



Universidade de São Paulo

Biblioteca Digital da Produção Intelectual - BDPI

Sem comunidade

Scielo

2012

Gagueira desenvolvimental persistente familiar: perspectivas genéticas

Rev. soc. bras. fonoaudiol.,v.17,n.4,p.489-494,2012

<http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/40000>

Downloaded from: Biblioteca Digital da Produção Intelectual - BDPI, Universidade de São Paulo

Gagueira desenvolvimental persistente familiar: perspectivas genéticas

Familial persistent developmental stuttering: genetic perspectives

Breila Vilela de Oliveira^{1*}, Carlos Eduardo Frigério Domingues^{2*}, Fabíola Staróbole Juste³,
Claudia Regina Furquim de Andrade³, Danilo Moretti-Ferreira⁴

RESUMO

A gagueira é uma desordem da comunicação oral que tem uma característica multidimensional. A predisposição biológica no desenvolvimento da gagueira ainda não é bem compreendida, mas contribuições genéticas para esta predisposição são reforçadas tanto por referências à agregação familiar da gagueira, quanto à gagueira familiar, que têm aparecido na literatura há mais de 70 anos. Assim, procuramos estabelecer uma revisão quanto aos prováveis fatores genéticos envolvidos com a manifestação da gagueira desenvolvimental persistente familiar. A identificação de genes relacionados à gagueira, bem como de alterações em suas estruturas (por exemplo, mutações), contribuem significativamente para sua compreensão. O modelo exato de transmissão da herança genética para a gagueira ainda não está claramente definida e, provavelmente pode ser diferente entre diferentes famílias e populações. As análises genômicas demonstram, concomitantemente, a relevância dos componentes genéticos envolvidos e sua complexidade, sugerindo assim tratar-se de uma doença poligênica, na qual diversos genes de efeitos variados podem estar envolvidos com o aumento da susceptibilidade de ocorrência da gagueira. O clínico deverá estar alerta ao fato de que uma criança com histórico familiar positivo para gagueira poderá ter uma forte tendência a desenvolver o distúrbio de forma crônica. É importante que o clínico esteja atento, de modo a fornecer às famílias orientações precisas sobre o distúrbio. As avaliações objetivas e os tratamentos controlados têm um papel muito importante para o domínio da evolução do distúrbio.

Descritores: Fonoaudiologia; Fala; Gagueira/etiologia; Genética; Genes; Padrões de herança

INTRODUÇÃO

A fala envolve componentes linguísticos (aspectos formais, segmentais) e paralinguísticos (aspectos prosódicos,

supra-segmentais), processados por diferentes vias neurais, os quais, integrados e em sincronia, são fundamentais para a constituição de uma fala fluente que deve ter um fluxo contínuo, mantendo-se a sequência, velocidade, ritmo e duração considerados normais para que as unidades fonológicas, lexicais, morfológicas e/ou sintáticas sejam adequadamente produzidas. Quebras ou rupturas involuntárias em quaisquer unidades linguísticas caracterizam as disfluências, as quais podem ser consideradas comuns (hesitações; interjeições; revisões; palavras não terminadas; e repetição de palavras, segmentos ou frases) ou gags (repetição de sons ou sílabas; prolongamentos; bloqueios; pausas e intrusão). A gagueira é uma desordem da comunicação oral, complexa que não pode ser considerada como uma entidade nosológica única, pois tem uma característica multidimensional, e é frequentemente experimentada pelo indivíduo como uma perda de controle da própria fala⁽¹⁾.

Durante a infância, devido ao complexo processo de aquisição e desenvolvimento da linguagem, é comum crianças apresentarem disfluências (hesitações, repetição de sons, sílabas ou palavras), tendendo a estabilizar o fluxo de fala ao adquirir maior domínio linguístico-fonológico e morfo-sintático-semântico-pragmático. Em 80% das crianças essas

Trabalho realizado no Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Fundação Lucentis.

Conflito de interesses: Não

(1) Programa de Pós-graduação (Mestrado) em Ciências Biológicas (Genética), Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

(2) Programa de Pós-graduação (Doutorado) em Ciências Biológicas (Genética), Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

(3) Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

(4) Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

* Contribuíram com igual relevância para a produção do trabalho.

Endereço para correspondência: Danilo Moretti-Ferreira. Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, Departamento de Genética, Serviço de Aconselhamento Genético. Distrito de Rubião Júnior S/N, Botucatu (SP), Brasil, CEP: 18618-970. E-mail: sag@fmb.unesp.br

Recebido em: 11/5/2011; **Aceito em:** 31/8/2011

disfluências são normais e tendem a desaparecer em seis meses, porém em crianças que apresentam fatores predisponentes para a gagueira, essas disfluências poderão evoluir para um quadro crônico conhecido como gagueira desenvolvimental que afeta 5% das crianças, principalmente na faixa etária entre 18 meses a 7 anos, podendo ocorrer até aos 12 anos em alguns casos, com prevalência média de 1% na população. Dentre os fatores de risco para a gagueira desenvolvimental, descritos na literatura, pode-se destacar a idade; o gênero; o tempo de duração das disfluências; a tipologia das rupturas; morbidade pré, peri e pós natal; os déficits de comunicação associados; estresses psicossociais; o histórico familiar positivo para gagueira; e reação da criança, da família e da sociedade frente ao problema⁽¹⁾.

A gagueira também pode se manifestar em outras duas circunstâncias distintas, a partir de lesões, em uma ampla gama de áreas cerebrais, a qual denominamos gagueira adquirida ou neurogênica⁽²⁾ e outra, envolvendo aspectos psicológicos.

A gagueira desenvolvimental é subdividida em: desenvolvimental persistente – presente durante um período igual ou superior a 36 meses após sua manifestação; recuperação tardia – recuperada entre 18 e 36 meses após seu início; e recuperação precoce – recuperação antes de 18 meses após a instauração do distúrbio⁽³⁾. Nos casos em que há recorrência na família em que dois ou mais indivíduos são acometidos pela gagueira, esta é denominada de desenvolvimental familiar⁽⁴⁾, propósito deste trabalho. Nos casos em que há apenas um indivíduo gago na família, denomina-se desenvolvimental isolada. Assim, a classificação da gagueira⁽¹⁻⁴⁾ pode ser representada esquematicamente (Figura 1).

A predisposição biológica no desenvolvimento da gagueira ainda não é bem compreendida, mas contribuições genéticas para esta predisposição são reforçadas por referências quanto à agregação familiar da gagueira, que têm aparecido na literatura há mais de 70 anos⁽⁵⁻⁸⁾. Assim, devido aos relevantes e

recentes achados científicos, no âmbito biológico, procuramos estabelecer uma revisão quanto aos prováveis fatores genéticos envolvidos com a manifestação da gagueira desenvolvimental persistente familiar e desta forma contribuir com o seu melhor entendimento.

REVISÃO DE LITERATURA

Os principais argumentos que fundamentam o envolvimento de fatores genéticos na gagueira são: estudos de gêmeos, com maior concordância entre gêmeos monozigóticos (62,5% a 90%) em relação a gêmeos dizigóticos (6,6% a 9%)⁽⁸⁻¹³⁾; a agregação familiar, em que as disfluências são mais propensa a se desenvolver em indivíduos consanguíneos, em detrimento aos casos em que não há essa relação^(9,14-16) e a similaridade fenotípica desenvolvida entre gagos, como repetições, prolongamentos de sons e sílabas de palavras sem estarem ligadas a diferenças de língua e cultura^(15,17-19).

Desta forma, acredita-se que existam regiões do genoma que carregam informações importantes para o desenvolvimento humano (genes), os quais uma vez alterados (mutados), podem promover pequenas e sutis mudanças na estrutura e função do cérebro⁽²⁰⁻²³⁾, em indivíduos com gagueira desenvolvimental persistente familiar, o que tem conduzido grupos de pesquisa a realizar amplos estudos genéticos nas últimas décadas.

A gagueira desenvolvimental persistente familiar é considerada uma afecção com padrão de herança complexa ou multifatorial⁽²⁴⁾. Tal característica é resultado de interações complexas de diversos fatores predisponentes como o genótipo em um ou mais loci e diversos componentes ambientais capazes de ativar, acelerar ou intensificar a manifestação da doença. Estudos de mapeamento gênico, associados a análises estatísticas variadas e complexas, como estudos de associação e análise ligação, têm sido exaustivamente utilizados nos processos de localização e identificação dos loci e alelos especificamente

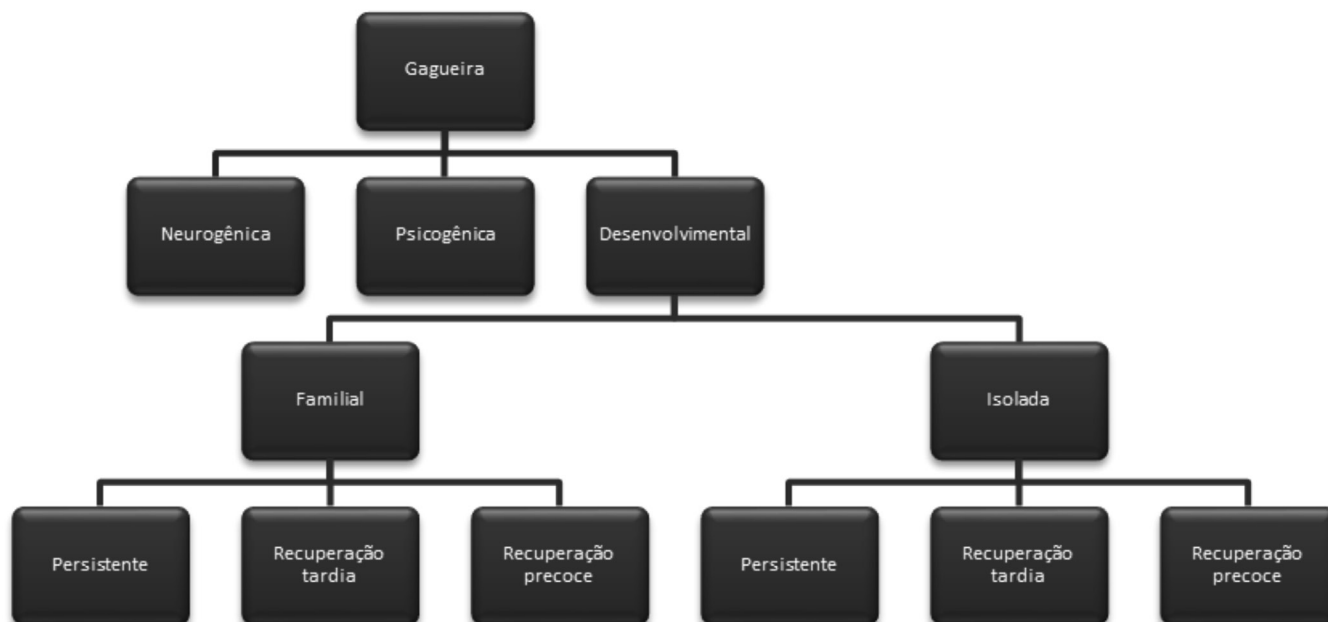


Figura 1. Classificação da gagueira

envolvidos que fornecem uma prova definitiva da contribuição genética para a gagueira⁽²⁵⁾.

A busca de genes que influenciem características complexas tem sido muito mais desafiadora do que os estudos genéticos de traços mendelianos⁽²⁶⁾. Vários fatores contribuem para este problema, incluindo a heterogeneidade etiológica e genética e, a necessidade de modelos genéticos complexos com muitas variáveis para efeitos de lócus, interações gene-gene e gene-ambiente, o que justifica o uso de diversos métodos estatísticos. Um método adequado de análise genética para a gagueira exige uma combinação de passos para a

identificação de regiões cromossômicas, nas quais residem as variações genéticas e que caracterizam a etiologia complexa desta doença⁽²⁵⁾.

O exato modelo de transmissão da herança genética na gagueira ainda não foi bem definido e, além disso, há a possibilidade de ser diferente entre as diferentes populações⁽²⁷⁾. Há indícios de que exista um gene principal, responsável pelo aumento do risco de ocorrência da gagueira, quando combinado com outros genes⁽²⁸⁾. Diversos estudos genéticos foram realizados com o objetivo de identificar possíveis regiões e/ou genes relacionados com a afecção (Quadro 1).

Quadro 1. Panorama geral dos estudos genéticos publicados

Região cromossômica	Método	Grupo amostral de disfluentes	Referência
1	Análise de ligação NPL = 1,1	Huteritas *n	Cox N, Yairi E. Genetics of stuttering: insights and recent advances. <i>ASHA leader 5</i> (16). Bethesda: Amer. Speech Lang. Hear. Association. Abstract. 2000(674).
1	Triagem genômica (análise de ligação)	Paquistaneses n=56 famílias	Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, Pluzhnikov A, Riazuddin S, Cox NJ, et al. Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. <i>Am J Hum Genet.</i> 2005;76(4):647-51.
3q	Triagem genômica (análise de ligação) e estudo de gene candidato DRD3 – receptor de dopamina	Paquistaneses n=1 família	Raza, Riazuddin, Drayna ⁽³⁰⁾
5	Triagem genômica (análise de ligação)	Paquistaneses n=56 famílias	Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, Pluzhnikov A, Riazuddin S, Cox NJ, et al. Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. <i>Am J Hum Genet.</i> 2005;76(4):647-51.
5	Estudo do gene candidato DAT (SLC6A3) – transportador de dopamina	População chinesa <i>Han</i> n=112 indivíduos	Lan et al. ⁽²⁹⁾
7	Triagem genômica (análise de ligação)	Paquistaneses n = 56 famílias	Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, Pluzhnikov A, Riazuddin S, Cox NJ, et al. Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. <i>Am J Hum Genet.</i> 2005;76(4):647-51.
7	Triagem genômica (análise de ligação) (grupo de homens) LOD = 2,99 - 153cM	Americanos (origem europeia), suecos e israelenses n=100 famílias	Suresh R, Ambrose N, Roe C, Pluzhnikov A, Wittke-Thompson JK, Ng MC et al. New complexities in the genetics of stuttering: significant sex-specific linkage signals. <i>Am J Hum Genet.</i> 2006;78(4):554-63.
7q	Análise do gene CNTNAP2	Paciente brasileiro	Petrin et al. ⁽³⁵⁾
9	Triagem genômica (análise de ligação) (gagos recuperados e persistentes) LOD = 2.3 - 60cM	Americanos (origem europeia), suecos e israelenses n=100 famílias	Suresh R, Ambrose N, Roe C, Pluzhnikov A, Wittke-Thompson JK, Ng MC et al. New complexities in the genetics of stuttering: significant sex-specific linkage signals. <i>Am J Hum Genet.</i> 2006;78(4):554-63.
11	Estudo do gene candidato DRD2 – receptor de dopamina	População chinesa <i>Han</i> n=112 indivíduos	Lan et al. ⁽²⁹⁾
12q	Triagem genômica (análise de ligação)	Paquistaneses n=56 famílias	Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, Pluzhnikov A, Riazuddin S, Cox NJ, et al. Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. <i>Am J Hum Genet.</i> 2005;76(4):647-51.
12q	Análise dos genes GNPTAB/GNPTG/ NAGPA	Paquistaneses n=46 indivíduos	Kang et al. ⁽³²⁾

Quadro 1. continuação

Região cromossômica	Método	Grupo amostral de disfluêntes	Referência
13	Triagem genômica (análise de ligação) NPL = 1,38	Huteritas *n	Cox N, Yairi E. Genetics of stuttering: insights and recent advances. <i>ASHA leader</i> 5 (16). Bethesda: Amer Speech Lang Hear Association. Abstract. 2000 (674).
15	Triagem genômica (análise de ligação) (gagos persistentes) LOD = 1,95 - 23cM	Americanos (origem europeia), suecos e israelenses n=100	Suresh R, Ambrose N, Roe C, Pluzhnikov A, Wittke-Thompson JK, Ng MC et al. New complexities in the genetics of stuttering: significant sex-specific linkage signals. <i>Am J Hum Genet.</i> 2006;78(4):554-63.
16q	Triagem genômica (análise de ligação)	1 família paquistanesa de casamentos consanguíneos n=26 indivíduos (14 afetados)	Raza et al. ⁽¹⁶⁾

Legenda: *n = número de indivíduos no trabalho não disponível

Recentes descobertas têm apontado para variadas regiões do genoma que uma vez alteradas podem estar possivelmente relacionados à gagueira como por exemplo genes da família dos receptores (DRD2; DRD3) e, transportadores (SLC6A3) de dopamina^(29,30) bem como outros até então relacionados a outras doenças, como as Mucopolissacaridoses Tipo II e III – GNPTAB (*N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase, alpha and beta subunits*)⁽³¹⁾ GNPTG (*N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase, gamma subunit*), e ao gene NAGPA (*N-acetylglucosamine-1-phosphodiester alpha-N-acetylglucosaminidase*) que atua na mesma via metabólica⁽³²⁾. Nas regiões cromossômicas 7q31 e 7q35 estão localizados, respectivamente, os genes FOXP2 (*Forkhead Box P2*) e CNTNAP2 (*Contactin-associated protein-like 2*) os quais tem sido, permanentemente, apontados como genes diretamente relacionados aos distúrbios de fala e de linguagem^(33,34).

Evidências de interrupções, que afetam a correta funcionalidades dos genes, como alterações apresentadas na variação do número de cópias em certas regiões do genoma (CNVs), nos rearranjos cromossômicos e mutações, podem implicar numa variedade de condições genética e consequentemente, neuropatológicas⁽³⁵⁾. Assim, acredita-se que estas alterações devam interferir em toda a dinâmica do desenvolvimento neuronal e que, perturbações nesse sentido, resultem num aumento significativo das chances de alguma forma de disfunção neurológica com prováveis implicações em relação aos centros nervosos da fala e da linguagem⁽³⁶⁾, os quais uma vez alterados, devam promover a ocorrência de disfluências que possam culminar no desenvolvimento da gagueira.

A predisposição genética pode afetar a fluência quanto à capacidade do indivíduo em relação ao controle motor da própria fala. Uma resposta ineficiente ao esforço muscular desempenhado e a sua resposta autônoma, pode implicar em contrações musculares em tempos diferentes ou a percursos com atos dessincronizados⁽³⁷⁾. Evidências recentes sugerem que a gagueira desenvolvimental persistente familiar ocorra devido a disfunções cerebrais⁽³⁸⁾, atribuídas diretamente a fatores genéticos^(20,39,40).

DISCUSSÃO

Torna-se evidente que os genes que predisõem ao aparecimento da gagueira, até então relacionados estão sendo melhor estudados e que alterações em um ou mais genes relacionados podem contribuir significativamente para a manifestação da gagueira além disso, exato modelo de transmissão ainda não está claramente definido e, provavelmente pode ser diferente entre diferentes famílias e populações⁽²⁷⁾.

Por se tratar de uma doença de caráter multidimensional e de herança complexa, a gagueira deve ser investigada levando-se em consideração todos os fatores de risco, para a obtenção de um diagnóstico preciso e definitivo dos pacientes portadores. Os resultados obtidos a partir de análises genômicas, por meio de estudos de ligação e associação, na identificação de possíveis genes candidatos, bem como de alterações e interações em vias celulares que possam estar atreladas ao fenótipo, demonstram, concomitantemente, a relevância dos componentes biológicos envolvidos e sua complexidade, o que sugere de fato, tratar-se de uma doença poligênica na qual diversos genes, de efeitos variados, podem estar envolvidos com o aumento da susceptibilidade de ocorrência da gagueira⁽²⁵⁾.

COMENTÁRIOS FINAIS

A sobreposição dos diversos fatores genéticos possivelmente envolvidos com a manifestação da gagueira e as já caracterizadas aos distúrbios da fala e linguagem como a síndrome de Tourette, o autismo, o distúrbio específico de linguagem e a dislexia, permite-nos inferir de que há provavelmente, um compartilhamento dos mecanismos moleculares básicos envolvidos, os quais uma vez suplementados, a partir da atuação de outros fatores biológicos (genes secundários) e ambientais, possam implicar no acometimento da gagueira.

Identificar a variação genética responsável pela gagueira é um grande desafio enfrentado por diversos grupos de pesquisa a qual, uma vez melhor compreendida é determinante para o entendimento de sua etiologia primária, dos aspectos epidemiológicos e dos possíveis fatores não genéticos envol-

vidos e que tem importantes implicações no diagnóstico e no prognóstico do paciente.

Desta forma, o fonoaudiólogo deverá estar alerta ao fato de que uma criança com histórico familiar positivo para gagueira poderá ter uma forte tendência a desenvolver o distúrbio de for-

ma crônica, além de apresentar possivelmente outros parentes afetados na família. É importante que o clínico esteja apto a fornecer às famílias orientações precisas sobre o distúrbio. As avaliações objetivas e os tratamentos controlados tem um papel muito importante para o controle da evolução do distúrbio.

ABSTRACT

Stuttering is a disorder of oral communication that has a multidimensional character. The biological predisposition in the development of stuttering is still not well understood, but genetic contributions to this predisposition are enhanced by both references to the familial aggregation of stuttering and to familial stammering, which have appeared in the literature for over 70 years. Thus, we conducted a review as to the likely genetic factors involved in the manifestation of familial persistent developmental stuttering. The identification of genes related to stuttering, as well as alterations in their structures (e.g., mutations), contribute significantly to its understanding. The exact transmission pattern of genetic inheritance for stuttering is still not clearly defined and might probably be different among different families and populations. Genomic analysis have shown, concomitantly, the relevance of the genetic components involved and their complexity, thus suggesting that this is a polygenic disease in which several genes of different effects may be involved with the increased susceptibility of occurrence of stuttering. The clinician should be alert to the fact that a child with positive familial history for stuttering may have a strong tendency to develop the disorder chronically. It is important that the clinician is aware, in order to provide precise information about the disorder to the families. Objective evaluations and controlled treatments play an important role in the knowledge of the disorder's development.

Keywords: Speech, language, and hearing sciences; Speech; Stuttering/etiology; Genetics; Genes; Inheritance patterns

REFERÊNCIAS

- Andrade CR de. Abordagem neurolinguística e motora da gagueira. In: Tratado de Fonoaudiologia. Org. Ferreira LP, Befi-Lopes DM; Limongi SCO. Ed Roca: São Paulo; 2004. p. 1001-26.
- Grant AC, Biousse V, Cook AA, Newman NJ. Stroke-Associated Stuttering. *Arch Neurol.* 1999;56(5):624-27.
- Yairi E, Ambrose NG, Cox N. Genetics of stuttering: A critical review. *J Speech Hear Res.* 1996;39(4):771-84.
- Yairi E, Ambrose NG, Paden EP, Throneburg RN. Predictive factors of persistence and recovery: pathways of childhood stuttering. *J Commun Disord.* 1996;29(1):51-77.
- Bryngleson B. Sidedness as an etiological factor in stuttering. *The Pedagogical Seminary and Journal of Genetic Psychology.* 1935;47(1):204-17.
- Wepman JM. Familial Incidence in stammering. *J Speech Disord.* 1939;4(3):199-204.
- Gray M. The X Family: a clinical and laboratory study of a "stuttering" family. *J Speech Disord.* 1940;5(4):343-8.
- Howie PM. Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs. *J Speech Hear Res.* 1981;24(3):317-21.
- Felsenfeld S, Kirk KM, Zhu G, Statham DJ, Neale MC, Martin NG. A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behav Genet.* 2000;30(5):359-66.
- Ooki S. Genetic and environmental influences on stuttering and tics in Japanese twin children. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8(1):69-75.
- Dworzynski K, Remington A, Rijdsdijk F, Howell P, Plomin R. Genetic etiology in cases of recovered and persistent stuttering in an unselected, longitudinal sample of young twins. *Am J Speech Lang Pathol.* 2007;16(2): 169-78.
- Fagnani C, Fibiger S, Skythe A, Hjelmborg JV. Heritability and environmental effects for self-reported periods with stuttering: a twin study from Denmark. *Logoped Phoniatr Vocol.* 2011;36(3):114-20.
- Rautakoski P. Genetic and environmental effects on stuttering: a twin study from Finland. *J Fluency Disord.* 2012;37(3):202-10.
- Andrews G, Morrisyates A, Howie P, Martin NG. Genetic factors in stuttering confirmed. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48(11):1034-5.
- Felsenfeld S, Plomin R. Epidemiological and offspring analyses of developmental speech disorders using data from the Colorado Adoption Project. *J Speech Lang Hear Res.* 1997;40(4):778-91.
- Raza MH, Amjad R, Riazuddin S, Drayna D. Studies in a consanguineous family reveal a novel locus for stuttering on chromosome 16q. *Hum Genet.* 2012;131(2):311-13.
- Wingate ME. A standard definition of stuttering. *J Speech Hear Disord.* 1964;29:484-9.
- Bloodstein O, Grossman M. Early stutters: some aspects of their form and distribution. *J Speech Hear Res.* 1981;24(2):298-302.
- Bloodstein O. A handbook on stuttering. 5a ed. Chicago: National Easter Seal Society; 1995.
- Yairi E, Ambrose N. Onset of stuttering in preschool children: selected factors. *J Speech Hear Res.* 1992;35(4):782-8.
- Ambrose NG, Yairi E. Normative disfluency data for early childhood stuttering. *J Speech Lang Hear Res.* 1999;42(4):895-909.
- Fox PT, Ingham RJ, Ingham JC, Zamarripa F, Xiong JH, Lancaster JL. Brain correlates of stuttering and syllable production: A PET performance-correlation analysis. *Brain.* 2000;123(10):1985-2004.
- Foundas AL, Corey DM, Angeles V, Bollich AM, Crabtree-Hartman E, Heilman KM. Atypical cerebral laterality in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology.* 2003;61(10):1378-85.
- Ambrose NG, Cox NJ, Yairi E. The genetic basis of persistence and recovery in stuttering. *J Speech Lang Hear Res.* 1997;40(3):567-80.
- Witke-Thompson JK, Ambrose N, Yairi E, Roe C, Cook EH, Ober C, et al. Genetic studies of stuttering in a founder population. *J Fluency Disord.* 2007;32(1):33-50.
- Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet.* 2003;33(Suppl):228-37.
- Alm PA, Risberg J. Stuttering in adults: the acoustic startle response, temperamental traits, and biological factors. *J Commun Disord.* 2007;40(1):1-41.
- Yairi E, Ambrose NG, Grinager N. Early childhood stuttering. Austin: Pro-Ed, Inc; 2005.

29. Lan J, Song M, Pan C, Zhuang G, Wang Y, Ma W, et al. Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese. *J Hum Genet.* 2009;54(8):457-60.
30. Raza MH, Riazuddin S, Drayna D. Identification of an autosomal recessive stuttering locus on chromosome 3q13.2-3q13.33. *Hum Genet.* 2010;128(4):461-3.
31. Fedyna A, Drayna D, Kang C. Characterization of a mutation commonly associated with persistent stuttering: evidence for a founder mutation. *J Hum Genet.* 2011;56(1):80-2.
32. Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, Krasnewich D, Friedman P, Mullikin JC, et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *N Engl J Med.* 2010;362(8):677-85.
33. Peter B. Replication of CNTNAP2 association with nonword repetition and support for FOXP2 association with timed reading and motor activities in a dyslexia family sample. *J Neurodev Disord.* 2011;3(1):39-49.
34. Fujita E, Tanabe Y, Momoi MY, Momoi T. CNTNAP2 expression in the cerebellum of Foxp2 (R552H) mice, with a mutation related to speech-language disorder. *Neurosci Lett.* 2012;506(2):277-80.
35. Petrin AL, Giacheti CM, Maximino LP, Abramides DV, Zanchetta S, Rossi NF, et al. Identification of a microdeletion at the 7q33-q35 disrupting the CNTNAP2 gene in a Brazilian stuttering case. *Am J Med Genet.* 2010;152A(12):3164-72.
36. Newbury D, Fisher S, Monaco A. Recent advances in the genetics of language impairment. *Genome Med.* 2010;2(1):6.
37. Andrade CR. História natural da gagueira – estudo I: perfil da fluência. *Pró-Fono.* 2002;14(3):351-60.
38. Sommer M, Koch MA, Paulus W, Weiller C, Büchel C. Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet.* 2002;360(9330):380-3.
39. Foundas AL, Bollich AM, Corey DM, Hurley M, Heilman KM. Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology.* 2001;57(2):207-15.
40. Ingham RJ, Ingham JC, Finn P, Fox PT. Towards a functional neural systems model of developmental stuttering. *J Fluency Disord.* 2003;28(4):297-317; quiz 317-8.