

Zaburzenia ze spektrum autyzmu

Genetyczne podstawy autyzmu

Choroby spektrum autystycznego stanowią szeroką grupę zaburzeń rozwojowych, których rozpoznanie, zgodnie z nową klasyfikacją DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – V), uwzględnia występowanie we wczesnym dzieciństwie dwóch osiowych objawów: zaburzeń komunikacji/interakcji społecznych oraz stereotypowych, powtarzalnych zachowań. Dodatkowo, diagnoza jest uzupełniana o dokładną ocenę funkcjonowania intelektualnego i językowego diagnozowanego dziecka. W odróżnieniu od klasyfikacji DSM-IV, autorzy DSM-V zdecydowali o połączeniu uprzednio wyróżnianych kategorii (m.in. całościowych zaburzeń rozwoju inaczej nieokreślonych) w dużą grupę zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASDs).

Zaburzenia spektrum autyzmu (ASDs) należą do chorób neuropsychiatrycznych o istotnym udziale czynników genetycznych w ich patogenezie. Świadczą o tym m.in. około 20-krotny wzrost ryzyka rozwoju choroby u krewnych I stopnia osób chorych (rodzeństwo, dzieci) oraz wysoki współczynnik zgodności u bliźniąt monozygotycznych wyrażony prawdopodobieństwem rozwoju choroby u obojga rodzeństwa sięgającym 80%. Współczynnik odziedziczalności (h) w ASDs jest wysoki i wynosi 50-80%. Dotychczas zidentyfikowano kilkaset genów, w których defekty genetyczne (mutacje) prowadzą do rozwoju choroby, oraz dodatkowo 40 miejsc w obrębie chromosomów (tzw. loci), w których znajdują się geny przyczynowo powiązane z autyzmem oraz pokrewnymi zaburzeniami typu niepełnosprawności intelektualnej, padaczki oraz schizofrenii. Z kolei, udział zachowań/cech autystycznych w fenotypie niektórych znanych innych chorób genetycznie uwarunkowanych, takich jak zespoły Retta, Angelmana, łamliwego chromosomu X, duplikacji MECP2 czy stwardnienie guzowate, wynosi od 30% do 100%. Wyniki wykonanych w ciągu ostatnich kilkunastu lat wielośrodkowych badań w dużych grupach osób z ASDs sugerują, że u większości z nich za ujawnienie choroby odpowiada wiele zmian (tzw. wariantów) w różnych genach, a nie pojedyncza mutacja. Niewątpliwie komplikuje to proces diagnostyczny. Mimo to, pacjenci z możliwą do rozpoznania z użyciem nowoczesnych genetycznych technik diagnostycznych przyczyną choroby stanowią znaczącą grupę chorych w populacji ASDs.

Obecnie, w odniesieniu do problemów neurorozwojowych, w tym zaburzeń spektrum autyzmu, funkcjonują dwie niewykluczające się hipotezy etiologiczne.

W myśl koncepcji częsta choroba-częsty wariant (common disease-common variant, CD-CV), objawy kliniczne choroby wywołują powszechnie występujące zmiany w DNA (tzw. polimorfizmy). W praktyce ujawnia się to zmiennym (łagodniejszym lub cięższym) przebiegiem choroby u krewnych pacjenta. Może to także wyjaśniać obserwowane w rodzinach wyższe ryzyko zachorowania w przypadku bliższego spokrewnienia w stosunku do osoby chorej.

Hipoteza częsta choroba-rzadki wariant (common disease-rare variant, CD-RV) sugeruje, iż obecność pojedynczego rzadkiego defektu (mutacji) o znacznej sile oddziaływania przesądza o wystąpieniu

objawów u chorego. Są to bądź defekty pojedynczych genów, bądź nieprawidłowości (aberracje) chromosomowe. Oba rodzaje zmienności genetycznej najczęściej występują de novo, czyli po raz pierwszy u osoby chorującej. Istotnych dowodów na słuszność koncepcji CD-RV dostarczają: wczesny początek choroby, częste współwystępowanie niepełnosprawności intelektualnej oraz duże różnice we współczynnikach zgodności pomiędzy bliźniętami mono- oraz dizygotycznymi.

Według obecnego stanu wiedzy, rozpoznanie przyczyny genetycznej zaburzenia spektrum autyzmu udaje się ustalić u około 10-30% chorych. Są to głównie defekty genetyczne spełniające kryteria CD-RV, a więc mutacje pojedynczych genów, aberracje oraz mikroaberracje chromosomowe.

Wartość nowoczesnych testów genetycznych w diagnostyce autyzmu

W ramach diagnostyki genetycznych przyczyn zaburzeń spektrum autyzmu (ASDs) stosuje się zarówno badania celowane, jak i szerokozakresowe analizy chromosomów metodą mikromacierzy (aCGH) oraz molekularne techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS).

Zastosowanie genetycznych testów celowanych wiąże się z koniecznością klinicznego rozpoznania konkretnej choroby genetycznie uwarunkowanej, np. zespołu łamliwego chromosomu X, Retta, stwardnienia guzowatego, choroby z kręgu PTEN, SHANK3, NLGN lub NRXN lub neurofibromatozy typu 1. Efektywność diagnostyczna zależy tu, w bodaj największym stopniu, od wiedzy i umiejętności lekarzy specjalistów opiekujących się dziećmi autystycznymi, przy czym szczególnie przydatna okazuje się znajomość historii naturalnej takich chorób jak zespół Retta lub Angelmana oraz fenotypu mutacji PTEN czy SHANK3. Niektóre przydatne praktyczne informacje kliniczno-diagnostyczne przybliżające obraz kliniczny zespołu łamliwego chromosomu X (FRAX) przedstawiono w Tabeli 1. Badania celowane można zastosować również w celu potwierdzenia obecności aberracji chromosomowej odpowiedzialnej za wystąpienie autyzmu. W niewyselekcjonowanej populacji chorych z ASDs dzięki zastosowaniu techniki MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) ukierunkowanej na regiony chromosomowe 15q, 16p oraz 22q uzyskanie rozpoznania przyczyny problemu neurorozwojowego jest możliwe u około 1-1,5% dzieci.

Ogółem, w sytuacji względnego braku dodatkowych wskazówek z badania klinicznego oraz analizy rodowodu, w grupie chorych z ASDs efektywność diagnostyczna testów celowanych najprawdopodobniej nie przekracza kilku procent.

Szerokozakresową analizę chromosomów metodą mikromacierzy (aCGH) stosuje się obecnie w chorobach neurorozwojowych, zwłaszcza niepełnosprawności intelektualnej o nieustalonej etiologii, jako badanie pierwszego wyboru. Dotychczasowe wyniki badań w celu oceny przydatności tej techniki we względnie dużych grupach chorych z rozpoznaniem ASDs wskazują na szansę potwierdzenia genetycznej przyczyny wynoszącą około 7-10%.

W pracy Tammimies i wsp., 2015 wykonano badanie metodą sekwencjonowania całoeksomowego (Whole-Exome Sequencing, WES) wszystkich sekwencji kodujących wszystkich genów u około 100 chorych z ASDs. Rozpoznanie przyczyny jednogenowej zaburzenia uzyskano u 8% pacjentów.

W sumie, w klinicznie niewyselekcjonowanej populacji dzieci z autyzmem prawdopodobieństwo identyfikacji przyczyny genetycznej problemu nie przekracza 10-20%.

Kliniczne markery genetycznie uwarunkowanego autyzmu

Diagnostykę kliniczną dziecka autystycznego może komplikować fakt nakładania się różnych fenotypów u pacjenta, w tym zaburzeń autystycznych, niepełnosprawności intelektualnej lub padaczki. Z drugiej jednak strony, umożliwia to wytypowanie tych chorych, u których szansa identyfikacji przyczyny genetycznej choroby w ramach dostępnego arsenału diagnostycznego jest największa. W przytoczonej pracy Tammimies i wsp., 2015 po raz pierwszy na dużej grupie chorych zwrócono uwagę na ocenę kliniczną jako narzędzie służące zwiększeniu efektywności. Zmienne fenotypowe istotne diagnostycznie (markery, endofenotyp) zwiększające prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania genetycznego można podzielić na: zaburzenia rozwoju fizycznego, problemy neurologiczne, aspekty etiopatologii choroby oraz niektóre dane z wywiadu rodzinnego. Najważniejszymi objawami należącymi do pierwszej z wymienionych grup są dysmorfia w budowie ciała oraz mało-/wielkogłowie, a także wady rozwojowe, w tym wady OUN. Kombinacja cech dysmorficznych stwierdzanych u dzieci z ASDs jest specyficzna dla konkretnego zespołu genetycznie uwarunkowanego (np. długa, trójkątna twarz oraz długie małżowiny uszne w zespole łamliwego chromosomu X). Mimo, że nie wyróżnia się jednej lub kilku cech dysmorficznych charakterystycznych dla całej populacji ASDs, uwaga osoby badającej powinna koncentrować się na okolicy twarzy oraz dystalnych odcinkach kończyn. Udział drgawek w populacji dzieci autystycznych wynosi około 25%, zaś nieprawidłowe EEG stwierdza się u 50% chorych. Niemniej istotny jest wiek ujawnienia objawów (im wcześniejszy, tym wyższe ryzyko obecności rzadkiej mutacji de novo) oraz współwystępujący regres rozwojowy. Dane z wywiadu rodzinnego powinny uwzględniać obecność fenotypu ASDs oraz innych zaburzeń neuropsychiatrycznych (zwłaszcza niepełnosprawności intelektualnej, padaczki i schizofrenii ale także choroby afektywnej dwubiegunowej czy alkoholowej).

Znajomość i odpowiednia interpretacja wymienionych powyżej markerów diagnostycznych pozwalają na wstępne przyporządkowanie chorego do grupy autyzmu bez innych objawów towarzyszących (essential autism lub autyzm) oraz autyzmu współistniejącego z innymi objawami klinicznymi (autism complex lub autyzm+). Szczególnie wysokie prawdopodobieństwo identyfikacji defektu genetycznego, dochodzące nawet do 25%, dotyczy pacjentów z grupy autyzm+. Są to nadal częściej (lecz znacząco rzadziej niż w grupie autyzmu) chłopcy. W grupie tej stwierdza się niższy średni iloraz inteligencji, częściej występują drgawki, nieprawidłowe EEG, dysmorfia, wielko-/małogłowie oraz wady OUN, a rokowanie co do przebiegu choroby jest gorsze. Ryzyko powtórzenia choroby u rodzeństwa osoby z rozpoznaniem autyzmu jest podwyższone w stosunku do ryzyka populacyjnego i wynosi ogółem 3-10%, przy czym uśrednione ryzyko jest niższe w przypadku gdy osoba chorująca jest płci żeńskiej (4%) w porównaniu z osobą płci męskiej (7%). W grupie autyzm+ sugeruje się, że choroba jest najczęściej wynikiem mutacji de novo (nieobciążony wywiad rodzinny), lecz ostateczne ryzyko zależy od konkretnego rozpoznania. Charakterystykę porównawczą innych cech klinicznych autyzmu oraz autyzmu+ przedstawiono w Tabeli 2. Należy zaznaczyć, iż takie cechy jak: regres mowy i kontaktu wzrokowego około 13-18.m.ż., zaburzenia funkcji układu pokarmowego, zaburzenia zachowania

(ADHD, zaburzenia integracji sensorycznej) oraz u części chorych obciążony wywiad rodzinny zaburzeniami neurorozwojowymi i drgawki nie są elementem autyzmu+.

Nieco odrębną, ale nie mniej interesującą grupę genetycznych przyczyn autyzmu stanowią wrodzone wady metabolizmu. W ramach połączonej sesji American College of Medical Genetics oraz Society of Inherited Disorders w 2009 roku wspólnie uznano, że wrodzone wady metabolizmu w zaburzeniach spektrum autyzmu charakteryzuje wprawdzie niska częstość występowania, jednak ich rozpoznanie ma duże znaczenie w indywidualnej opiece nad osobą chorą. Cenne wskazówki fenotypowe sugerujące metaboliczną przyczynę autyzmu przedstawiono w Tabeli 3. Przykładowe testy umożliwiające identyfikację metabolicznej przyczyny zaburzeń spektrum autyzmu ukazano w Tabeli 4. W sumie, do najczęściej wymienianych przyczyn autyzmu u dzieci należą: nieleczona fenylketonuria, zaburzenia metabolizmu puryn (deficyty: deaminazy adenozy, liazy adenylobursztynianowej, dehydrogenazy dihydropirymidyny oraz dihydropirymidynazy), niektóre kwasy organiczne, zaburzenia metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, deficyt kreatyny, deficyt biotynidazy, zespół Smitha-Lemlego-Opitza, zaburzenia cyklu mocznikowego, choroba Sanfilippo oraz zaburzenia mitochondrialne.

Aktualne zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego

Szeroka wiedza w zakresie genetycznych przyczyn chorób spektrum autystycznego coraz częściej przekłada się na praktyczne modyfikacje postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Znajduje to odzwierciedlenie w konkretnych rekomendacjach przeznaczonych dla lekarzy różnych specjalności. Poza wymienionymi wskazówkami dotyczącymi diagnostyki zespołu łamliwego chromosomu X, na uwagę zasługują rekomendacje diagnostyczne American College of Medical Genetics z 2013 roku, ujęte w Tabeli 5. Zgodnie z nimi u wszystkich chorych z rozpoznaniem ASDs należy wykonać badanie aCGH, a w przypadku braku takiej możliwości rozważyć badanie kariotypu lub MLPA z sondami zlokalizowanymi w najczęstszych regionach korelowanych z autyzmem (np. 15q11-q13, 16p11.2, 22q13), tzw. MLPA autyzm. Pozostałe zalecenia dotyczą konkretnych fenotypów zespołów jednogenowych, w tym chorób metabolicznych. W ostatniej z wymienionych grup proponowany panel diagnostyczny obejmuje ocenę morfologii krwi, profilu metabolicznego surowicy (badanie metodą spektrometrii masowej MS/MS), aminogram plazmy oraz analizę obecności glikozaminoglikanów w moczu.

Poza ogólnie przyjętymi rekomendacjami, w postępowaniu diagnostycznym, mogącym w przyszłości znaleźć przełożenie w terapii, należy wziąć pod uwagę złożoność fenotypu osoby chorej oraz wyniki najnowszych badań. W publikacji Tammimies i wsp., 2015 oszacowano skuteczność łącznie aCGH i WES w populacji chorych z autyzmem+ na 37,5%. Zgodnie z wynikami jednej z prac prezentowanych w ramach ACMG 2017, badanie WES w modyfikacji trio (analiza wszystkich sekwencji kodujących u dziecka i obojga jego rodziców) doprowadziło do rozpoznania przyczyny jednogenowej autyzmu u 25% chorych. Według innego badania Kalsner i wsp., 2018 tzw. panele NGS zawierające ograniczoną liczbę analizowanych genów autyzmu, pomimo stałego postępu wiedzy, nie przyczyniają się do zwiększenia skuteczności diagnostycznej. Z kolei, metaboliczna przyczyna autyzmu prawdopodobnie nie dotyczy więcej niż 5% dzieci z rozpoznaniem zaburzeń spektrum autyzmu.

dr hab. n. med. Krzysztof Szczałuba

Zakład Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ośrodek Wczesnej Diagnostyki Chorób Rzadkich, Centrum Doskonałości Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Tabela 1. Praktyczne uwagi o zespole łamliwego chromosomu X (FRAX) (na podstawie Harris i wsp., 2008; Goodlin-Jones i wsp., 2007 oraz www.cdc.gov/ncbddd/autism)

Częstość występowania = około 1-3% chorych z ASDs
Około 60% chorych z FRAX spełnia kryteria ASDs wg DSM-IV
Rekomendacje <i>Center for Disease Control</i> dotyczące wskazań do badania FRAX (mutacja dynamiczna genu <i>FMR1</i>): wywiad rodzinny sugerujący FRAX i/lub niepełnosprawność intelektualną u krewnych płci męskiej, towarzysząca niepełnosprawność intelektualna lub sytuacja, w której niepełnosprawności intelektualnej u chorego z ASDs nie można wykluczyć
Wywiad rodzinny niepełnosprawności intelektualnej, duży obwód głowy (wielkogłowie) oraz charakterystyczne cechy dysmorfii to najistotniejsze markery diagnostyczne FRAX

Tabela 2. Porównanie alternatywnych podtypów autyzmu (zmodyfikowane na podstawie Beaudet i wsp., 2012)

	AUTYZM ZŁOŻONY, CIĘŻSZY, GENETYCZNIE UWARUNKOWANY (AUTYZM+)	AUTYZM ŁAGODNIEJSZY, BEZ OBJAWÓW TOWARZYSZĄCYCH, O ETIOLOGII NIEZNANEJ
Średnie IQ	niższe	wyższe
Uwarunkowanie	mutacje punktowe lub aberracje, <i>de novo</i> lub odziedziczone	nieznane mutacje, nieznaną sposób dziedziczenia
Heterogenność kliniczna	znaczna	prawdopodobnie mniejsza
Wpływ środowiska	mniejszy	większy
Efekt wieku ojcowskiego	istotniejszy	mniej istotny
Płeć (męska/żeńska)	2-4/1	4-8/1
Dysmorfia	częsta	zazwyczaj brak
Obwód głowy	małogłowie lub znaczne wielkogłowie	możliwe łagodne wielkogłowie
Regres rozwojowy	rzadki	częstszy

Tabela 3. Objawy kliniczne nasuwające podejrzenie wrodzonej wady metabolizmu u dziecka

autystycznego (zmodyfikowano na podstawie Schaefer i wsp., 2013)

OBJAW KLINICZNY
Trudności w karmieniu
Opóźnienie wzrastania
Wymioty, w tym cykliczne
Drgawki
Senność, osłabienie (letarg)
Śpiączka, zwłaszcza kolejny epizod
Dysfunkcja przewodu pokarmowego, np. gastropareza
Niektóre problemy dermatologiczne: łysienie, nadmierne owłosienie w miejscach nietypowych
Regres neurorozwojowy (nietypowy dla regresu mowy obserwowanego w przebiegu ASDs)
Niepełnosprawność intelektualna
Zaburzenia neurologiczne: hipotonia, objawy pozapiramidowe
Zaburzenia wieloukładowe, zwłaszcza dotyczące narządów wysokoenergetycznych (mózg, wątroba, mięśnie)
Cechy dysmorfii w budowie
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (anemia makrocytarna, zaburzenia elektrolitowe, kwasica mleczanowa)

Tabela 4. Przykładowe testy umożliwiające identyfikację metabolicznej przyczyny zaburzeń spektrum autyzmu (zmodyfikowano na podstawie Manzi i wsp., 2008 oraz Zecavati i wsp., 2009)

WRODZONA WADA METABOLIZMU	BADANIA METABOLICZNE
Nieleczona fenyloketonuria	Oznaczenie poziomu fenyloalaniny we krwi, Aminoacydogram osocza, MS/MS
Zaburzenia metabolizmu puryn	Aktywność ADA w osoczu lub innych tkankach, MS/MS, GC-MS
Kwasice organiczne	GC-MS
Zaburzenia aminokwasów rozgałęzionych	MS/MS, Aminoacydogram osocza
Deficyt biotynidazy	Oznaczenie aktywności biotynidazy w osoczu
Deficyt kreatyny	Oznaczenie kreatyny i guanidynoocjanu we krwi oraz w moczu
Zespół Smitha-Lemlego-Opitza (SLOS)	Oznaczenie poziomu 7-dehydrocholesterolu w osoczu
Choroba Sanfilippo	Elektroforeza mukopolisacharydów w moczu, Oznaczenie aktywności enzymów lizosomalnych
Choroby mitochondrialne	Oznaczenie poziomu kwasu mlekowego we krwi, Spektroskopia rezonansu magnetycznego, Oznaczenie poziomu alaniny we krwi, Aminoacydogram osocza

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania badań genetycznych w grupie pacjentów z ASDs (na podstawie Manning i wsp., 2010 i Schaefer i wsp., 2013)

RODZAJ TESTU LUB BADANY GEN	WSKAZANIA KLINICZNE DO BADANIA W POPULACJI ASDs
CGH do mikromacierzy (aCGH)	Wszystkie dzieci, zwłaszcza z dysmorfia, niepełnosprawnością intelektualną, opóźnieniem rozwoju somatycznego, wadami rozwojowymi lub anomaliami w budowie
Kariotyp/MLPA autyzm	Wszystkie dzieci, gdy brak możliwości zastosowania aCGH
<i>FMR1</i> (FRAX)	Niepełnosprawność intelektualna (NI) (lub gdy nie można jej wykluczyć) +/- wielkogłowie i/lub wywiad rodzinny obciążony NI u krewnych płci męskiej
<i>MECP2</i>	Fenotyp zespołu Retta u dziewczynek (stereotypie ruchowe rąk, regres motoryki małej, zaburzenia chodu), zwłaszcza tzw. wariant z zachowaną mową, ORAZ objawy sugerujące duplikację <i>MECP2</i> u chłopców (hipotoniczna twarz, częste infekcje oddechowe, ślinienie)
<i>PTEN</i>	Obwód głowy powyżej 98. centyla dla wieku LUB fenotyp zespołu Cowden (zmiany skórne, choroba Lhermitte'a-Duclosa, nowotwory)
Badanie metaboliczne, w tym w kierunku choroby mitochondrialnej	Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, anemia ze zwiększoną objętością krwinki, cykliczne wymioty, zmiany skórne, regres rozwojowy w okresie choroby lub gorączki, dysfunkcje żołądkowo-jelitowe, hipotonia, dystonia, kwasica metaboliczna, choroba wieloukładowa (zwłaszcza zajęcie wątroby, serca i nerek), apatia, objawy neurodegeneracji inne niż typowa w ASDs utrata mowy, opóźnienie wzrastania, małogłowie, drgawki/padaczka

Piśmiennictwo

American Psychiatric Association APA DSM-5 [Internet]. [cytowane marzec 2020]. Pobrano z: <http://www.dsm5.org/Documents/Autism%20Spectrum%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf>

Bailey A., Le Couteur A., Gortesman I. i wsp.: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*. 1995; 25: 63-77.

Beaudet A.L.: Preventable forms of autism? *Science*. 2012; 338: 342-343.

Betancur C.: Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res*. 2011; 1380: 42-77.

Harris S.W., Hessi D., Goodlin-Jones B. i wsp.: Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard*. 2008; 113: 427-438.

Goodlin-Jones B., Tassone F., Gane L.W. i wsp.: Autistic spectrum disorder and the fragile X premutation. *J Dev Behav Pediatr*. 2004; 25: 392-398.

Gupta A.R., State M.W.: Recent advances in the genetics of autism. *Biological Psychiatry*. 2007; 61: 429-437.

Kalsner L., Twachtman-Bassett J., Tokarski K. i wsp.: Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: Findings and implications. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Mar; 6(2):

171-185.

Kooy R.F., Van der Aa N., Vandeweyer G.: Genetic overlaps in mental retardation, autism and schizophrenia. W: Knight S.J.L. Genetics of mental retardation: an overview encompassing learning disability and intellectual disability. Oxford, Karger, 2010: 126-136.

Manning M., Hudgins L.: Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med.* 2010; 12(11): 742-745.

Manzi B., Loizzo A.L., Giana G. i wsp.: Autism and metabolic diseases. *J Child Neurol.* 2008; 23: 307-314.

Miles J.H., Takahashi T.N., Bagby S. i wsp.: Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet.* 2005; 135: 171-180.

Miles J.H.: Autism spectrum disorders – a genetics review. *Genet Med.* 2011; 13: 278-294.

O’Roak B.J., State M.W.: Autism genetics: strategies, challenges and opportunities. *Autism Research.* 2008; 1: 4-17.

Schaefer B.G., Mendelsohn N.J.: Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med.* 2013; 15(5): 399-407.

Simonoff E.: Genetic counseling in autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 1998; 28: 447-456.

Tammimies K., Marshall C.R., Walker S. i wsp.: Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA.* 2015 Sep 1; 314(9): 895-903.

Wiśniowiecka-Kowalnik B., Kastory-Bronowska M., Bartnik M. i wsp.: Application of custom-designed oligonucleotide array CGH in 145 patients with autistic spectrum disorders. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(6): 620-625.

Zecavati N., Spence S.J.: Neurometabolic disorders and dysfunction in autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009; 9: 129-136.

Źródło strony: <http://chorobyrazdkie.gov.pl/edukacja/zaburzenia-ze-spektrum-autyzmu>