

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04220253

Genetisk udredning ved autismespektrumforstyrrelse

Janni Majgaard Jensen¹, Ulla Schierup Nielsen², Allan Bayat³, Malene Bøgehus Rasmussen^{4, 5}, Rikke Steensbjerre Møller^{3, 6}, Anne Marie Bisgaard⁷ & Trine Bjørg Hammer^{3, 5}

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Ambulatorium for Børne- og Ungdomspsykiatri, Aalborg Universitetshospital, 3) Afsnit for Epilepsigenetik og Personlig Medicin, epilepsihospitalet Filadelfia, 4) Nationalt Genom Center, 5) Afdeling for Genetik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet, 7) Afdeling for Børn og Unge, Center for Sjældne Sygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V04220253

HOVEDBUDSKABER

- Genetiske faktorer er centrale for udviklingen af ASF og kan være både mono- og polygene.
- Der eksisterer nu nationale anbefalinger for henvisning til og omfang af genetisk udredning ved ASF.
- En genetisk diagnose kan afklare prognose, gentagelsesrisiko samt behov for kontrol og behandling.

Autismespektrumforstyrrelse (ASF) er en gennemgribende neuroudviklingsforstyrrelse karakteriseret ved kvalitativ påvirkning af socialt samspil og kommunikationsmønstre samt et begrænset, stereotypt repertoire af interesser og aktiviteter, som oftest er til stede fra den tidlige barndom. Der findes ingen kurativ behandling af ASF. Diagnosticering af en person med ASF varetages af børne-ungdomspsykiatere og voksenpsykiatere, mens den genetiske udredning i højere grad varetages af børnelæger (herunder neuropædiatere i Center for Sjældne Sygdomme (CSS)) og kliniske genetikere. Mere end 1.000 personer diagnosticeres årligt med ASF i Danmark [1]. Hidtil har der ikke eksisteret nationale anbefalinger vedrørende, hvem der bør henvises til genetisk udredning, og hvilke genetiske analyser en sådan udredning som minimum bør indeholde. Denne artikel omhandler den genetiske baggrund for ASF og præsenterer nye nationale anbefalinger for genetisk udredning [2].

EPIDEMIOLOGI

Prævalensen af ASF angives at være ca. 1-2% med en stigning gennem de seneste årtier [3, 4]. Den kumulative incidens i Danmark angives at være 4,3% for drenge og 1,8% for piger under 18 år [1]. Årsagen til stigningen i prævalensen er ikke klarlagt, men en af årsagerne er, at der i dag diagnosticeres flere personer i den mildere ende af autismspektret end med kernediagnosen infantil autisme. Infantil autisme-diagnosen udgør kun ca. en tredjedel af autismsdiagnoserne [1]. Personer med ASF er dermed en yderst heterogen gruppe med et funktionsniveau, der spænder fra brug for døgnpleje til velfungerende succesfulde erhvervsaktive.

ÆTIOLOGI

Genetiske faktorer er den væsentligste årsag til udviklingen af ASF. I tvillingestudier er der fundet

heritabilitetsestimater på 89-95% [5, 6]. Miljøfaktorer har også en betydning, omend de ikke er velbeskrevet [7]. Gener med betydning for hjernens udvikling og funktion er involveret i udviklingen af ASF, hvorfor der er et overlap med andre neuroudviklingsforstyrrelser såsom mental retardering, psykiatriske og neurologiske sygdomme [8, 9]. Størstedelen af heritabiliteten ved ASF kan ikke forklares ud fra monogenetik. Det genetiske bidrag er derimod oftest polygent, dvs. det udgøres af hyppigt forekommende risikovarianter, som hver især bidrager beskedent til den samlede sum. Viden om disse risikovarianter stammer fra helgenomsassociationsstudier, der primært omhandler effekten af hyppigt forekommende genetiske varianter [10, 11]. Tilstedeværelsen af risikovarianter kan beregnes via polygenetisk risikoscore (PRS) [12], der giver en kvantitativ vurdering af det enkelte individs risiko for udvikling af ASF. PRS bruges primært i forskningsregi og anvendes ikke i klinisk praksis [13], hvor de sjældnere monogene årsager er mere relevante, dvs. enkeltstående genetiske forandringer, der er den primære og udløsende årsag til ASF. Monogene sygdomme og syndromer udgør tilsammen ca. 5-10% af alle tilfælde af ASF og er ofte associeret med mental retardering, misdannelser og/eller dysmorfe træk (**Tabel 1**) [1]. Monogene årsager kan være nedarvede fra en afficeret forælder (dominant arvegang med fuld penetrans) eller være de novo-mutation hos patienten, såsom patogene varianter i *SCN2A*. Eller de kan vise sig i familier ved, at alle afficerede bærer den genetiske forandring, men at raske familiemedlemmer også kan bære forandringen (autosomal dominant arvegang med nedsat penetrans). Flere ASF-disponerende kopitalsvarianter (CNV) er eksempler på dette, f.eks. 16p11.2-deletion [14]. Hos drenge kan der være tale om X-bunden sygdom nedarvet fra rask mor, og i indgifte familier skal man være opmærksom på autosomal recessiv sygdom, hvor raske forældre får et afficeret barn. De monogene sygdomme, som oftest associeres med ASF, og som historisk fremhæves, er fragilt X-syndrom, Retts syndrom, PTEN-harmatom-tumor-syndrom, neurokutane og metaboliske sygdomme. Det anslås, at medfødte stofskiftesygdomme kun i få tilfælde er årsagen til ASF [15, 16], hvoraf flere fanges i det nationale screeningsprogram for medfødte sygdomme [17].

TABEL 1 Anamnesticke oplysninger og objektive fund, der indikerer behov for neuropædiatrisk og/eller genetisk vurdering.

Dokumenteret mental retardering eller tydeligt forsinket global psykomotorisk udvikling

Stagnation i den psykomotoriske udvikling eller regression
Autistisk regression er ikke i sig selv indikation for henvisning til neuropædiatrisk vurdering

Syndromalt udseende

Mistanke om epileptiske anfald

Mistanke om attakvis forværring af symptomer

Ledsagende neurologiske symptomer som spasticitet, ataksi, bevægeforstyrrelser eller væsentlig hypotoni (tics undtaget)

Hudforandringer, der giver mistanke om neurokutane syndromer som tuberøs sklerose og neurofibromatose type 1

Vækstforstyrrelser, dvs. højdeafvigelse på > 2 SD fra gennemsnittet

Mikro- eller makrocefali, dvs. afvigelse på > 2 SD fra gennemsnittet

Syns- eller hørehandicap men ikke isoleret forekomst af myopi, hypermetropi og skelen

Medfødte misdannelser men ikke isoleret forekomst af almindelige misdannelser såsom kryptorkisme og platfod

Hvis det samlede billede giver mistanke om et tilgrundliggende syndrom, f.eks. kombination af mindre hovedomfang, f.eks. $< - 1,5$ SD, skelen og kryptorkisme

SD = standardafvigelse.

GENTAGELSESRISIKO

Er der påvist en genetisk årsag, informeres familien om en specifik gentagelsesrisiko, som er 50% ved autosomal dominant sygdom, 25% ved autosomal recessiv sygdom, og ca. 1% for samme sygdom ved de novo-genvarianter pga. risiko for gonadal mosaicisme. I familier, hvor ætiologien er polygen, estimeres risikoen for at udvikle ASF hos fremtidige børn og søskende ud fra empiriske data. Risikoen skønnes at være op mod 19% alt afhængig af ASF-undertypen og køn [18, 19].

GENETISK SCREENING I KLINISK REGI

Vha. kromosom-mikroarray (KMA) screener man genomet for CNV'er af en vis størrelse og kan påvise mikrodeletioner og -duplikationer. CNV'er påvises i høj grad i ASF-populationen, men kun 4-8% vurderes at være patogene og klinisk betydende [14, 20, 21]. CNV'er, der påvises ved ASF, er oftest sygdomsdisponerende varianter, der generelt fører til øget risiko for neuroudviklingsforstyrrelser og ikke kun ASF. Herudover udvises ofte nedsat penetrans, hvorfor CNV-fund kan medføre bekymringer om egen og andre familiemedlemmers risiko for at udvikle sygdom. Antallet af nedarvede og de novo-patogene CNV'er skønnes ligeligt fordelt i en populations kohorte af unge med ASF [14, 22]. Over de seneste år har omfattende genetiske analyser vundet indpas i diagnostikken af arvelige sygdomme. Ved heleksomsekventering (WES) sekventeres exomet (de proteinkodende 1-2% af genomet). En helgenomsekventering (WGS) dækker hele genomet og kan påvise varianter i ikkekodende regioner, CNV'er og større kromosomale forandringer. I praksis undersøges som udgangspunkt exomet og kendte sygdomsgener forbundet med en given fænotype, f.eks. udviklingsforstyrrelse. Test af forældre plus barn (kaldet trioanalyse) vurderes mere effektivt end test af barnet alene, da trioanalyse letter påvisning af de novo-varianter og homozygote/compound-heterozygote varianter [23]. Det diagnostiske udbytte af KMA og omfattende genetisk analyse afhænger af, hvorvidt der er tale om ASF+ (ASF med neurologiske symptomer, mental retardering, syndromstigmata, medfødte misdannelser mv.) eller essentiel ASF (ASF uden disse symptomer og stigmata). Ved essentiel ASF skønnes sandsynligheden for at påvise en genetisk årsag lille (< 4%) [20], hvorimod det diagnostiske udbytte ved ASF+ forventes at være langt højere (25-36%) [24, 25]. For halvdelen af de patienter, som får en genetisk diagnose, vil det få betydning i form af supplerende diagnostisk udredning for at udelukke misdannelser af indre organer, specifik behandling, kontrolprogrammer samt tilknytning til et netværk af personer med samme genetiske tilstand [26]. Den kliniske konsekvens af en genetisk diagnose vil i alle tilfælde være mulighed for prænatal diagnostik ved kommende graviditeter.

SÆRLIGE UDFORDRINGER VED GENETISK SCREENING

Sekundære fund

Ved udførelse af omfattende genetisk analyse er der mulighed for, at der uventet påvises varianter, der kan lede til sygdom og er uden sammenhæng med det, der primært undersøges for. Sandsynlighed for påvisning af sekundære fund er dog lille, da analyserne målrettes gener involveret i hjernens udvikling og funktion. Grundig information forud for analyse med skriftligt informeret samtykke, efterfølgende vurdering af det sekundære funds betydning og omhyggelig tilbagemelding til familien af personer med erfaring heri, vil sikre mindst mulig bekymring [27].

Varianter af usikker betydning

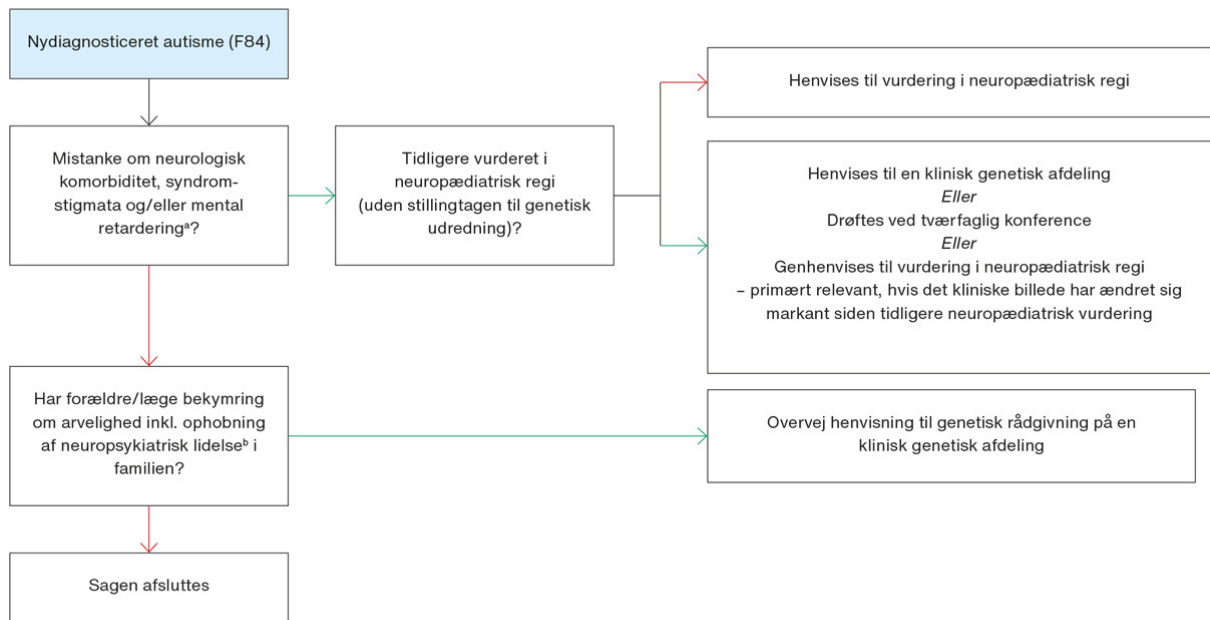
Varianter, hvis betydning ikke er kendt, betegnes som en variant af ukendt betydning (VUS) [28]. Det er væsentligt, at rekvisition af genetiske analyser ledsages af omhyggelig beskrivelse af sygdomsbillede og mulig arvegang. Dette vil lette og kvalificere datafortolkningen og mindske antallet af unødigt rapporterede VUS'er [29]. VUS'er rapporteres oftest ikke ud i analysesvaret, og patienten vil derfor ikke blive påvirket af disse fund. Hvis der meldes tilbage om en VUS til familien, er det vigtigt, at informationen gives af en person med tilstrækkelig faglig viden for derved at undgå unødigt bekymring.

ANBEFALINGER FOR HENVISNING TIL GENETISK UDREDNING

Hovedparten af ASF-diagnoser stilles i enten den private eller hospitalsbaserede psykiatri, hvor det i forbindelse med lægeundersøgelsen vurderes, om der bør tilbydes henvisning til genetisk udredning. Anamnesticke

oplysninger og objektive fund, der indikerer behov for neuropædiatrisk vurdering og genetisk udredning, kan ses i Tabel 1, og en henvisningsalgoritme findes i **Figur 1**.

FIGUR 1 Henvisningsalgoritme.



→ Ja → Nej

ASF = autismespektrumforstyrrelse.

a) Se Tabel 1 for nærmere gennemgang.

b) Skizofreni, bipolar lidelse, ADHD, ASF.

Essentiel autismespektrumforstyrrelse

Den genetiske baggrund er oftest polygen, og sandsynligheden for en monogen ætiologi er lille [20]. Genetisk udredning er derfor som hovedregel ikke indiceret. Den polygene baggrund for essentiel ASF afspejler, at individer med autistiske træk i mild grad, evt. kombineret med god intelligens, evolutionsmæssigt har udgjort en fordel for gruppens overlevelse [30]. Dette gør sig også gældende i det moderne samfund og har implikationer for genetisk udredning, idet mange personer med ASF ikke ser autistiske træk som noget udelukkende negativt og dermed næppe vil ønske fosterdiagnostik. For de familier, som ønsker information om gentagelsesrisiko, kan denne gives på baggrund af empiriske estimater. Familier kan henvises til vurdering på klinisk genetisk afdeling ved behov.

Autismespektrumforstyrrelse med komorbiditet

Ved ASF+ kan der tilbydes henvisning til genetisk udredning evt. via en børne- og ungeafdeling eller CSS (Figur 1).

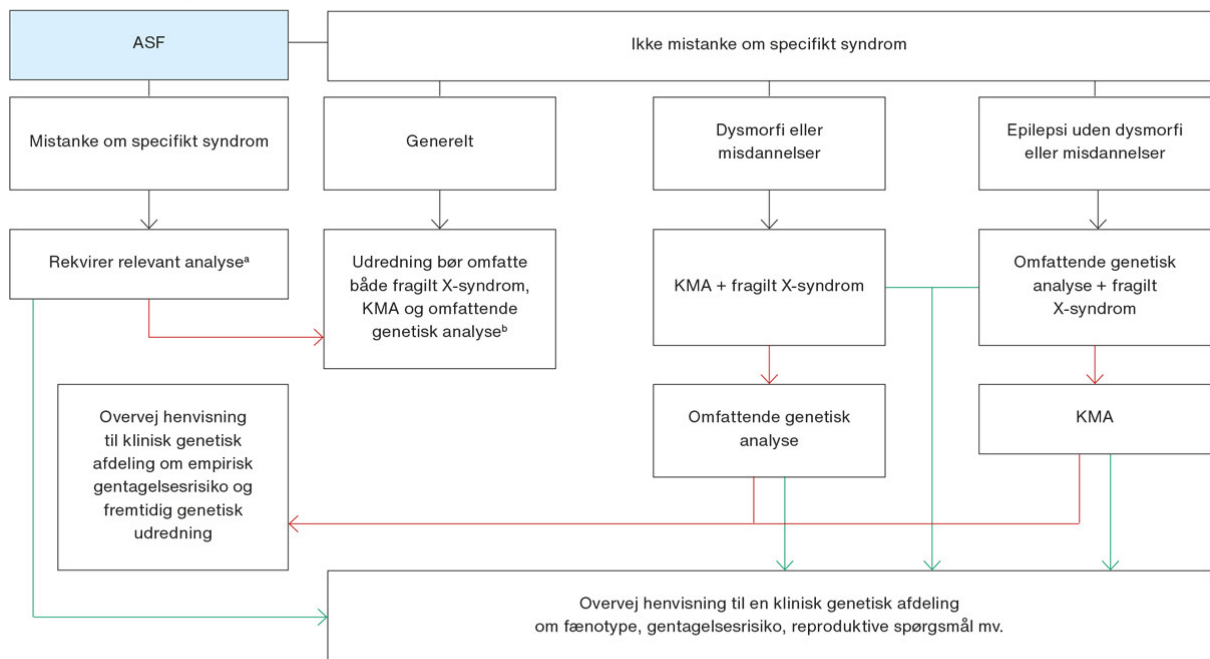
Multiplexfamilier

Familier, hvor mere end et familiemedlem (iblandt første- og andengradsslægtninge) har ASF, kaldes multiplexfamilier. Evidensen for udbyttet af genetisk screening i multiplexfamilier er sparsom, men tyder dog på, at udbyttet er begrænset. I familier udelukkende med essentiel ASF er anbefaling som i afsnittet »Essentiel ASF«. I familier, hvor enkelte af de afficerede familiemedlemmer har ASF+, kan genetisk udredning overvejes. I familier med ASF og andre neuropsykiatriske lidelser, men uden ASF+, er anbefalingerne som ved »Essentiel ASF«. Vurdering af, om udredning er relevant, kan med fordel foregå i klinisk genetisk regi.

ANBEFALINGER FOR GENETISK ANALYSE

Den genetiske udredning varetages primært i klinisk genetisk, neuropædiatrisk regi eller CSS-regi, da der her er erfaring med fortolkning af de genetiske analyseresultater. Ved mistanke om et specifikt syndrom anbefales omfattende genetisk analyse, hvori de syndromassocierede gener indgår. Er der ikke mistanke om et specifikt syndrom, tilbydes undersøgelse med KMA, *FMRI*-repeat-analyse og WES/WGS. Rækkefølgen heraf afhænger af øvrige symptomer. Dog anbefales KMA som førstevalg ved dysmorfi og misdannelser. WES/WGS anbefales som førstevalg ved epilepsi uden misdannelser og dysmorfi (Figur 2). *FMRI*-repeat-analyse rekvireres ved mistanke om fragilt X-syndrom, da dette syndrom ikke kan diagnosticeres ud fra øvrige genanalyser og anbefales ellers som første trin parallelt med KMA eller omfattende genanalyse. KMA kan undlades, såfremt det analyserende laboratorium kan påvise CNV'er ved WES/WGS. Ved mistanke om medfødt stofskiftesygdom anbefales WES/WGS, da sygdomsdisponerende varianter i forskellige gener kan give overlappende fænotype. Det kan være til hjælp at udføre urinmetabolisk screening og plasmaaminozyrer sideløbende med den genetiske analyse.

FIGUR 2 Udredningsalgoritme.



→ Positiv → Negativ

ASF = autismespektrumforstyrrelse; KMA = kromosom-mikroarray.

a) Se teksten for nærmere vejledning.

b) Rækkefølgen af analyser kan ikke nærmere specificeres.

KONKLUSION

Vha. genomisk teknologi er der sket fremskridt med at afdække genetiske årsager til ASF. Hos hovedparten er den genetiske baggrund polygen, og yderligere forskning og viden om PRS er nødvendig. Aktuelt anbefales ikke genetisk udredning i familier med essentiel ASF. I de tilfælde, hvor monogen ætiologi mistænkes, kan genetisk udredning være indiceret. Ethiske overvejelser før og efter omfattende genetiske analyser er væsentlige, hvorfor grundig information er vigtig. Påvisning af en genetisk diagnose kan få betydning for patienten i form af anbefaling om relevante somatiske undersøgelser med henblik på identifikation af komplikationer og associerede medicinske lidelser, behandlingsmuligheder, estimering af gentagelsesrisiko samt mulighed for anlægssbæretest i familien.

Korrespondance *Janni Majgaard Jensen*. E-mail: janni.majgaard@rn.dk

Antaget 16. juni 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. august 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Mette Gyhrs*, Afdeling for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, og Børne- og Ungeafdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjælland; *Bente Hansen*, Børne- og Ungeafdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjælland; *Lisbeth Hoffman*, Børne- og Ungdomsafdelingen, Nykøbing F. Sygehus; *Niels Bilenberg*, Børne- og Ungdomspsykiatri Odense, Odense Universitetshospital; *Marlene Briciet Lauritsen*, Ambulatorium for Børne- og Ungdomspsykiatri, Aalborg Universitetshospital; *Anne Lise Olsen*, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstadens psykiatriske hospital, for udarbejdelse af nationale retningslinjer, der ligger til grund for dette manuskript

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V04220253

SUMMARY

Genetic testing in autism spectrum disorder

Janni Majgaard Jensen, Ulla Schierup Nielsen, Allan Bayat, Malene Bøgehus Rasmussen, Rikke Steensbjerre Møller, Anne Marie Bisgaard & Trine Bjørg Hammer

Ugeskr Læger 2022;184:V04220253

Autism spectrum disorders (ASD) have a complex genetic component comprising both frequent polygenic and rare monogenic factors. Research is conducted in methods used to calculate polygenic risk scores, which are not applicable in clinical practice. Advances in genomic technology have identified several monogenic causes, and genetic testing may be offered to persons with ASD where a monogenic etiology is suspected. Herein, we provide an overview of the current knowledge and present the first national recommendation regarding genetic testing in ASD.

REFERENCER

1. Dalsgaard S, Thorsteinsson E, Trabjerg BB et al. Incidence rates and cumulative incidences of the full spectrum of diagnosed mental disorders in childhood and adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):155-64.
2. DSMG, BUP, DaNS. Genetisk udredning ved autisme spektrum forstyrrelse. https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2021/11/Guideline_Udredning-af-Autisme-Spektrum-Forstyrrelse_September_2021.pdf (12. apr 2022).
3. Schendel DE, Thorsteinsson E. Cumulative incidence of autism into adulthood for birth cohorts in Denmark, 1980-2012. *JAMA*. 2018;320(17):1811-3.
4. Baio J, Wiggins L, Christensen DL et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(6):1-23.
5. Colvert E, Tick B, McEwen F et al. Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):415-23.
6. Tick B, Bolton P, Happé F et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(5):585-95.
7. Ng M, de Montigny JG, Ofner M, Do MT. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003-2013. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2017;37(1):1-23.
8. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*. 2020;180(3):568-84.e23.
9. Levy SE, Giarelli E, Lee LC et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical

- conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(4):267-75.
10. Weiss LA. Autism genetics: emerging data from genome-wide copy-number and single nucleotide polymorphism scans. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(8):795-803.
 11. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM et al. Psychiatric genomics: an update and an agenda. *Am J Psychiatry.* 2018;175(1):15-27.
 12. Allegrini AG, Baldwin JR, Barkhuizen W, Pingault JB. Research review: a guide to computing and implementing polygenic scores in developmental research. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022. doi: 10.1111/jcpp.13611. (preprint 30. mar 2022).
 13. Fullerton JM, Nurnberger JI. Polygenic risk scores in psychiatry: Will they be useful for clinicians? *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1293.
 14. Eriksson MA, Liedén A, Westerlund J et al. Rare copy number variants are common in young children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.* 2015;104(6):610-8.
 15. Campistol J, Díez-Juan M, Callejón L et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(8):842-7.
 16. Schiff M, Benoist JF, Aïssaoui S et al. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? *PLoS One.* 2011;6(7):e21932.
 17. Statens Serum Institut. Screening for medfødte sygdomme. <https://nyfoedte.ssi.dk/for-sundhedspersonale/screeningsprogrammet> (10. mar 2022).
 18. Ozonoff S, Young GS, Carter A et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings research consortium study. *Pediatrics.* 2011;128(3):e488-95.
 19. Hansen SN, Schendel DE, Francis RW et al. Recurrence risk of autism in siblings and cousins: a multinational, population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2019;58(9):866-75.
 20. Tammimies K, Marshall CR, Walker S 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. Ho KS, Wassman ER, Baxter AL et al. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders using an ultra-high resolution chromosomal microarray optimized for neurodevelopmental disorders. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2720.
 22. Pinto D, Delaby E, Merico D et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 2014;94(5):677-94.
 23. Lee H, Deignan JL, Dorrani N et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA.* 2014;312(18):1880-7.
 24. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med.* 2019;21(11):2413-21.
 25. Rossi M, El-Khechen D, Black MH et al. Outcomes of Diagnostic Exome Sequencing in Patients With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorders. *Pediatr Neurol.* 2017;70:34-43.e2.
 26. Clark MM, Stark Z, Farnaes L et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018;3:16.
 27. Hart MR, Biesecker BB, Blout CL et al. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. *Genet Med.* 2019;21(5):1100-10.
 28. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
 29. Smedley D, Schubach M, Jacobsen JOB et al. A whole-genome analysis framework for effective identification of pathogenic regulatory variants in mendelian disease. *Am J Hum Genet.* 2016;99(3):595-606.
 30. Polimanti R, Gelernter J. Widespread signatures of positive selection in common risk alleles associated to autism spectrum disorder. *PLoS Genet.* 2017;13(2):e1006618.