Residência Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 20/05/2020
Data de Aprovação: 07/06/2021

ARTIGO ORIGINAL

Investigação citogenética e molecular de casos de autismo atendidos em um ambulatório universitário no sul do Brasil

Cytogenetic and molecular investigation of autism cases attended at a university outpatient in south Brazil

Jaime Lin[1,2], Fernanda Coan Antunes[1], Lalucha Mazzucchetti[1], Maiara de Aguiar da-Costa[2], Cinara Ludvig Gonçalves[2]

Palavras-chave:
Transtorno do Espectro Autista, Testes Genéticos, Criança.

Resumo

Introdução: O termo autismo sindrômico é utilizado para se referir aos casos de transtorno do espectro autista (TEA) que possuem uma causa definida. Um método de investigação complementar para a determinação etiológica do TEA é a investigação neurogenética, sendo que o autismo pode ter comportamento hereditário em até 90% dos casos. **Objetivo:** Esse artigo teve como objetivo avaliar a ocorrência de autismo sindrômico e as características genéticas envolvidas em pacientes com TEA. **Métodos:** Um estudo observacional, transversal e retrospectivo foi realizado a partir de dados coletados no prontuário de 135 crianças entre 2 e 15 anos, que realizaram investigação genética e que foram diagnosticadas com TEA pelo Ambulatório Materno Infantil da UNISUL em Tubarão, SC, Brasil. **Resultados:** De acordo com os resultados dos exames genéticos, 20% dos pacientes que realizaram algum tipo de investigação genética tiveram alteração e foram incluídos no grupo de autistas atípicos. Entre os pacientes que realizaram o exame de CGH Array, 70,97% tiveram alguma alteração genética encontrada, entre os que realizaram cariótipo 5,26% tiveram alterações, seguidos de 2,31% de alterações nos pacientes que fizeram o PCR para X frágil. Verificou-se que a presença de dismorfismo e a microcefalia tiveram significância estatística na probabilidade de alteração na investigação genética. **Conclusão:** Na avaliação etiológica do transtorno do espectro autista é importante a realização do teste genético. O cariótipo, o PCR para X frágil e o CGH Array detectaram a etiologia em 20% das crianças estudadas. Em pacientes com algum dismorfismo os testes parecem ser mais sensíveis

Keywords:
Autism Spectrum Disorder, Genetic Testing, Child.

Abstract

Introduction: The term syndromic autism is used to refer to cases of autism spectrum disorder (ASD) that have a defined cause. A complementary investigation method for the etiological determination of ASD is neurogenetic investigation, and autism can have a hereditary behavior in up to 90% of cases. **Objective:** The purpose of this article was to evaluate the occurrence of syndromic autism and the genetic characteristics involved in patients with ASD. **Methods:** An observational, cross-sectional and retrospective study was carried out using data collected from the medical records of 135 children, aged between 2 and 15, who underwent genetic investigation and were diagnosed with ASD by the UNISUL Maternal and Child Ambulatory in Tubarão, Santa Catarina Brazil. **Results:** According to the results of the genetic tests, 20% of the patients who underwent some type of genetic investigation changed and were included in the group of atypical autists. Among the patients who underwent the CGH Array exam 70.97% had some genetic alteration found, among those who underwent the karyotype 5.26% had changes, followed by 2.31% of the changes in the patients who underwent Fragile X DNA test. It was found that the presence of dysmorphism and microcephaly had statistical significance in the probability of alteration in the investigation. **Conclusion:** In the etiological assessment of autism spectrum disorder is important to carry out the genetic test. The karyotype, Fragile X DNA test and CGH Array detected the etiology in 20% of the children studied. In patients with some dysmorphism, the tests appear to be more sensitive.

[1] Universidade do Sul de Santa Catarina, Curso de Medicina - Ambulatório Materno Infantil - Tubarão - Santa Catarina - Brasil.
[2] Universidade do Extremo Sul Catarinense, Laboratório de Pesquisa em Autismo e Desenvolvimento - Criciúma - Santa Catarina - Brasil.

Endereço para correspondência:
Fernanda Coan Antunes.
Universidade do sul de santa Catarina. Av. José Acácio Moreira, 787 - Dehon, Tubarão - SC, 88704-900. E-mail: fernandacoan@hotmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2023.v13n1-638

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno evolutivo-comportamental caracterizado por comprometimento persistente na interação e reciprocidade social, aliado à presença de padrão restrito, repetitivo e estereotipado de comportamentos, interesses ou atividades[1,2].

Segundo dados epidemiológicos, houve uma elevação nas taxas de prevalência do TEA ao longo dos anos. Se na década de 1970 falava-se em um caso para cada 5000 crianças, em 2004 a prevalência era de um caso em 125, aumentando para um caso em 110 em 2006, um caso em 88 em 2008, um caso em 68 no ano de 2012 e um caso a cada 59 em 2014[3]. Finalmente, no ano de 2020, em seu último levantamento, com dados referentes de 2016, o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, encontrou uma prevalência de um caso para cada 54 crianças nos Estados Unidos, com uma relação de 4 indivíduos do sexo masculino afetados para cada caso feminino[4].

Dentre os fatores etiológicos, a predisposição genética, características clínicas pré-natais, fatores obstétricos, bem como diversos fatores ambientais, já foram implicados como possíveis causas do autismo. Apesar dos avanços científicos, os mecanismos fisiopatológicos precisos ainda permanecem desconhecidos, não existindo até o momento nenhuma causa definida, nenhum meio preventivo ou tratamento curativo[3].

Devido a essa enorme heterogeneidade clínica, presença de múltiplos sinais e sintomas e comorbidades associadas, o TEA pode ser considerado uma síndrome e não uma doença em si, podendo apresentar múltiplas etiologias. O termo autismo sindrômico ou autismo secundário é utilizado, então, para se referir aos casos de TEA que possuem uma causa definida, em oposição ao autismo idiopático, cuja causa ainda permanece desconhecida[5].

Sob esse aspecto, um método de investigação complementar que tem se sobressaído para a determinação etiológica do TEA é a investigação neurogenética.

Do ponto de vista neurogenético, estima-se que o TEA possa ter influência hereditária em cerca de 50 a 90% dos casos, o que demonstra a importância dos fatores genéticos na patogênese da doença[6]. Estudos familiares e em gêmeos evidenciam a etiologia genética do autismo, mostrando um risco aumentado de recorrência da condição de aproximadamente 3 a 8% em famílias com uma criança autista e concordância para o diagnóstico de autismo em gêmeos monozigóticos de pelo menos 60% se forem usados critérios estritos para autismo, de 71% para o espectro autista e de até 92% quando se considera um quadro mais amplo de distúrbios de linguagem/socialização[7].

Dessa forma, acredita-se que a caracterização clínica e genética dos pacientes com TEA seja de grande importância para a se obter um melhor planejamento terapêutico, oferecer a possibilidade de um aconselhamento genético aos familiares dos pacientes e também para o melhor entendimento fisiopatológico e etiológico do transtorno. Através desse estudo buscou-se avaliar a ocorrência de autismo sindrômico e suas alterações genéticas por meio da revisão de dados de prontuário médico, de pacientes com TEA atendidos no Ambulatório de Investigação Neurogenética do Materno-Infantil da Universidade do Sul de Santa Catarina.

MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional, transversal e retrospectivo por meio da análise de prontuários médicos, com pacientes pediátricos na faixa etária de 2 a 15 anos, atendidos no Ambulatório de Investigação Neurogenética do Ambulatório Materno Infantil (AMI) da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), localizado no município de Tubarão, SC.

O presente trabalho, através de revisão de dados de prontuários, usou informações referentes a antecedentes familiares, gestacionais e clínicos de cada paciente, além de dados de exames de investigação genética, como cariótipo, pesquisa para o gene do X-frágil e hibridização genômica comparativa (CGH Array). A amostra foi do tipo censo, com pacientes selecionados através dos prontuários do Ambulatório de Investigação Neurogenética do AMI, o qual resultou um total de 135 crianças que preenchiam os critérios de inclusão.

Foram incluídos os prontuários de pacientes que preencheram critérios diagnósticos para TEA, de 2 a 15 anos de idade, de ambos os sexos, que realizaram algum exame de investigação genética complementar. Como critério de exclusão se enquadrariam os prontuários nos quais não se conseguiu comprovar a confiabilidade dos dados ou aqueles que não continham informações suficientes para atender os objetivos do estudo. Nenhum prontuário preencheu essas características.

O diagnóstico de TEA de cada paciente incluído no ambulatório foi realizado por médicos neuropediatras e se baseia nos critérios diagnósticos do DSM-5. Quanto à gravidade do autismo, a classificação foi realizada com emprego da escala *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) em sua versão traduzida e validada para o português.

As variáveis deste estudo incluíram idade, sexo, presença de microcefalia, macrocrania, dismorfismo, idade dos pais ao conceberem, realização de tratamento para infertilidade ou fertilização *in vitro*, antecedentes familiares de atraso de fala, deficiência intelectual, transtorno psiquiátrico, transtorno do espectro autista, transtorno de humor bipolar e esquizofrenia, consumo de álcool, tabaco ou entorpecentes durante a gestação, uso de medicamentos em geral, antidepressivos e anticonvulsivantes gestacionais, ocorrência de infecção gestacional. Foram coletados também os resultados de exames de investigação complementar, sendo eles, ressonância magnética de crânio, cariótipo, hibridização genômica comparativa por Microarray (CGH Array) e reação de cadeia de polimerase (PCR) para X frágil.

Os exames genéticos foram avaliados de duas formas. Inicialmente quanto à presença ou ausência de alterações e, posteriormente, de forma qualitativa politômica na descrição de seus achados.

O programa Excel foi empregado para elaboração do banco de dados e o *software* Stata 16.0 para análise dos dados. Na descrição dos dados foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão, para variáveis quantitativas e porcentagens para variáveis qualitativas. A existência de associação entre a presença do desfecho de interesse segundo as demais variáveis de exposição foi avaliada por meio do teste de Qui-quadrado. Para a comparação dos valores médios relacionados à variável de desfecho primário com as demais variáveis de exposição, foi utilizado o teste *T de Student*. O nível de significância usado na pesquisa foi de 5% (p<0,05). A normalidade foi identificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

RESULTADOS

Foram coletadas as informações de 135 crianças com diagnóstico de TEA e que realizaram algum exame genético, atendidas no Ambulatório de Investigação Neurogenética pertencente ao AMI da UNISUL, *campus* Tubarão. Os resultados mostraram predomínio de diagnósticos no sexo masculino (91,85%) em relação ao sexo feminino (8,15%) seguindo a tendência de prevalência masculina da doença.

Com relação à idade da primeira consulta, a mediana encontrada (p50%) foi de 6 anos, tendo variado entre 2 e 15 anos de idade. O valor de P25=3 anos e de P75=9 anos.

Em relação à história concepcional dos pacientes, o tratamento para infertilidade foi realizado por 5,19% das mães, sendo que, dessas, 2,96% realizaram fertilização *in vitro*.

Quanto à história familiar de antecedentes clínicos, o presente estudo verificou o percentual de ocorrência de antecedentes de transtornos neuropsiquiátricos entre os familiares dos pacientes estudados. Observou-se o predomínio de transtorno psiquiátrico familiar, com 70 casos (51,85%). A história familiar de atraso no desenvolvimento da fala também foi um achado significativo entre os dados revisados. Entre as 135 crianças avaliadas, 66 prontuários reportavam história familiar de atraso na fala, totalizando o percentual de 48,89%. A deficiência intelectual estava presente em 64 casos (47,41%) e o transtorno do espectro autista em 42 casos (31,11%). Os transtornos familiares de menor representatividade foram transtorno de humor bipolar, 28 casos (20,74%), e esquizofrenia familiar, 21 casos (15,56%).

Um dos critérios do estudo foi a seleção de prontuários de pacientes que haviam realizado alguma avaliação genética por meio de exames complementares. Os exames realizados foram: cariótipo, PCR para X frágil e CGH Array. O exame genético que se demonstrou com mais alterações foi o CGH Array, com 70,97% (n=22) dos exames alterados, seguido do cariótipo com um percentual bastante inferior 5,26% (n=7) e do PCR para X frágil 2,31% (n=3).

Posteriormente, foram selecionados todos os prontuários de pacientes com TEA que tiveram alterações nos exames de investigação genética: cariótipo, PCR para X frágil ou no CGH Array, foram excluídos do grupo pacientes que tiveram alterações genéticas consideradas normais na população geral. Dessa forma, conseguiu-se definir um grupo de autistas considerados atípicos, ou seja, aqueles que podem ser considerados com autismo de etiologia geneticamente determinada. De acordo com os resultados dos exames genéticos, 20% dos pacientes que realizaram algum tipo de investigação genética foram incluídos no grupo de autistas atípicos, conforme demonstra a Tabela 1.

Tabela 1. Frequência de pacientes com algum exame genético alterado. Ambulatório Materno Infantil/Universidade do Sul de Santa Catarina – Tubarão, 2020.

Resultado dos exames genéticos	**n (%)**
Sem alterações	108 (80,00%)
Com alterações	27 (20,00%)
Total	**135 (100%)**

A partir do grupo formado por pacientes com TEA geneticamente determinado, foram cruzados dados clínicos com o objetivo de se verificar se comparando os grupos com exames genéticos normais e anormais, seria possível verificar a existência de um padrão clínico.

Os dados de tratamento para infertilidade, fertilização *in vitro*, deficiência intelectual na família, transtorno psiquiátrico familiar, transtorno de humor bipolar familiar, transtorno do espetro autista familiar, atraso na fala, uso de álcool, tabagismo, medicamentos, antidepressivos, anticonvulsivantes e infecção gestacional não apresentaram associação significativa quando se comparou grupos de pacientes com autismo geneticamente determinado *versus* exames normais.

Quanto a alterações fenotípicas, algumas crianças foram classificadas no prontuário neuropediátrico como tendo algum tipo de dismorfismo, macrocrania ou microcefalia. O estudo verificou que 19,26% dos pacientes (n=26) possuíam algum dismorfismo, seguido de macrocrania, com 23,70% (n=32), e microcefalia, com 5,19% (n=7). Esses dados foram cruzados comparando os grupos com exames genéticos normais e anormais. O dismorfismo e a microcefalia tiveram significância estatística e estão representados na Tabela 2.

Tabela 2. Associação entre exame genético alterado com dismorfismo e microcefalia. Ambulatório Materno Infantil/Universidade do Sul de Santa Catarina – Tubarão, 2020.

	Exame genético	
	Sem alterações	Com alterações
Dismorfismo		
Sim	14 (53,85%)	12 (46,15%)
Não	94 (86,24%)	15 (13,76%)
Microcefalia		
Sim	3 (42,86%)	4 (57,14%)
Não	105 (82,03%)	23 (17,97%)

Dismorfismo *p*=0,000
Microcefalia *p*=0,012

A Tabela 2 demonstra que 46,15% (n=12) dos pacientes com dismorfismo apresentaram alguma alteração em testes genéticos, a taxa dos pacientes sem dismorfismo que tiveram alguma alteração foi 13,76% (n=15). O teste Qui-quadrado de Pearson foi aplicado com valor de *p*=0,000, demonstrando a maior tendência de se detectar autismo genético em pacientes dismórficos. De forma semelhante, entre os pacientes com microcefalia, 57,14% (n=4) tiveram algum teste de investigação genética alterado, comparado a 17,97% (n=23) dos pacientes sem microcefalia que tiveram alguma alteração, o valor de *p* encontrado foi de *p*=0,012.

Após a avaliação quanto à presença ou ausência de alterações nos exames genéticos, foi aferida a descrição de seus achados. A Tabela 3 demonstra os resultados encontrados no exame de CGH Array.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, foi encontrada uma elevada predominância masculina na amostra, dados estes que corroboram outros estudos publicados. Assim como outros transtornos do neurocomportamento com causas multifatoriais, o TEA apresenta uma predominância tipicamente masculina, com uma relação que varia de 4 a 11 casos masculinos para cada caso feminino[8].

Esta prevalência, com predomínio masculino para o TEA, pode representar uma diferença na apresentação clínica do autismo, levando a um viés de encaminhamento. De acordo com Mandy et al.[9], indivíduos masculinos com TEA geralmente apresentam uma maior frequência de comportamentos externalizantes que as meninas, como hiperatividade e comportamento agressivo, enquanto as pacientes femininas tendem a apresentar uma maior frequência de sintomas internalizantes como depressão e isolamento social.

Excetuando-se o viés decorrente do processo de encaminhamento, estudos genéticos parecem demonstrar que indivíduos do sexo feminino apresentam um limiar genético

Tabela 3. Descrição dos achados genéticos encontrados nos pacientes com exames de CGH Array alterado. Ambulatório Materno Infantil/ Universidade do Sul de Santa Catarina – Tubarão, 2020.

Alterações genéticas encontradas no exame CGH Array
Região LOH (região de perda em heterozigose) no cromossomo 4 região q13.3q21.22
Microduplicação de 10.949 ou 10.9 Mb no cromossomo 3 região p25.3-p26.3, posição linear 61,891-11,011,240
Ganho de material genético no cromossomo 7 na região p21.3-p22.3 (síndrome do cromossomo 7p21.3-p22.3)
Perda de material genético com microdeleção importante no cromossomo 22 (q13.31-13.33) (síndrome de Phelan-Mcdermid)
Ganho de material genético no cromossomo 7 braço curto do cromossomo 7 na região 7p22.1
Microduplicação do cromossomo 16 região q24.1 com 237 Kpb
Microduplicação de 433kb no cromossomo 15 região q13.3 envolvendo parcialmente o gene CHRNA7
Microduplicação de 2.668kbp no cromossomo 15 região q24.1-q24.2
CNV patogênica identificada na região 5q14.3 (síndrome da haploinsuficiência por MEF2C de herança autossômica dominante). Adicionalmente, uma CNV de significado incerto identificada na região 4q28.3
Microdeleção de 573kbp no cromossomo 1 região q21.1; Identificada região de LOH no cromossomo 8 região q13.3-q22.1
Microdeleção de 2.882kbp no cromossomo 22 na região q11.21, caracterizando síndrome da deleção 22q11.2 (síndrome de DiGeorge)
Microdeleção importante no cromossomo 15 região q11.2-q13.1 (síndrome de Prader-Willi ou Angelmann)
Deleção terminal do braço longo do cromossomo 12 [arr 12q24.31-q24.33]
Microduplicação no cromossomo 17, região p13.3 [arr 17p13.3]
Deleção terminal do braço curto do cromossomo 9 afetando a banda p24.3. Duplicação intersticial do braço curto do cromossomo 9 afetando bandas p24.3-p13.1
Perda de 244Kb da banda cromossômica 2p14.3 (VOUS - Variante de significado clínico incerto)
Perda de 113kbp no cromossomo 3 região q26.33 (microdeleção 3q26.33)
Identificação de microdeleção de 79 kbp no cromossomo 7 região q31.33 gene GRM8 que codifica a proteína MGLUR8
Detectada perda de 1 cópia de 312 kb no braço longo do cromossomo X incluindo os genes SPRY3 e VAMP7
Ganho de 156kbp no cromossomo 1 - ganho de 662kbp no cromossomo 7 e ganho de 302kbp no cromossomo 16 região p11.2
Microduplicação 312kbp 11q23.3
Microdeleção do gene AUTS2 no cromossomo 7q11.2 e microdeleção no gene OTOGL no cromossomo 12q21.31

maior, ou seja, genes exclusivamente femininos parecem oferecer um fator protetor para o autismo[10].

Em nosso estudo, verificamos ainda que a idade da primeira consulta variou de dois a 15 anos de idade, com uma mediana de 6 anos. Um dos pilares fundamentais no manejo clínico do TEA é o diagnóstico precoce. Infelizmente, os dados encontrados parecem corroborar uma realidade tipicamente brasileira, em que, apesar dos sintomas aparecerem em geral antes dos 3 anos, a média de idade do diagnóstico encontra-se entre 6 e 8 anos de idade[11].

Esse atraso no diagnóstico acarreta em uma maior morbidade e impede a instituição da intervenção precoce, um conjunto de modalidades terapêuticas interdisciplinares que visam aumentar o potencial do desenvolvimento social e de comunicação da criança, proteger o funcionamento intelectual reduzindo danos, melhorar a qualidade de vida e dirigir competências para sua futura autonomia[12].

Em relação aos fatores de risco pré-concepcionais, verificamos em nossa amostra que cerca de 5% dos casos foram gerados após tratamento para infertilidade e cerca de 3% após fertilização *in vitro*. De acordo com metanálise realizada por Liu et al.[13], o uso de tecnologia de reprodução assistida (definida como o uso de qualquer tecnologia ou medicação com o intuito de se atingir a gravidez) está associada a um risco maior de desenvolvimento de autismo na prole gerada.

Os dados deste estudo estão ainda, de acordo com o estudo publicado por Sandin et al.[14], que após avaliar mais 6.5 mil crianças nascidas na Suécia entre 1982 e 2007 através de fertilização *in vitro* verificaram que 103 (1,5%) apresentaram autismo. Essa elevada prevalência de autismo, associada à tecnologia de reprodução assistida, parece estar relacionada a fatores epigenéticos induzidos pela exposição a elevadas doses de hormônios, preparação, manipulação e congelamento de gametas e embriões[14].

Nos prontuários avaliados, foi verificada ainda relação entre o TEA e história familiar de transtornos neuropsiquiátricos como condições psiquiátricas em geral, deficiência intelectual, autismo, transtorno do humor bipolar e esquizofrenia. Em estudo de coorte populacional realizado por Xie *et al*.[15] avaliando mais de 55 mil casos de TEA verificou-se que a presença de um parente de primeiro grau com deficiência intelectual, depressão, ansiedade, transtorno do humor bipolar ou esquizofrenia elevava em até 9 vezes o risco de TEA. Observou-se, ainda, que essa influência poderia se estender até parentes de quarto grau.

Finalmente, considerando os demais aspectos clínicos gestacionais, verificamos nos prontuários avaliados que infecção gestacional esteve presente em quase 26% dos casos, uso de antidepressivos em 7%, tabaco 6%, álcool em 4% e anticonvulsivantes em 2%. Em algum momento, todos esses fatores como infecção gestacional, uso de antidepressivos durante a gestação[16], cigarro, álcool e anticonvulsivantes[17] já foram implicados como fatores de risco para o TEA.

De acordo com os resultados dos exames genéticos encontrados no presente estudo, 20% dos pacientes que realizaram algum tipo de investigação genética apresentavam alguma alteração, sendo incluídos no grupo de autistas atípicos. Esses dados se assemelham a outros estudos que estimam que o autismo associado a alterações genéticas como variações cromossômica, variantes específicas do número de cópias e condições monogênicas esteja entre 15 e 25% dos casos[18].

O exame genético que se demonstrou maior detecção de alguma alteração genética foi o CGH Array. Esse teste oferece sensibilidade significativa para a identificação de anormalidades cromossômicas submicroscópicas e é uma das técnicas mais utilizadas na prática diária[19]. Dos 31 paciente que realizaram o teste nesse estudo, 22 apresentaram algum tipo de alteração, seja ela já descrita na literatura como relacionada ao TEA ou não.

Comparativamente, a maior parte dos estudos avaliando o uso de técnicas de Microarray na investigação etiológica de pacientes com TEA encontrou menor porcentagem de alterações, de cerca de 10%[20]. É possível que essa diferença reflita o perfil do ambulatório universitário estudado. Por se tratar de um ambulatório público, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) as dificuldades financeiras dos pacientes constituem uma barreira para a realização de exames complementares. Outro fator parece ser a disponibilidade de uma médica geneticista para orientar a realização dos exames. Assim, ambos os fatos corroboram para uma indicação muito mais racional dos exames.

Em relação aos demais estudos genéticos, Çöp et al.[21], investigando uma população de 96 crianças com TEA, verificaram alterações em 9,7% dos exames de cariótipo e 1,5% dos exames de PCR para síndrome do X frágil. Nossos dados mostraram resultados aproximados, com 5,3% de alterações nos exames de cariótipo e 2,3% nas pesquisas para detecção da síndrome do X frágil.

O atual estudo demonstrou uma maior tendência de se detectar autismo genético em pacientes dismórficos, com valor de p=0,000. Ao todo, 46,15% dos pacientes com dismorfismo apresentaram alguma alteração em testes genéticos em comparação com 13,76% dos pacientes sem dismorfismo. Um estudo de 2011 apresentou resultados concordantes. Nele, a aparência dismórfica e o QI mais baixo foram considerados fatores diretamente relacionados a alterações nos testes genéticos[22].

De forma semelhante, os pacientes com microcefalia também demonstraram maior tendência à detecção de alterações nos exames genéticos. Um total de 57,14% dos pacientes microcefálicos tiveram algum teste de investigação genética alterado, comparado a 17,97% dos pacientes sem microcefalia, o valor de p encontrado foi de p=0,012. Foram encontradas na literatura alterações genéticas que predispõem ao autismo e alteram o fenótipo causando microcefalia. A variação no número de cópias em Del1q21.1,

Del2q23.1, Dup16p11.2 e alterações cromossômicas em *SYNGAP1(*6p21.3*)*, *SCN2A(*2q24.3*)* e *DYRK1A (*21q22.13*)* são exemplos de alterações genéticas que levam concomitantemente ao autismo e *à* microcefalia[23].

Finalmente, através da investigação genética, em vários pacientes avaliados foi possível o diagnóstico de síndromes genéticas específicas que podem contribuir para o entendimento fisiopatológico do autismo (Tabela 4).

Tabela 4. Regiões ou genes alterados nos pacientes do estudo, relacionados a fisiopatologia do autismo.

Síndrome de Phelan-Mcdermid (1 caso)	50% dos pacientes com a sindrome possuem TEA e outros fenótipos neuropsiquiátricos como deficiência intelectual, linguagem gravemente atrasada ou ausente[24].
Síndrome de DiGeorge (1 caso)	Entre 20% e 50% dos diagnosticados apresentam autismo. Além disso, 60% dos adultos terão algum diagnóstico psiquiátrico como esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e transtornos de ansiedade[25].
Síndrome de Prader-Willi ou Angelmann (1 caso)	Esse transtorno está relacionado a autismo em cerca de 30% dos casos, além disso, há relatos frequentes de atraso de fala (67%), atraso motor (42%), dismorfismo (39%) e alterações na ressonância magnética de crânio (43%) relacionadas a ela[20].
Síndrome da haploinsuficiência por MEF2C de herança autossômica dominante (1 caso)	Relaciona-se ao TEA em cerca de 40% dos casos, além de deficiência intelectual grave com ausência de fala, em até 90% dos casos se observa alterações na ressonância magnética de crânio[21].
Microduplicação no cromossomo 15 região q13.3 (1 caso)	Pacientes autistas entre 40 e 85% dos casos[26].
Microduplicação no cromossomo 3 região p25.3 (1 caso)	23,8% dos pacientes apresentando características autistas, além de deficiência intelectual e dismorfismo facial[27].
Microduplicação no cromossomo 15 região q24.1-q24.2 (1 caso)	Estudos demonstram que mudanças no número de cópias na região foram implicadas no autismo e na deficiência intelectual[28].
Microdeleção no cromossomo 1 região q21.1 (1 caso)	Relação com autismo pode estar relacionada a microcefalia em 50% dos casos e deficiência intelectual leve em 30% dos casos[29].
Microdeleção do gene AUTS2 (1 caso)	Mutações nesse gene já foram descritas em associação ao autismo, deficiência intelectual e microcefalia[30].
Ganho no cromossomo 16 região p11.2 (1 caso)	Esse gene foi relatado em coortes de TEA com frequência de 1% e sua expressividade tem relação com anormalidades neurocomportamentais que incluem deficiência intelectual e quanto a anormalidades somáticas[31].

Apesar de indidualmente raras, cada uma dessas condições descritas pode fornecer pistas a respeito de regiões ou genes candidatos, relacionados à fisiopatologia do autismo. Estudos futuros permitirão, quem sabe, o melhor entendimento do autismo e a possibilidade de tratamentos mais promissores.

Como limitações do estudo, pontua-se que apenas uma pequena proporção de famílias com criança autista procura ou tem acesso ao aconselhamento genético, gerando um baixo numero de pacientes estudados. Além disso, a baixa renda, que é uma característica predominante nos pacientes avaliados no ambulatório público em questão, dificulta a realização de exames complementares. O exame que mais detectou alterações genéticas, o CGH Array, é também o de maior custo e foi realizado por apenas 31 dos 135 pacientes.

CONCLUSÃO

O aumento recente de diagnósticos de transtorno do espectro autista justifica a importância da busca pela etiologia da síndrome. Nesse contexto verificou-se que a investigação genética pode orientar famílias de crianças com TEA em cerca de 20% dos casos. Essa porcentagem pareceu ser mais relevante em crianças que possuem algum dismorfismo, especialmente microcefalia.

Foram encontrados diversos tipos de alterações genéticas nos pacientes estudados. De fato, outros estudos genéticos revelaram o envolvimento de centenas de variantes de genes no autismo, indicando que a heterogeneidade genética é característica do autismo.

Ressaltamos aqui, apesar das dificuldades técnicas e econômicas, a importância de uma adequada investigação de cada paciente dentro do espectro do autismo. Encontrar uma razão genética para o autismo parece ter diversos efeitos benéficos: permite que os familiares tenham acesso a um adequado aconselhamento genético permitindo um melhor planejamento familiar, permite se conhecer melhor a história natural da condição específica, possibilita o fornecimento serviços de saúde mais personalizados, identifica riscos médicos subjacentes associados ao diagnóstico específico e permite que os familiares tenham acesso a associações de apoio e auxílio, melhorando a sua qualidade de vida.

Os exames de investigaçao neurogênica de autismo deveriam ser oferecidos a todas as famílias, porém, pensando-se em um uso mais racional devido à dificuldade ao acesso, a investigação genética deve priorizar aqueles pacientes que apresentam algum tipo de dismorfismo e ser iniciada com exames mais simples como o cariótipo e posteriormente complementada conforme necessário.

REFERÊNCIAS

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child. 1943;2:217-50.

2. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet. 2018;392(10146):508-20.
3. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J; EdS1; Washington A, Patrick M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. MMWR Surveill Summ. 2020;69(4):1-12.
4. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Transl Pediatr. 2020;9(Suppl 1):S55-S65.
5. Tordjman S, Cohen D, Anderson GM, Botbol M, Canitano R, Coulon N, et al. Repint of "Reframing autism as a behavioral syndrome and not a specific mental disorder: Implications of genetic and phenotypic heterogeneity". Neurosci Biobehav Rev. 2018;89:132-50.
6. Griesi-Oliveira K, Sertie AL. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. Einstein (Sao Paulo). 2017;15(2):233-8.
7. Gupta AR, State MW. Recent advances in the genetics of autism. Biol Psychiatry. 2007;61(4):429-37.
8. Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015;54(1):11-24.
9. Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, Salter G, Seigal A, Skuse D. Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents. J Autism Dev Disord. 2012;42(7):1304-13.
10. Robinson EB, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Happé F, Ronald A. Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(13):5258-62.
11. Gomes PT, Lima LH, Bueno MK, Araújo LA, Souza NM. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. J Pediatr (Rio J). 2015;91(2):111-21.
12. Anagnostou E, Zwaigenbaum L, Szatmari P, Fombonne E, Fernandez BA, Woodbury-Smith M, et al. Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. CMAJ. 2014;186(7):509-19.
13. Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. Sci Rep. 2017;7:46207.
14. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. JAMA. 2013;310(1):75-84.
15. Xie S, Karlsson H, Dalman C, Widman L, Rai D, Gardner RM, et al. Family History of Mental and Neurological Disorders and Risk of Autism. JAMA Netw Open. 2019;2(3):e190154.
16. Zhou XH, Li YJ, Ou JJ, Li YM. Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: an updated meta-analysis. Mol Autism. 2018;9:21.
17. Gerard EE, Meador KJ. An Update on Maternal Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy and Neurodevelopment Outcomes. J Pediatr Genet. 2015;4(2):94-110.
18. DeThorne LS, Ceman S. Genetic testing and autism: Tutorial for communication sciences and disorders. J Commun Disord. 2018;74:61-73.
19. Monteiro S, Pinto J, Mira Coelho A, Leão M, Dória S. Identification of Copy Number Variation by Array-CGH in Portuguese Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorders. Neuropediatrics. 2019;50(6):367-77.
20. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaur G, Thiruvahindrapuram B, Lionel AC, et al. Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. JAMA. 2015;314(9):895-903.
21. Çöp E, Yurtbaşi P, Öner Ö, Münir KM. Genetic testing in children with autism spectrum disorders. Anadolu Psikiyatri Derg. 2015;16(6):426-32.
22. Roesser J. Diagnostic yield of genetic testing in children diagnosed with autism spectrum disorders at a regional referral center. Clin Pediatr (Phila). 2011;50(9):834-43.
23. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL, Nurnberger JI Jr, Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. Nat Rev Genet. 2017;18(6):362-76.
24. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). Mol Syndromol. 2012;2(3-5):186-201.
25. Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, Woyciechowski S, Edman S, Emanuel BS, et al. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. Pediatr Cardiol. 2013;34(7):1687-94.
26. Miller DT, Shen Y, Weiss LA, Korn J, Anselm I, Bridgemohan C, et al. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. J Med Genet. 2009;46(4):242-8.
27. Fernandes IR, Cruz ACP, Ferrasa A, Phan D, Herai RH, Muotri AR. Genetic variations on SETD5 underlying autistic conditions. Dev Neurobiol. 2018;78(5):500-18.
28. Cáceres A, Esko T, Pappa I, Gutiérrez A, Lopez-Espinosa MJ, Llop S, et al. Ancient Haplotypes at the 15q24.2 Microdeletion Region Are Linked to Brain Expression of MAN2C1 and Children's Intelligence. PLoS One. 2016;11(6):e0157739.
29. Haldeman-Englert CR, Jewett T. 1q21.1 Recurrent Microdeletion. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., eds. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993.
30. Monderer-Rothkoff G, Tal N, Risman M, Shani O, Nissim-Rafinia M, Malki-Feldman L, et al. AUTS2 isoforms control neuronal differentiation. Mol Psychiatry. 2021;26(2):666-81.
31. Fernandez BA, Roberts W, Chung B, Weksberg R, Meyn S, Szatmari P, et al. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. J Med Genet. 2010;47(3):195-203.