossomo 15. Esta duplicação é chamada cromossomo 15 isodicêntrico e é frequentemente acompanhada de atraso no desenvolvimento e comportamentos autistas. Esses pacientes com distúrbios genéticos possuem o cromossomo 15 isodicêntrico mais vezes do que qualquer outra doença genética. Além disso, a duplicação dos genes no braço longo (q) do cromossomo é cada vez mais associados com o TEA.<sup>39</sup>

A Síndrome do Cromossomo 15 Isodicêntrico resulta da presença de um cromossomo extra

anormal em cada célula. Um cromossomo isodicêntrico contém segmentos de espelho de imagem de material genético e tem dois centrômeros, em vez de um, como em cromossomos normais. Nessa síndrome, o cromossomo isodicêntrico é composto de duas cópias extras de um segmento de material genético do cromossomo. Nesses pacientes, as células têm as habituais duas cópias do cromossomo 15 e duas cópias extras do segmento de material genético no cromossomo isodicêntrico.<sup>40</sup>

O material genético adicional interrompe o curso normal do desenvolvimento. A deficiência intelectual nessa síndrome pode variar de leve a profundo. O discurso é geralmente tardio e, muitas vezes, permanece ausente ou impedido. Dificuldades comportamentais, como hiperatividade, ansiedade e frustração, muitas vezes, estão associados à Síndrome e podem levar a ataques de raiva. Outros comportamentos se assemelham às características do TEA, como repetição das palavras de outros (ecolalia), dificuldade com mudanças na rotina e problemas com interação social.<sup>40,41</sup>

#### **- Cromossomo 16**

A região 16p, no cromossomo 16, está interrelacionada com as mutações *de novo*. Assim, foram encontrados, especificamente, microdeleções (em maior frequência) e microduplicações da região 16p11.2.<sup>42</sup> Essa mutação tem sido vinculada a alterações cognitivas e comportamentais típicas do TEA,

como comportamentos repetitivos, hiperatividade e dificuldades na fala.<sup>43</sup>

#### **A epigenética no TEA**

A Síndrome de Rett, um Transtorno Global do Desenvolvimento, iniciou a possível associação entre a epigenética e o TEA, já que ela possui etiologia relacionada diretamente à regulação epigenética a partir do gene *MECP2*.<sup>44</sup> Os processos epigenéticos acontecem a partir da metilação do DNA ou da modificação de histonas,<sup>45,46</sup> Ao estudar centenas de genes associados ao TEA, percebeu-se a capacidade para duas funções biológicas: plasticidade sináptica ou fatores de ligação à cromatina.<sup>47,48</sup> Pesquisas realizadas em cérebros pós-morte tem tido resultados positivos, a exemplo, da investigação do processo de metilação do gene *SHANK3* e percebeu uma hipermetilação de sequências intragênicas múltiplas no gene *SHANK3*.<sup>49</sup>

Apenas 10-20% dos mecanismos moleculares do TEA são compreendidos.<sup>50</sup> Mesmo assim, novos estudos envolvendo as causas genéticas estão sendo feitos com enfoque em anormalidades cromossômicas, variação do número de cópias, desordens monogênicas, mutações *de novo* e processos epigenéticos (TABELA 1).<sup>51</sup>

|                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>SHANK</i>                                                                 | Alterações nesses genes têm demonstrado sua relação com déficits cognitivos e intelectuais, além de contribuírem com comportamentos repetitivos e interação social prejudicada por interferirem indiretamente na capacidade de transmissão e recaptação de neurotransmissores.                                                          |
| <i>FMR-1</i>                                                                 | Encontra-se no primeiro éxon na porção 5', o que desfavorece a expressão desse por haver uma hipermetilação, levando à diminuição considerável da proteína FMRP, essencial para o funcionamento cerebral adequada. Interfere no desenvolvimento cognitivo e emocional, além de elevar o número de atividades restritivas e repetitivas. |
| <i>FOXP2</i>                                                                 | Presente na região 7q31.7. É responsável pelo desenvolvimento da linguagem e da fala.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>MET</i>                                                                   | Encontra-se na região 7q31.7. Cooperar com o desenvolvimento do neocórtex e do cerebelo.                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>E</i><br><i>N2</i>                                                        | Encontra-se na região 7q36.3. Auxilia no desenvolvimento do mesencéfalo.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>R</i><br><i>ELN</i>                                                       | Encontra-se na região 7q22. Ajuda no desenvolvimento do encéfalo.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Cromo</i><br><i>ssomo</i><br><i>15</i><br><i>isodicê</i><br><i>ntrico</i> | Geralmente, gera atraso no desenvolvimento e comportamentos autistas. A duplicação do braço longo está muito associada ao TEA.                                                                                                                                                                                                          |
| <i>1</i><br><i>6P</i>                                                        | Relacionada às mutações <i>de novo</i> e implica em alterações cognitivas e comportamentais típicas do TEA.                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>M</i><br><i>ECP2</i>                                                      | Associado diretamente com algumas causas de síndrome de Rett.                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Tabela 1** – Súmula dos principais genes relacionados ao TEA. A tabela evidencia os genes que estão mais associados com o desenvolvimento do TEA e aponta os motivos de como essas alterações levam ao distúrbio.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TEA é basicamente clínico.

Os primeiros indícios são pela dificuldade de interação social e de comportamentos repetitivos. Após a suspeita, pode-se progredir com testes genéticos. Entretanto, exames laboratoriais e de imagem, geralmente, não contribuem muito para a descoberta e qualificação do distúrbio.<sup>52</sup> Devido a isso, o diagnóstico ocorre por volta dos 4 anos,<sup>53</sup> sendo que mais de 25% das crianças são diagnosticadas até os 8 anos de idade.<sup>54</sup>

Nessas circunstâncias, muitos países estimulam a realização da Lista de Verificação Modificada para Autismo em Criança (M-CHAT) a fim de possibilitar um diagnóstico precoce. Trata-se de um questionário realizado pelos próprios pais durante os 18 a 30 meses de vida da criança. Possui sensibilidade de 85% e especificidade de 93%.<sup>55,56</sup> Além desse, há também um teste realizado por profissionais da área da saúde que auxiliam no diagnóstico. Este é o Cronograma de Observação Diagnóstica do Autismo (ADOS), que é baseado em uma análise clínica da criança em atividades previamente preparadas de acordo com a sua idade e níveis mental e verbal.<sup>57</sup> Abrange oito práticas que avaliam a comunicação, humor e comportamentos alterados, a interação social e os comportamentos estereotipados ou restritivos, sendo que quanto maior a pontuação do paciente, maior é a gravidade do distúrbio.<sup>58</sup>

## Testes Moleculares

A compreensão dos aspectos genéticos envolvidos em uma doença fornece informações valiosas sobre o risco de recorrência, o prognóstico e as possíveis intervenções terapêuticas. Desta forma, há uma incessante procura por marcadores biológicos para o TEA, afinal, trata-se de um distúrbio complexo e geneticamente heterogêneo, o que sempre dificultou a identificação de sua etiologia em cada paciente em particular.<sup>59,60</sup>

Estima-se que variantes em mais de 400 genes e diversas CNV possam representar um risco moderado a alto de desenvolvimento da doença. Desta maneira, é preconizado que todos os pacientes com TEA sejam submetidos à investigação de cariótipo e estudos citogenéticos, isto é, estudos que identificam anomalias cromossômicas herdadas ou adquiridas, pois se estima que aproximadamente 10% dos pacientes apresentem alguma CNV com significância clínica.<sup>59,60</sup>

A técnica usada com uma maior frequência para pesquisar CNV é o aCGH (do inglês, *array comparative genome hybridization*), que permite detectar a mudança no número de cópias de um determinado gene. Esta se baseia na co-hibridização de amostras de DNA genômico, coradas diferencialmente, provenientes do indivíduo que está a ser testado e de um indivíduo de referência com as microarray, o que permite que seja gerado

um sinal. Os sinais de hibridação são determinados ao longo de todo o genoma dos indivíduos testado e de referência e são comparados esses valores, o que fornece informações acerca do número relativo de cópias de cada sequência.<sup>61</sup>

Devido a uma alta prevalência entre indivíduos com TEA, testes moleculares para a Síndrome do X-Frágil devem ser realizados em todos os pacientes do sexo masculino, independentemente da ausência de manifestações clínicas da Síndrome. Para pacientes do sexo feminino, este exame só é recomendado em caso de deficiência intelectual não diagnosticada com padrão de herança ligada ao X, história familiar de Síndrome do X-Frágil ou falência ovariana prematura. Recomenda-se também que todas as meninas com TEA sejam submetidas à investigação de mutações no gene *MECP2*, responsável pela Síndrome de Rett, pois se estima que 4% das mulheres com TEA e deficiência intelectual grave apresentem mutações deletérias no referido gene.<sup>59</sup>

## TRATAMENTO

O TEA é um transtorno que necessita de uma abordagem multidisciplinar, com a participação não só de neurologistas, psiquiatras, psicólogos, fonodólogos, geneticistas, pedagogos e educadores especializados, bem como com a dos familiares e amigos próximos. Assim, a maior parte do tratamento oferecido ao paciente é

com base social, por meio de contribuições educacionais, comunicativas e escolares. Já os tratamentos medicamentosos existentes são apenas sintomatológicos, de modo a contribuírem para com o controle comportamental. O haloperidol, fármaco mais administrado, auxilia na diminuição dos comportamentos estereotipados e automutilantes, da agressividade e da hiperatividade, embora possa apresentar efeitos colaterais extrapiramidais, como acatisia, hipercinesia tardia e distonias. A risperidona também é usada para a diminuição da agressividade, da irritabilidade e das estereotipias e é benéfica por gerar menos efeitos adversos. Os antidepressivos tricíclicos (imipramina e clomipramina) são utilizados para quadros obsessivo-compulsivos, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e paroxetina) para estereotipias e obsessões e a clonidina para hiperatividade, impulsividade e agressividade.<sup>62</sup>

Além disso, a busca por marcadores biológicos torna possível uma oferta de tratamento e conduta mais apropriados, embora seja em uma minoria dos casos de TEA. São possíveis somente nos casos de tumores provocados por distúrbios metabólicos ou síndromes monogênicas relacionadas ao TEA. Como exemplo, pode-se citar a Síndrome do Tumor Hamartoma, a

neurofibromatose tipo 1 e a Síndrome da Esclerose Tuberosa.<sup>59</sup>

Todavia, o mais importante é ressaltar a necessidade do diálogo dos profissionais de saúde com os pais do paciente a partir do momento do diagnóstico.<sup>60</sup> Assim, o aconselhamento genético, a orientação nas decisões, a ajuda na proporção de qualidade de vida e o auxílio no crescimento e no desenvolvimento da criança são fatores contribuintes essenciais para o bom prognóstico de TEA.

## CONCLUSÃO

O TEA é originado de alterações genéticas e ambientais que resultam em variações fundamentais no processo de socialização, levando a uma série de impactos no desenvolvimento de atividades, adaptações, imaginações, comportamentos, interesses e comunicações. Devido a isso, a dedicação científica pela patologia tem se tornado cada vez maior, o que tornou possível o entendimento mais aprofundado acerca da gênese, do diagnóstico, do prognóstico e do tratamento do transtorno. Dessa forma, todo esse trabalho integrado tem possibilitado uma maior qualidade de vida não só para os pacientes com TEA, mas também para todos ao seu redor. Entretanto, ainda há muitos conhecimentos a serem esclarecidos, tanto sobre assuntos genéticos, quanto clínicos. Por isso, estima-se a intensificação dessas pesquisas, mas também sempre em associação

com o trabalho social de inclusão desses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Fernandez BA, Scherer SW. Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(4):353-371.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Dsm-4) - TR. 4<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda, 2002.
3. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med.* 1995;25(1):63-78
4. Gupta AR., State MW. Autismo : genética Autism : genetics. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; 28(supl I): s29-38.
5. Jr FBA, Kuczynsk E, Gabriel MR, Rocca CC. Escala de avaliação de traços autísticos (ata). *Arq Neuropsiquiatr.* 1999; 57(1), p. 23-29.
6. Costa MIF, Nunesmaia HGS. Diagnóstico Genético E Clínico Do Autismo Infantil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56(1), p. 24-31.
7. Sandin S; Lichtenstein P; Kuja-Halkola R; Hultman C; Larsson H; Reichenberg A. The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *JAMA.* 2017;318(12):1182-1184.
8. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21(5): 693-700.
9. Albores-Gallo L, Hernández-Guzmán L, Díaz-Pichardo JA, Cortes-Hernández B. Dificultades en la evaluación y diagnóstico del autismo: Una discusión. *Salud Ment.* 2008; 31(1): 37-44.
10. Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, et al. Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res.* 2014; 54: 100-108.
11. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk. *Nature.* 2013; 488(7412): 471-475.
12. Jorde LB, Hasstedt SJ, Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, et al. Complex segregation analysis of autism. *Am J Hum Genet.* 1991; 49(5): 932-938.
13. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. *Pediatr.* 2011; 128(3): e488-e495
14. Liu J, Nyholt DR, Magnussen P, Parano

- E, Pavone P, Geschwind D, et al. A Genomewide Screen for Autism Susceptibility Loci. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(2): 327–340.
15. Shao Y, Wolpert CM, Raiford KL, Menold MM, Donnelly SL, Ravan SA, et al. Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorder. *Am J Med Genet.* 2002; 114(1): 99–105.
16. Klin A. Autismo e Síndrome de Asperger: uma visão geral. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; 28(supl I): s3–11.
17. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *J Neurol.* 2002; 59(2): 184–192.
18. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *J Neurol.* 2001; 57(2): 245–254.
19. Brook SL, Bowler DM. Autism by other name? Semantic and pragmatic impairments in children. *J Autism Dev Disord.* 1992; 22(1): 61–81.
20. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord.* 1979; 9(1): 11–29.
21. Roballo S, Silva MV. O outro lado da síndrome de asperger [Dissertação] [Internet]. Brasília: Universidade Católica de Brasília; 2003. [Acesso em 2018 set 05]. Disponível em: <http://www.ucb.br/sites/100/165/ProjetosdePesquisa/Projeto4.pdf>
22. Steiner CE, Guerreiro MM, Marques-de-Faria AP. Genetic and Neurological Evaluation in a Sample of Individuals with Pervasive Developmental Disorders. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61(2-A): 176–180
23. Mckusick VA, A Hamosh. AUTISM: AUTISTIC DISORDER [internet]. Estados Unidos; [Acesso em: 20 dez. 2018]. Disponível em: <http://omim.org/entry/209850?search=autism&highlight=autism%20autistic>.
24. Mckusick VA, A Hamosh. RIBOSOMAL PROTEIN L10; RPL10 [internet]. Estados Unidos; [Acesso em: 20 dez. 2018]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/312173>
25. Mckusick VA, A Hamosh. METHYL-CpG-BINDING PROTEIN 2; MECP2 [internet]. Estados Unidos; [Acesso em: 20 dez. 2018]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/300005>
26. Sherman PM, Kniffin CL. CONTACTIN-ASSOCIATED PROTEIN-LIKE 2; CNTNAP2: CONTACTIN-ASSOCIATED PROTEIN 2; CASPR2 NEUREXIN IV, DROSOPHILA, HOMOLOG OF; NRXN4 [internet]. Estados Unidos; [Acesso em: 20 dez. 2018]. Disponível em:

<https://www.omim.org/entry/604569>

27. Baron-Cohen S, Warrier V, Chakrabarti B. Genetic variation in *GABRB3* is associated with Asperger syndrome multiple endophenotypes relevant to autism. *J Mol Autism*. 2013; 4(48): 1-11.
28. García-Peñas JJ, Domínguez-Carral J, Pereira-Bezanilla E. Alteraciones de la sinaptogénesis em el autismo: Implicaciones etiopatogénicas y terapêuticas. *Rev Neurol*. 2012; 54(sup11): S41-S50.
29. Peça J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, et al. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and strial dysfunction. *Nature*. 2011; 472(7344): 437-442.
30. Tavares RG. Modulação do sistema glutamatérgico: estudo dos efeitos do ácido quinolínico e dos derivados de guanina (Tese). Porto Alegre: UFRGS, 2005. 103 p
31. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001; 65(1): 1-105.
32. Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *J Mol Med*. 2000; 78(1): 3-13.
33. Oliveira AB, Giunco CT, Carvalho AB, Salles F, Conte ACF. Investigação molecular por PCR da Síndrome do Cromossomo X-Frágil em homens com transtornos invasivos do desenvolvimento. *Arq Ciênc Saúde*. 2004; 11(1): 25-28.
34. Carnevalheira G, Vergani N, Brunoni D. Genética do autismo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004; 26(4): 270-272.
35. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Pietila J, Goedken RJ, Folstein SE, et al. Evaluation of FOXP2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet*. 2002; 114(5): 566-569.
36. Campbell DB, Sutcliffe JS, Ebert PJ, Milner R, Bravaccio C, Trillo S, et al. A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(45): 16834-16839.
37. Benayed R, Gharani N, Rossman I, Mancuso V, Lazar G, Kamdar S, Bruse SE, et al. Support for the homeobox transcription factor gene ENGRAILED 2 as an autism spectrum disorder susceptibility locus. *Am J Hum Genet*. 2005; 77(5): 851-868.
38. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A, Smith CL, Faraone SV, Wilcox M, et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 134B(1): 60-66.
39. Wang NJ, Parokony AS, Thatcher KN, Driscoll J, Malone BM, Dorrani N, et al. Multiple forms of atypical rearrangements generating supernumerary derivative chromosome 15. *BMC Genet*. 2008; 9:2.
40. Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15)

- syndrome (Tetrasomy 15q). Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:30.
41. Battaglia A, Parrini B, Tancredi R. The behavioral phenotype of the idic(15) syndrome. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2010; 154C: 448–455.
  42. Rosenfeld JA, Coppinger J, Beijani BA, Girirajan S, Eichler EE, Shaffer LG, et al. Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications. J Neurodev Disord. 2010; 2(1): 26–38.
  43. Horev G, Ellegood J, Lerch JP, Son YEE, Muthuswamy L, Vogel H, et al. Dosage-dependent phenotypes in models of 16p11.2 lesions found in autism. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(41): 17076–17081.
  44. Nardone S, Sams DS, Reuveni E, Getselter D, Oron O, Karpuj M, et al. DNA methylation analysis of the autistic brain reveals multiple dysregulated biological pathways. Transl Psychiatry. 2014; 4:e433.
  45. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. Science. 2001; 293(5532): 1068-1070.
  46. Goldberg DA, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: A Landscape Takes Shape. Cell. 2007; 128(4): 635-638.
  47. Lasalle JM. Autism genes keep turning up chromatin. OA Autism. 2013; 1(2): 14.
  48. Rubeis SD, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional, and chromatin genes disrupted in autism. Nature. 2014; 515(7526): 209-215.
  49. Zhu L, Xang X, Li XL, Towers A, Cao X, Wang P, et al. Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from individuals with autism spectrum disorders. Hum. Mol. Genet. 2014; 23(6): 1563–1578.
  50. Wisiowiecka-Kowalnik B, Kastory-Bronowska M, Bartnik M, Derwińska K, Dymczak-Domini W, Szumbarska D, et al. Application of custom-designed oligonucleotide array CGH in 145 patients with autistic spectrum disorders. Eur J Hum Genet. 2013; 21(6): 620-625.
  51. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. Curr Opin Genet Dev. 2012; 22(3): 229-237.
  52. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-Based Comprehensive Treatments for Early Autism. J Clin Child Adolesc Psychol. 2010; 37(1): 8-38.
  53. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ. 2018; 67(6): 1-23.

54. Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, Newschaffer C, Mandell DS, Wiggins L, et al. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 48(5): 474-483.
55. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001; 31(2): 131-144.
56. Johnson CP, Myers SM. Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatr*. 2007; 120(5): 1183–1215.
57. Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS Scores for a Measure of Severity in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009; 39(5): 693–705.
58. ALMEIDA, MSR. Principais Instrumentos Diagnósticos Para Avaliar Crianças com Autismo – TEA. [Acesso em: 10 dez. 2018]. Disponível em: <http://www.institutoinclusaobrasil.com.br/instrumentos-diagnosticos-para-avaliar-o-autismo-tea/>.
59. Griesi-Oliveira K, Sertié AL. Transtornos do espectro Autista: Um guia atualizado para aconselhamento genético. Einstein (São Paulo). 2017; 15(2): 233–238.
60. Rego SWSE. Autismo: Fisiopatologia e biomarcadores. Covilhã. Dissertação [Mestrado em Medicina] – Universidade da Beira Interior; 2012.
61. Coelho, JIN. Genética molecular das Perturbações do Espectro do Autismo: Análise de variantes estruturais. Lisboa. Dissertação [Mestrado em Biologia Humana e Ambiente] – Universidade de Lisboa; 2012.
62. Zampiroli WC, Souza VMP. Autismo infantil. Uma breve discussão sobre a clínica e o tratamento. *Pediatr Mod*. 2012; 48(4): 126-130.