

OTİZM ETYOLOJİSİNDE GENETİK VE GÜNCEL PERSPEKTİF *GENETICS AND CURRENT PERSPECTIVES IN AUTISM ETIOLOGY*

Elif YOSUNKAYA*

ÖZET

Otizm yaklaşık yüz kişiden birini etkilemektedir. Oluşum nedenleri arasında genetik etmenlerin önemli rol oynadığı bu hastalıktaki temel problemler, sosyal ilişkiler, dil gelişimi ve iletişim becerilerinde kendini göstermektedir. Hastaların büyük kısmında tekrarlayıcı hareketler ve ilgi alanlarında ciddi kısıtlılık söz konusudur. Otizmliler hastaların %75'inde gözlenen entellektüel yetersizlik, yaşam boyu önemli düzeyde sosyal ve eğitsel desteğe gereksinim yarattığından ciddi bir toplumsal sağlık problemi oluşturmaktadır. Otizm etyolojisinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalardan elde edilen verilerde, hemen hemen tüm kromozomlarda gözlenen bazı sitogenetik düzensizlikler ile otizm arasında anlamlı bağlantılar bulunduğu gösterilmiştir. Son yıllarda moleküler genetikte yaşanan teknolojik ilerlemeler daha ince düzeyde değerlendirmeler yapılmasına olanak sağlamış ve bununla birlikte genomdaki çeşitli kopya sayısı değişikliklerinin otizmle önemli ilişkisi bulunduğu belirlenmiştir. Konvansiyonel sitogenetik analizlerle belirlenebilen bazı kromozom anomalileri, moleküler yöntemlerle gözlenebilen çeşitli kopya sayısı değişikliklerinin otizmle ilişkilendirilmesinin yanısıra tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromların çoğunda da otizm belirtileri bulunmaktadır. Etyopatogenezin aydınlatılması uygun tedavinin planlanması, hastalığın seyri ve tekrarlama riskiyle ilişkili genetik danışma verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Otizm tanısında kullanılacak sitogenetik ve moleküler testler genetik ayrıntılardan oluşturulmuş belli algoritmaların sonucuna göre uygulanmalı, ayırıcı tanıda genetik düzensizlikler ve otizmle ilişkili sendromlar belirlenmelidir. Böylece hem potansiyel komplikasyonların önüne geçmek, hem de uygun tedavinin başlatılması mümkün olabilir. Sonuç olarak, otizm hastalarına tıbbi yaklaşım bir ekip tarafından yapılmalı ve bu ekibin içinde hasta yaş gurubuna uygun klinisyen, psikolog/pedagog, fizyoterapist, konuşma terapistinin yanısıra tıbbi genetik uzmanları bulunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Otizm spektrum bozuklukları; otizm; genetik

ABSTRACT

Autism affects approximately 1/100 people. The main problems in this disease, in which genetic factors play important causative roles appear in areas of social interactions, language acquisition and communication skills. Stereotypical movements and serious limitation in interests are seen in the majority of patients. Intellectual deficiency seen in 75% of the patients requires life-long social and educational support, therefore causes a serious health concern. Data obtained from research studies for delineating autism etiology revealed significant correlations between autism and some cytogenetic aberrations in almost every chromosome. Recent technical advances in molecular genetics facilitated evaluations in a finer level and thus caused the identification of significant associations between autism and genomic copy number variations. In addition to some chromosomal abnormalities revealed via conventional cytogenetic analyses and various copy number variations detected through molecular methods, many genetic syndromes caused by single gene mutations have autism signs. Delineation of etiopathogenesis has major implications in the planning of a treatment strategy and genetic counseling related with disease course and recurrence risk. Cytogenetic and molecular tests for autism diagnosis must be performed according to the results of algorithms formed with genetic details and genetic abnormalities and syndromes related with autism must be ruled out in differential diagnosis. Thus, the prevention of potential complications and the onset of appropriate therapy can be possible. Conclusively, medical management of autistic patients must be handled by a team approach and this team must consist of clinicians appropriate for the patient's age, psychologist/pedagogue, physiotherapist, speech therapist and a medical geneticist.

Key words: Autistic spectrum disorders; autism; genetics

Date received/Dergiye geldiği tarih: 01.10.2012 - Dergiye kabul edildiği tarih: 30.12.2013

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: yosunkayafenerci@hotmail.com)

OTİZM KLİNİĞİ, TANI KRİTERLERİ VE PREVALANSI

Otizm, bireyler arası sosyal ilişkiler, dil ve iletişim becerilerinde bozukluk ile sınırlı ilgi alanları ya da tekrarlayıcı hareketler gibi davranış problemlerinin gözlemlendiği, genetik ve klinik heterojenite gösteren hastalıklar gurubu olan otistik spektrum bozuklukları (ASD) içinde en ağır klinik tabloya sahip olanıdır (7, 27). Otizimli hastaların %70'inde semptomlar yavaş yavaş belirginleşirken, %30'unda 18-24. aylar arasında gelişimde gerileyici bir klinik seyir izlenir. Hastaların %50-70'inde sözel olmayan IQ testlerinde entellektüel yetersizlik, yaklaşık %25'inde ise epilepsi bulunur. Klasik belirtilere eşlik eden dismorfik bulgu ve/veya mikrosefali varlığında kompleks, bunların olmadığı durumlarda ise esansiyel otizmden bahsedilir. ASD tanısı alan 2-3 yaş arası çocukların yaklaşık %25'inde sonradan konuşma ve iletişim kurma becerileri başlar ve 6-7 yaşlarına geldiklerinde okul çağındaki yaşlılarıyla değişik düzeylerde sosyalleşebilirler. Ancak hastaların %75'inde yaşam boyu eğitsel ve sosyal destek gerekmektedir (13).

Otizm tanısı koymak için belirlenmiş kriterler, Amerikan Psikiyatri Birliğinin, Psikiyatrik Hastalıklar el kitabı (DSM) içinde yer almaktadır. DSM-IV'te otizm tanı başlığı altında otistik bozukluk, Asperger sendromu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (PDD-NOS) olarak üç alt grup sınıflandırılmıştır. Tanı kriterleri üç temel alanda gözlenen davranış bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir: Kişiler arası sosyal ilişkiler, iletişim/dil becerisi, tekrarlayıcı motor davranışlar ile sınırlı ilgi alanı. Bu alanların herbirinde üç yaşından önce davranış problemlerinin ortaya çıkması sonucu tanı konmaktadır (2).

Otizm prevalansı 3-17 yaş arasındakiler için 1/91 olarak bildirilmiştir (16). Son yıllarda gözlenen prevalans artışının, hastalıkla ilişkili gerçek durumu yansıtmayı yansıtmadığının incelendiği araştırmalar yapılmıştır. Elde edilen verilerde, prevalans artışının temel nedenleri arasında toplumsal düzeyde otizm farkındalığının yükselmesi, tanı kriterlerinin esnetilmesi gibi göreceli etmenlerin yanı sıra, baba yaşının ilerlemesi gibi genetik açıdan önemi bulunan etmenlerin de yer aldığı belirtilmiştir (3, 4, 24).

OTİZM ETYOLOJİSİNDE KALITIM VE ÇEVRESEL ETMENLERİN ROLLERİ

Otizm etyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve olguların yalnızca %15-25'inde etyolojik etmenler net olarak belirlenebilmektedir (11). Monozigot ikizlerde hastalığın ortaya çıkma oranının dizigotlara göre %90 daha fazla olduğu gözlemlendiğinde, otizmde kalıtımın önemli rolü bulunduğu anlaşılmıştır. Bunun yanı sıra, otizmde kalıtsallık oranının yüksek düzeylerde olması, otizmle ilişkilendirilmiş major genlerin bulunmaması, hasta kişilerde erkek/kız oranının 4/1 oluşu ve kardeşler arasında hastalığın tekrarlamaya riskinin yaklaşık %4 olarak hesaplanması sonucu otizmin çok etmenli bir hastalık olduğu ortaya konmuştur (6, 10). Ancak, çok etmenli birçok hastalıktan bazı prensipler açısından farklılık gösterdiği de belirlenmiştir. Örneğin, ailede

gözlenen ilk hastanın cinsiyetinin kardeşlerde tekrarlamaya riskini değiştirmesi veya hastalığın az rastlandığı cinsiyette klinik tablonun daha ağır olması gibi çok etmenli hastalıklara özgün prensiplerin otizm için geçerli olmadığı bulunmuştur (5, 22).

Otizmin etyolojisinde çevresel etmenlerin rolleri de araştırılmış ve intrauterin dönemde maruz kalınan valproik asit, talidomid ve misoprostol gibi terapötik kullanımları olan kimyasallar, yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan gebelikler ile otizm riski arasında ilişki bulunmuştur (15, 20, 28). Bazı aşı içeriklerinde bulunan ve kurşun temelli bir koruyucu olan thimerosalin otizm etyolojisinde yer aldığına dair bulgular ailelerde ciddi endişelere yol açmış, ancak yürütülen çalışmalar sonucu bu ilişkinin varlığıyla ilgili kesin kanıtlar elde edilmemiştir (9).

OTİZM ETYOLOJİSİNDE GENETİK NEDENLER

Otizm etyolojisinde yer alan genetik nedenler üç grupta toplanabilir:

- I. Sitogenetik incelemelerle belirlenebilen çeşitli kromozom anomalileri (~%5),
- II. Genomda bulunan bazı kopya sayısı değişiklikleri (%10-20),
- III. Klinik belirtileri kapsamında otizm bulgularının yer aldığı ve tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromlar (~%5)

D) KROMOZOM ANOMALİLERİ

Otizm hastalarının yaklaşık %5'inde yüksek çözünürlüklü sitogenetik analizlerde kromozom anöploidisi saptanmıştır. FISH tekniği kullanılarak belirlenebilen kromozom anomalileri de olguların %3-5'inden sorumlu bulunmuştur. Ayrıca kompleks otizmi olanların bir kısmında çeşitli kromozomlara ait dengesiz anomaliler bildirilmiştir (14, 23).

Hemen hemen tüm kromozomlara ait sitogenetik anomaliler ile otizm arasında bağlantılar bulunmuş olmasına karşın, bunlardan yalnızca birkaç tanesi "major otizm lokusu" olarak nitelendirilebilecek sıklıkta bildirilmiştir. Otistik hastalarda en sık (%1-3) gözlenen kromozom anomalisi, Prader-Willi/Angelman sendromuna ait kritik bölgenin (15q11-q13) maternal duplikasyonudur. Duplikasyon oluşumunun nedeni çoğunlukla de novo izodisentrik 15q kromozomu olup, daha az sıklıkla ebeveynlerde mevcut olan bir kromozomal translokasyonun segregasyonu ya da maternal interstisyel 15q duplikasyonudur (12). İzodisentrik 15q dışındaki kromozomal anomalilerin görüntülenebilmesi için konvansiyonel analizler yeterli olmadığından FISH veya aCGH tekniklerinin kullanılması gerekmektedir.

Down sendromlu çocuklarda fazla oranda otizm gözlemlendiği anlaşılmış ve bir çalışmada bu insidansın en az %7 olduğu bildirilmiştir. Diğer sık bildirilen kromozom anomalilerinin arasında 2q37, 18q, 22q13.3, Xp22.3 delesyonları ile 47,YYY, 47,XXY, ve 45,X gibi cinsiyet kromozomlarına ait anöploidiler bulunmaktadır. 2q37 ve 22q13.3'e ait terminal delesyonlar kompleks otizmle ilişkilendirilmiştir. 22q13.3 ve Xp22.3 delesyonlarındaki minimum kritik kromozomal

bölgelerin belirlenmesi çalışmaları aşamasında otizmle ilişkili olarak sırasıyla SHANK3 ve NLGN4 genlerinde mutasyonlar belirlenmiştir (18).

II) KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİ

Son yıllarda otizmlı hastaların tanı amaçlı değerlendirmelerinde yüksek çözünürlüklü kromozom analizi ve FISH tekniklerinin yerini karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) yöntemi almaya başlamıştır. Etyolojisi bilinmeyen otizmlı hastaların %7-10'unda aCGH yoluyla klinik olarak anlamlı de novo genomik dengesizlikler tanımlanmıştır (17, 25). Bu oran sendromik otizmi bulunan olgularda daha da yüksektir. aCGH yöntemi kullanılarak etyopatolojik incelemeler yapılan hastalardan elde edilen verilerin yorumlanması bilimsel ve etik olarak çok önemli olup, ciddi deneyim gerektirmektedir. Otizmle ilişkilendirilmiş kopya sayısı değişiklikleri arasında en sık 16p11.2 ve 15q13.3 delesyonları gözlenmektedir (17, 26).

16p11.2 delesyonu bulunan hastalarda otizmin yanı sıra gelişim geriliği ve entelektüel yetersizlik gözlenmektedir. Gelişim geriliği motor hareketlerde yetersizlikten çok bilişsel işlev ve dil becerilerinde eksikliklerle ilişkilidir. Otizmlı hastaların %1'i, gelişim/dil geriliği olan çocukların ise %1.5'inde 16p11.2 bölgesine ait delesyon ve duplikasyonlar bildirilmiştir. Bu delesyon sıklıkla de novo olarak ortaya çıkar; ebeveynlerden kalıtım söz konusu olduğunda otozomal dominant bir geçiş modeli gözlenir. Ancak bu bölgeye ait kopya sayısı değişikliklerine şizofreni, bipolar bozukluk, epilepsi, dikkat eksikliği/hiperaktivite sendromu bulunan hastalarda, disleksisi olan kişilerde ve hatta tamamen sağlıklı aile bireylerinde de rastlandığı bilinmelidir (17).

15q13.3 delesyon sendromunda ise otizmin yanı sıra entelektüel yetersizlik ve epilepsi bulunmaktadır. Hastaların kliniği oldukça değişken olup, çalışmalardan elde edilen son verilere göre sinir sistemi gelişimiyle ilişkili çeşitli fenotiplerin çoğundan CHRNA7 genine ait yarı yetmezlik (haploinsufficiency) durumu sorumlu bulunmuştur (26).

III) GENETİK SENDROMLAR

Tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromların önemli bir kısmında belirgin şekilde otizm bulguları gözlenmektedir. Sendromik otizmin bulunduğu ve tek gen mutasyonlarının yol açtığı başlıca genetik sendromlar arasında Frajil X sendromu, PTEN makrosefali sendromu, Sotos sendromu, Rett sendromu, Tüberoskleroz kompleksi, Nörofibromatozis tip I, Timothy sendromu, Joubert sendromu, Cohen sendromu, Cole Hughes makrosefali sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu, 17p11.2 duplikasyon sendromu, 22q11.1 delesyon sendromu, WAGR sendromu ve Duchenne musküler distrofisi en sık gözlenenlerdir. Bunlara ek olarak, tek gen mutasyonlarının neden olduğu metabolik hastalıklardan fenilketonüri, adenilosuksinat liyaz eksikliği, kreatin eksikliği sendromları, Smith-Lemli-Opitz sendromu ve mitokondriyal hastalıkların bir kısmında da otizm gözlenir. Etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış

olan Moebius ve Landau-Kleffner sendromlarının klinik bulguları arasında da otizm bulunur (18).

GENETİK DANIŞMA VE GENETİK TEST STRATEJİLERİ

Otizm etyolojisinde yer alan genetik neden kesin olarak tanımlandığında, hastalığın tekrarlama riskinin belirlenmesi daha kolaydır. Ancak çoğu hastada olduğu gibi, kesin bir genetik neden bulunmazsa ampirik olarak %10-20 tekrarlama riskinden söz edilir (21). Otizmlı bireyin kardeşlerinde dil, sosyal ilişkiler ve psikiyatrik rahatsızlıklar açısından hafif semptomlarla seyreden otizmin gelişme riski ele alındığında bu değer çok az yükselir. Eğer hastaya esansiyel otizm tanısı konduysa veya ailede başka otizm hastaları mevcutsa, tekrarlama riski %25-30'lara yükselir. Etyolojisi belirlenmemiş kompleks otizmde tekrarlama riski %1-2 oranlarına düşer (19).

Otizmlı hastaların bulunduğu ailelerin %50-70'inde otizm nedeninin genetik olduğu düşüncesi bulunmaktadır. Bu ailelerde genetik test uygulamalarıyla ilişkili beklentileri değerlendirmek ve test sonuçlarının sınırlı kullanımıyla ilişkili olarak aileyi bilgilendirmek tıbbi genetik uzmanının önemli bir görevleri arasında yer alır. Aileye genetik test sonuçlarının tüm sorularına yanıt bulmalarına neden olmayabileceği ve daha da önemlisi hastalığın tedavi planlarının oluşturulmasına çok anlamlı katkısı olmayacağı açık ve anlaşılır bir dille anlatılmalıdır. Otistik hastanın durumuna uygun biyokimyasal ve moleküler testlerin belirlenmesi amacıyla öncelikle ayrıntılı bir klinik genetik değerlendirme yapılması zorunludur. Tüm otizm hastalarında etyolojik olarak mutlaka genetik veya organik bir neden bulmak amacıyla aslında uygun olmayan testlerin yapılması tıbbi ve etik açıdan doğru bir uygulama değildir. Gerekli durumlarda çok yoğun klinik çalışmalar yürütüldüğünde bile hastaların %25'inden daha azında genetik bir neden bulunabildiği bilinmelidir (11).

Otizm hastalarında tanıya yönelik değerlendirme amacıyla kullanılmak üzere algoritmalar geliştirilmiştir. Buna göre ilk basamak "klinik genetik değerlendirme", ikinci basamak "genetik tabanlı laboratuvar testleri" ve son basamak ise "klinik ve test sonuçlarına dayalı genetik danışma"dır. Klinik genetik değerlendirmede hasta özgeçmişi, ayrıntılı aile öyküsü ve en az üç kuşağın yer aldığı aile ağacı çizimini içeren anamnez ile dismorfik bulguların tüm genetik ayrıntılar ve gerekli ölçümlerle ele alınacağı fizik muayene yer almaktadır. Klinik değerlendirmede yaklaşılacak otizm ayırımına göre genetik tabanlı laboratuvar testlerine yönelilmelidir. Esansiyel veya kompleks otizm durumlarında aCGH/karyotipleme çalışmaları, sendromik otizm durumunda ise sendroma özgün genetik test yöntemleri seçilmelidir (11).

SONUÇ

Otizm giderek artan tanı ve yüksek morbidite oranları açısından tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu hastalıkla ilişkili olarak tıbbi ve sosyal platformlarda farkındalığın artması olumlu bir gelişme olmakla birlikte henüz

istenen düzeylere ulaşmamıştır. Otizm tanısı olabildiğince erken dönemde yapılarak hastaların eğitim programlarına erken başlatılması ve böylelikle mevcut becerilerinin artırılarak zenginleştirilmesi ve yeni beceriler kazandırılması, sonuç olarak hastaların yaşam kalitelerinde kalıcı ve önemli düzeltilmeler sağlanacağı anlaşılmıştır (1). Yapılan tüm bilimsel çalışma ve düzenlemelere rağmen tanı koyma yaşında belirgin bir olumlu gelişmenin gözlenmemesi, otizm hastaları ve aileleri ile bu hastalarla ilgilenen tüm hekimler açısından üzücüdür (8). Hasta ve ailelerinin maddi/manevi mağduriyetlerinin en aza indirgenmesi ve temel hedefte giderilmesi amacıyla, hastasında otizm belirtileriyle karşılaşan tüm hekimlerin mutlaka ciddi bir ekip çalışmasıyla bu hastalığı ele almaları gerekmektedir.

Bu ekipte hastanın yaş gurubuna ve durumuna uygun klinisyenlerin yanısıra psikolog/pedagog, konuşma terapisti ile fizyoterapist yer almalıdır. Hastalığın etyolojik boyutunun çeşitlilik göstermesi ve genetik sendromların birçoğunda otistik bulguların yer alması nedeniyle otizm tanısı koyulurken ayırıcı tanı yapılması büyük önem taşımaktadır. Ayırıcı tanıda otizmle seyreden genetik sendromların ele alınması hem gerekli tıbbi yaklaşımların düzenlenmesi, hem de hasta ve ailesinin gereksiz maddi ve manevi yüklerden uzaklaştırılması açısından tıbbi ve etik bir gerekliliktir. Bu nedenle otizm hastalarının ele alınacağı bir ekibin içinde mutlaka tıbbi genetik uzmanı bulunmalıdır. Hastadaki semptomların tedavisine yönelik planlamaların yanısıra, hastalık seyri ve sonraki kuşaklarda tekrarlama riski gibi aile açısından ciddi önemi olan konularda tıbbi verilerin ele alındığı, hasta ve ailesinin koşullarına uygun genetik danışma verilen oturumlar, bu konuda eğitim almış ve deneyimli tıbbi genetik uzmanlarınca gerçekleştirilmeli ve böylelikle potansiyel yanlış tıbbi uygulamalardan kaçınılmalıdır. Sonuç olarak, genetik bilimindeki son gelişmeler otizm etyolojisinin yakın bir gelecekte büyük ölçüde aydınlatılacağına işaret etmektedir. Günümüzde hızla ilerleyen teknolojik yöntemler ve uluslararası işbirliği projelerinin de katkısıyla hastalıktan sorumlu genetik etmenlerin belirlenmesi, otistik hastalara şu an için uygulanan semptomatik ve destekleyici tedaviden daha temel ve kalıcı olan genetik tedavinin gerçekleştirilebileceğine olan inancı güçlendirmektedir. Böylelikle henüz otizm belirtileri başgöstermeden belirlenecek olan hatalı genetik etmenlerin ortadan kaldırılması ve bunların sinir sistemi gelişiminde ortaya çıkaracakları patolojinin önüne geçilmesi veya normale döndürülmesi mümkün olabilecektir.

TEŞEKKÜR

Bu derlemedeki bilgilerin bir bölümü “Uluslararası Katılımlı Otizmde Güncel Yaklaşımlar Sempozyumu, 5. İstanbul Otizm Eğitim Günleri” kapsamında 25 Mayıs 2012 tarihinde tarafımdan hazırlanarak, sözlü olarak sunulmuştur. Ayrıca otizm konusundaki bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan sayın Prof.Dr.Adnan Yüksel ile çalışmalarına desteklerini esirgemeyen sayın Doç.Dr.Mehmet Seven ve Prof.Dr.Mustafa Özen’e teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Akçakın M. [Development defining in autism spectrum disorders]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(3):14-24.
2. American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.
3. Atladottir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:193-8.
4. Bhandari A, Sandlow JI, Brannigan RE. Androlog summary: Risks to offspring associated with advanced paternal age. *J Androl* 2011;32(2):121-2.
5. Carter AS, Black DO, Tewani S, Connolly CE, Kadlec MB, Tager-Flusberh H. Sex differences in toddlers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;37:86-97.
6. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001;285:3093-9.
7. DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci* 2006;26(26):6897-906.
8. Erden G, Akçakın M, Gümüş Doğan D, Öztürk Erdem İ. [Pediatricians and autism: Difficulties in Diagnosis]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2010;19(1):9-15.
9. Fitzpatrick M. The end of the road for the campaign against MMR. *Br J Gen Pract* 2007;57(541):679.
10. Gillberg C, Gillberg C, Rastam M, Wentz E. The Asperger syndrome (and high-functioning autism) diagnostic interview (ASDI): a preliminary study of a new structured clinical interview. *Autism* 2001;5(1):57-66.
11. Gurrieri F. Working up autism: The practical role of medical genetics. *Am J Med Genet* 2012;160C:104-10.
12. Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis* 2010;38(2):181-91.
13. Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatr* 2004;45(2):212-29.
14. Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet* 2006;43:843-9.
15. Knoester M, Helmerhost FM, van der Westerlaken LAJ, Walther FJ, Veen S, on behalf of the Leiden Artificial Reproductive Techniques Follow-Up Project (L-art-FUP). Matched follow-up study of 5-8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress, and child (health-related) quality of life. *Hum Repr* 2007;22(12):3098-107.
16. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, et al. Prevalence of

- parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* 2009;124:1395-404.
17. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 2008;82:477-88.
 18. Miles JH, McCathren RB, Stichte J, Shinawi M. Autism spectrum Disorders. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *Gene Reviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-. 2003 Aug 27 [Updated 2010 Apr 13].
 19. Miles JH. Autism spectrum disorders – A genetics review. *Genet Med* 2011;13(4):278-94.
 20. Miller MT, Strömland K, Ventura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C. Autism with ophthalmologic malformations: The plot thickens. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:107-21.
 21. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L. Recurrence risk for autism spectrum disorders: A baby siblings research consortium study. *Pediatrics* 2011;128(3):e488-93.
 22. Pickles A, Starr E, Kazak S, Bolton P, Papanikolaou K, Bailey A, et al. Variable expression of the autism broader phenotype: Findings from extended pedigrees. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41(4):491-502.
 23. Reddy KS. Cytogenetic abnormalities and fragile-x syndrome in autistic spectrum disorder. *BMC Med Genet* 2005;6:3 doi:10.1186/1471-2350-6-3.
 24. Schattuck PT. Diagnostic substitution and changing autism prevalence. *Pediatrics* 2006;117:1438-40.
 25. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007;316(5823):445-9.
 26. Shinawi M, Schaaf CP, Bhaat SS, Xia Z, Patel A, Cheung SW, et al. A small recurrent deletion within 15q13.3 is associated with a range of neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet* 2009;41(12):1269-71.
 27. Voineagu I. Gene expression studies in autism: Moving from the genome to the transcriptome and beyond. *Neurobiol Dis* 2012;45:69-75.
 28. Williams EL, Casanova MF. Above genetics: lessons from cerebral development in autism. *Transl Neurosci* 2011;2(2):106-20.