

**UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE  
CAMPINAS**

*doutorado*

**BC/51898**

**IB/ 81860**

**INSTITUTO DE BIOLOGIA**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE BIOLOGIA**



Carlos Eduardo Steiner

**Transtornos globais do desenvolvimento;  
caracterização genético-clínica e neurológica de uma amostra  
de indivíduos da região de Campinas, SP**

**volume 1**

Este exemplar corresponde à redação final  
da tese defendida pelo(a) candidato (a)  
Carlos Eduardo Steiner  
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Tese apresentada ao Instituto de Biologia da  
Universidade Estadual de Campinas para obtenção do  
grau de Doutor em Genética e Biologia Molecular, na  
área de Genética Humana e Médica.

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to Antonia Paula Marques-de-Faria.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonia Paula Marques-de-Faria

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marilisa Mantovani Guerreiro

Campinas  
2002

UNIDADE	IK/21960
Nº CHAMADA	UNICAMP
	3557
V. / EX	1 /
TOMBO BCI	51777
PROC.	10 201 2
C <input type="checkbox"/>	D <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	12,00
DATA	12/12/02
Nº CPD	

CM00177067-3

31810 3-2196

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA – UNICAMP**

**St35t**

**Steiner, Carlos Eduardo**

Transtornos globais do desenvolvimento; caracterização genético-clínica e neurológica de uma amostra de indivíduos da região de Campinas,SP./Carlos Eduardo Steiner. -- Campinas, SP: [s.n.], 2002.

2v: (v.1. Corpo da tese, v. 2. Anexos)

Orientadora: Antonia Paula Marques-de-Faria

Co-Orientadora: Marilisa Mantovani Guerreiro

Tese(Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas .

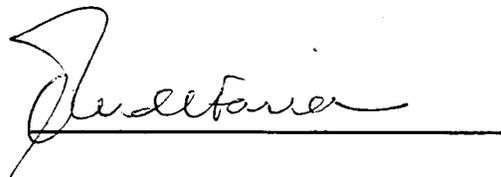
Instituto de Biologia.

1. Autismo. 2. Síndrome do cromossomo X frágil. 3. Neuroimagem. I.Marques-de-Faria, Antonia Paula. II.Guerreiro, Marilisa Mantovani. III.Universidade Estadual de Campinas.Instituto de Biologia. IV.Título.

Data: 09/10/2002

Banca examinadora:

Profª Drª Antonia Paula Marques de Faria



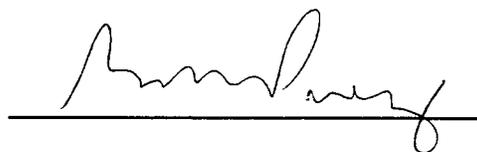
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Paula Marques de Faria', written over a horizontal line.

Profª Drª Umbertina Conti Reed



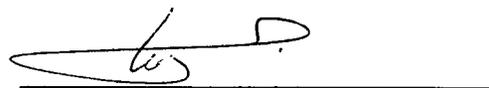
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Umbertina Conti Reed', written over a horizontal line.

Profª Drª Ana Beatriz Alvarez Perez



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ana Beatriz Alvarez Perez', written over a horizontal line.

Profª Drª Christine Hackel



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Christine Hackel', written over a horizontal line.

Profª Drª Iscia Lopes-Cendes



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ischia Lopes-Cendes', written over a horizontal line.

Profª Drª Vanda Maria Gimenes Gonçalves



A horizontal line intended for the signature of Vanda Maria Gimenes Gonçalves.

Profª Drª Denise Yvonne Janovitz Norato



A horizontal line intended for the signature of Denise Yvonne Janovitz Norato.

09/10/2002

“O que cresce além dos muros alegra os olhos.

Em todos existe uma tênue esperança.”

*Birger Sellin, 18 anos, autista*

“Imagine um lugar que não é um lugar

Onde não existe tempo

onde não existe massa

onde não existe energia

por certo não existe luz

e também não existe escuridão.

Existem lugares como esses que nós não podemos conceber.

Deus fez todos eles.”

*Adriana Rocha, 13 anos, autista*

### **O que nos pediria um autista?**

Vale a pena viver comigo.

Posso te proporcionar tanta satisfação

como as demais pessoas.

Pode acontecer um momento em que eu,

autista,

seja tua maior e melhor companhia.

*Angel Ríviere Gómez, poeta espanhol*

## **Agradecimentos**

Aos pacientes, seus pais e demais familiares, que em nós depositaram confiança e esperanças.

Aos amigos da Associação para o Desenvolvimento dos Autistas de Campinas (ADACAMP), especialmente a Sra. Mércia Costa.

Aos amigos da Associação dos Pais e Amigos dos Autistas de Itu (AMAI), especialmente a Sra. Ramona Triñanes Redondo Sales e a Sra. Maria Regina Maciel Sandei.

Aos amigos do Centro de Estudo e Desenvolvimento do Autismo e Patologias Associadas de Pirassununga (CEDAP), especialmente a Psicóloga Maria Elisa Fonseca Tulimoschi e a Assistente Social Sildiléia Regina de Castro.

À enfermeira Chima e aos funcionários do setor de coletas especiais, principalmente a Sra. Elza da Silva Severino e a Sra. Elizabete (Bete) Rosalva dos Santos Faria.

Aos médicos e funcionários do setor de Eletroencefalografia do Hospital de Clínicas da Unicamp, especialmente o Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro.

Aos médicos e funcionários do setor de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp, especialmente a Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere.

Aos médicos e funcionários do setor de Ressonância Magnética do Hospital de Clínicas da Unicamp (Regina, Cris, Henrique, Diogo, Cecília, Fátima), com um especial obrigado à Dra. Verônica de Araújo Zanardi e ao Dr. Fernando Cendes.

Aos médicos e funcionários do setor de Ressonância Magnética do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, especialmente o Dr. José Ribeiro de Menezes Netto.

Aos colegas do *Women's and Children's Hospital* de Adelaide, Austrália, especialmente Catherine Everett e os Drs. Agi Kyra Gedeon e John C. Mulley.

Aos amigos do Laboratório de Erros Inatos do Dep. de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente o Dr. Roberto Giugliani e a Dra. Janice Carneiro Coelho.

À Dra. Angelina Xavier Acosta, pelos estudos moleculares nas famílias com fenilcetonúria.

À Dra. Célia Koiffmann, do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, pelo estudo molecular na síndrome de Prader-Willi.

Aos amigos do Laboratório de Citogenética: Henri, Jô, Nilma, Ju Delbim, Toninho e também a Inara.

Aos amigos do Laboratório de Genética Molecular: Eugenia, Dani Facchin, Tereza, Marilza e às Dras. Carmen Sílvia Bertuzzo e Iscia Lopes-Cendes.

Ao Dr. Luis Alberto Magna, pela ajuda com a realização dos testes estatísticos.

À psicóloga Patrícia Ribeiro Campos Corrêa, pela aplicação dos testes neuropsicológicos.

Aos amigos do Departamento de Genética Médica, principalmente Carlos André, Dani, Verinha, Silvyo, Claudinha, Sônia, Ju Silva e Dra. Denise Y. J. Norato.

Aos amigos das repúblicas Parczamparc (Ed, Lee, Nê, Pô, Lu, Té e Ju) e Ruberlei (Ric, Flá, Ju, Má, Ân 1, Ân 2, Lu, Alysson, Tati, Manuel, Aline, Eliane), colegas de pré, peri e pós (e de tantos momentos!).

Às amigas e também orientadoras **Antonia Paula e Marilisa**.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), financiadora deste projeto.

E a todos que, direta ou indiretamente, estiveram ao meu lado durante essa caminhada.

**MUITO OBRIGADO !**

## PREÂMBULO

“Meu convívio com o autismo vem desde a década de 40. Quando tinha quatro anos já sabia que Scott, meu irmão, era nosso segredo de família, um constrangimento que mandávamos para o quarto dos fundos quando recebíamos visitas.

Tão logo pudemos, minhas irmãs e eu saímos de casa, ou casando-nos jovens ou ingressando numa faculdade em outra região do país. Não fora Scott quem nos expulsara. O medo, a vergonha e a confusão é que haviam tornado nossa casa insuportável.

Dos 20 aos 30 anos fui atormentado pelo medo: será que eu poderia ter *um filho que jamais se tornaria adulto*? Mas depois de cinco anos de casado troquei meus pesadelos por esperanças e minha mulher e eu concebemos nosso primeiro filho.

Ao nascer, Ted passou por todos os testes, alcançando 9 pontos em uma escala de 10 na avaliação de recém-nascidos. No seu segundo aniversário, porém, notamos pequenas peculiaridades. Sua linguagem era estranha. Ele não brincava com as outras crianças. A pontuação nas avaliações de desenvolvimento começou a cair.

Sofremos com uma série de diagnósticos: lesão cerebral, distúrbio neurológico e, finalmente, autismo – a mesma palavra usada para identificar o problema de meu irmão Scott. Buscamos meios de “consertar” Ted; quanto mais aprendíamos, porém, mais nossas esperanças se frustravam. Era como se o meu pior pesadelo houvesse se tornado realidade; minha segunda família parecia tão condenada quanto a primeira.

O lado positivo era que minha mulher e eu tínhamos recursos de que meus pais não dispunham: emprego fixo e melhor nível de instrução. E os conhecimentos médicos haviam progredido. Decidimos que jamais esconderíamos aquela criança. Ver uma situação como maldição ou bênção era uma questão de interpretação. E dependia apenas de nós.

(...)

Vinte anos atrás eu não pensava que pudesse lidar com a deficiência de um filho. Jamais me ocorrera que conseguiria me tornar uma pessoa mais forte, que descobriria o significado e a direção de minha vida por meio do desafio de outra pessoa.”

*Charles A. Hart*

Meu querido autista.

Revista Seleções, Rio de Janeiro, junho de 1999.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>11</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1. Definição e classificação da amostra</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2. Avaliação neuropsicológica</b> .....	<b>19</b>
<b>4.3. Avaliação genético-clínica</b> .....	<b>26</b>
<b>4.3.1. Antecedentes obstétricos e neonatais</b> .....	<b>26</b>
<b>4.3.2. Antecedentes familiares</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3.3. Exame físico geral e dismorfológico</b> .....	<b>38</b>
<b>4.4. Exames citogenéticos</b> .....	<b>47</b>
<b>4.5. Testes bioquímicos</b> .....	<b>50</b>
<b>4.6. Estudos moleculares</b> .....	<b>51</b>
<b>4.7. Exames complementares na avaliação neurológica</b> .....	<b>56</b>
<b>4.7.1. Eletroencefalograma</b> .....	<b>56</b>
<b>4.7.2. SPECT cerebral</b> .....	<b>58</b>
<b>4.7.3. Ressonância magnética de encéfalo</b> .....	<b>62</b>
<b>4.7.4. Correlação entre os exames neurológicos</b> .....	<b>66</b>
<b>5. CONCLUSÕES E COMENTÁRIOS FINAIS</b> .....	<b>68</b>
<b>6. SUMMARY</b> .....	<b>73</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>75</b>
<b>Posfácio</b> .....	<b>84</b>

## LISTA DE TABELAS

1. Transtornos globais do desenvolvimento segundo DSM-IV e CID-10.....	16
2. Grupos clínicos.....	18
3. Frequência dos critérios diagnósticos do DSM-IV.....	20
4. Frequência dos dados de história obstétrica .....	27
5. Antecedentes familiares por grupo.....	31
6. Frequência dos sinais dismórficos.....	38
7. Resultados da investigação para a síndrome do cromossomo X frágil.....	53
8. Achados de EEG.....	56
9. Achados de SPECT cerebral.....	58
10. Achados de neuroimagem.....	62

## LISTA DE FIGURAS

1. Paciente F.S. (caso 24) que apresentava bulimia.....	25
2. Heredograma de E.L.B. (caso 43).....	32
3. Heredograma de D.R.J.F. (caso 86).....	32
4. Heredograma de D.L.A.A. (caso 80).....	32
5. Heredograma de H.R.O. (caso 79).....	33
6. Heredograma de C.S.P.F. (caso 89).....	35
7. Heredograma de M.A.A. (caso 55).....	37
8. Heredograma de D.A.P (caso 3).....	43
9. Manchas cutâneas nos indivíduos C.D.M. (caso 30) e R.L.L.S. (caso 99).....	44
10. Cariótipo parcial do indivíduo M.C.X.A. (caso 93).....	47
11. Cariótipo parcial do indivíduo E.C.C. (caso 4).....	47
12. Cariótipo parcial do indivíduo D.G.M.D. (caso 11).....	47
13. Cariótipo parcial do indivíduo E.C.M. (caso 100).....	49
14. PCR no exame de triagem da mutação FRAXA.....	52
15. Southern blotting de parte das amostras.....	52
16. SPECT de P.S.D.B. (caso 23).....	59
17. Ressonância magnética do indivíduo E.C.S. (caso 27).....	63
18. Ressonância magnética do indivíduo J.V.S.A. (caso 64).....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADACAMP:</b>	Associação para o Desenvolvimento do Autista de Campinas
<b>AF:</b>	antecedentes familiares
<b>AGO:</b>	antecedentes gestacionais e obstétricos
<b>AMAI:</b>	Associação dos Pais e Amigos dos Autistas de Itu
<b>AMP:</b>	antecedentes mórbidos progressos
<b>APA:</b>	<i>American Psychiatric Association</i> (Associação Americana de Psiquiatria)
<b>APAE:</b>	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
<b>CEDAP:</b>	Centro de Estudos e Desenvolvimento do Autismo e Patologias Associadas de Pirassununga
<b>CID:</b>	Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas relacionados à Saúde
<b>CIRVA:</b>	Centro de Integração, Reabilitação e Vivência do Autista
<b>CT:</b>	<i>computed tomography</i> (tomografia computadorizada)
<b>DNPM:</b>	desenvolvimento neuropsicomotor
<b>DSM:</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>EEG:</b>	eletroencefalograma
<b>EF:</b>	exame físico
<b>FCM:</b>	Faculdade de Ciências Médicas
<b>FMR1:</b>	<i>fragile X mental retardation 1</i> (1º gene do retardo mental ligado ao X)
<b>FRAXA:</b>	sítio frágil A do cromossomo X
<b>FRAXE:</b>	sítio frágil E do cromossomo X
<b>FRAXF:</b>	sítio frágil F do cromossomo X
<b>HC:</b>	Hospital de Clínicas

<b>MMR:</b>	<i>mumps, measles, rubella</i> (sarampo, caxumba, rubéola)
<b>ndn:</b>	nada digno de nota
<b>OMS:</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PC:</b>	perímetro cefálico
<b>PCR:</b>	<i>polymerase chain reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)
<b>PET:</b>	<i>positron emission tomography</i> (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons)
<b>PWS/AS:</b>	<i>Prader-Willi syndrome/Angelman syndrome</i> (síndromes de Prader-Willi e Angelman)
<b>QI:</b>	quociente de inteligência
<b>RDNPM:</b>	retardo do desenvolvimento neuropsicomotor
<b>RM:</b>	ressonância magnética
<b>SPECT:</b>	<i>single photon emission computed tomography</i> (cintilografia de perfusão sangüínea cerebral)
<b>USP:</b>	Universidade de São Paulo

## RESUMO

**Introdução:** Os transtornos globais do desenvolvimento formam um grupo heterogêneo de distúrbios da infância e compreendem o autismo, o autismo atípico, a síndrome de Asperger, a síndrome de Rett e o transtorno global do desenvolvimento não especificado de outra maneira. Considerando a heterogeneidade clínica desses distúrbios, os diferentes instrumentos diagnósticos utilizados, a variedade de achados laboratoriais e a possibilidade de associação com outras condições médicas, faz-se necessário que indivíduos com características autísticas sejam minuciosamente avaliados.

**Objetivos:** Caracterizar os aspectos genéticos e neurológicos de uma amostra de indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento pela aplicação de um protocolo de avaliação clínica e laboratorial desenvolvido a partir de revisão da literatura.

**Pacientes e métodos:** Indivíduos com hipótese diagnóstica inicial de autismo foram submetidos ao protocolo que incluiu diagnóstico baseado em critérios neuropsicológicos bem estabelecidos, avaliação genético-clínica e neurológica, triagem para erros inatos do metabolismo, análise cromossômica, estudo molecular das mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF, eletroencefalograma, ressonância magnética e SPECT cerebral.

**Resultados:** Foram avaliados 103 sujeitos (84 homens e 19 mulheres) de diferentes municípios da região de Campinas, SP. Dezenove pacientes foram excluídos por apresentarem outro diagnóstico neuropsiquiátrico ou por terem a avaliação laboratorial incompleta. Os demais 84 indivíduos foram divididos em três grupos clínicos, levando em conta o diagnóstico neuropsicológico de autismo, autismo atípico ou síndrome de

Asperger. Em 16 indivíduos, ou 19% dos pacientes nos três grupos que compuseram a amostra final, foi possível determinar diagnósticos etiológicos específicos, sendo três de determinação predominantemente ambiental como prematuridade associada a hipóxia neonatal (n = 1), seqüela de meningite neonatal (n = 1) e encefalite pós-vacinal (n = 1), além de 16 de determinação predominantemente genética, incluindo síndrome de Down (n = 3), fenilcetonúria não tratada (n = 2), esclerose tuberosa (n = 1), síndrome do cromossomo X frágil (n = 1), cinco outras condições sindrômicas raras, três causas não genéticas, além de dois pacientes com alterações cromossômicas polimórficas provavelmente relacionadas à sintomatologia clínica. O diagnóstico mais freqüente foi o de síndrome de Down, enquanto a síndrome do cromossomo X frágil, considerada como o principal distúrbio monogênico associado ao autismo, foi detectado em apenas um indivíduo, em valores semelhantes a dados mais recentes da literatura. Quanto aos exames de neuroimagem, as alterações detectadas foram infreqüentes e inespecíficas, conferindo a esses exames um papel secundário na avaliação diagnóstica dos transtornos globais do desenvolvimento.

**Conclusões:** A prevalência de condições geneticamente determinadas vistas na presente amostra reforça a necessidade de avaliação clínica e laboratorial meticulosa em indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento, devendo incluir anamnese cuidadosa e diagnóstico baseado em critérios clínicos bem estabelecidos, além de exame de cariótipo complementado com a pesquisa citogenética ou, preferencialmente, molecular da síndrome do cromossomo X frágil. Outros exames dependeriam da avaliação individual de cada caso.

# 1. INTRODUÇÃO

---

Os transtornos globais do desenvolvimento (também chamados invasivos, abrangentes, penetrantes ou “pervasivos”) são distúrbios complexos do desenvolvimento neuropsicológico, tanto em seus aspectos clínicos quanto etiológicos, resultando em prejuízo significativo do relacionamento interpessoal. Geralmente, há comprometimento cognitivo resultando em deficiência mental (APA, 1994, OMS, 1994). Esse grupo de transtornos engloba o autismo, o autismo atípico e as síndromes de Asperger e de Rett, além de outros menos freqüentes, como o transtorno com hipercinesia associado a retardo mental e movimentos estereotipados e o transtorno global do desenvolvimento não especificado de outra maneira.

A síndrome de Rett representa um caso à parte neste grupo. Descrita até o momento em sua forma típica apenas em meninas, caracteriza-se por um desenvolvimento inicial aparentemente normal, seguido de uma perda parcial ou completa da linguagem, da marcha e do uso das mãos, associado a um retardo do desenvolvimento cerebral e ocorrendo, habitualmente, entre 7 e 24 meses. A perda dos movimentos proposital das mãos, a torção estereotipada das mãos e a hiperventilação são características deste transtorno. O desenvolvimento social e o desenvolvimento lúdico estão bloqueados enquanto o interesse social continua, em geral, conservado. A partir da idade de quatro anos manifesta-se uma ataxia do tronco e uma apraxia, seguidas freqüentemente por movimentos coreoatetóides. O transtorno quase sempre leva a um retardo mental grave (OMS, 1994).

O autismo, principal representante dos transtornos globais do desenvolvimento, é caracterizado por um desenvolvimento anormal ou alterado, manifestado antes da idade

de três anos, havendo uma perturbação característica do funcionamento em cada um dos três domínios seguintes: interação social, comunicação e comportamento, comumente focalizado e repetitivo. Além disso, o transtorno costuma se acompanhar de numerosas outras manifestações inespecíficas, como fobias, perturbações de sono ou da alimentação, crises de birra ou agressividade (auto-agressividade). A forma atípica se diferencia do autismo (típico) por se iniciar após os três anos de idade e(ou) pela falta de manifestações clínicas suficientes em um ou dois dos três domínios psicopatológicos (interações sociais recíprocas, comunicação e comportamentos) implicados no autismo infantil (OMS, 1994).

Além das formas típica e atípica, é comum a utilização de uma série de adjetivos para classificar o autismo. Costuma-se denominar de autismo puro, nuclear, idiopático, criptogenético ou primário aquelas formas em que não há associação com outras condições mórbidas, como a síndrome do cromossomo X frágil ou a esclerose tuberosa, por exemplo. Em contrapartida, a denominação de autismo não-nuclear ou secundário é freqüentemente utilizada para designar tais situações. Considerando-se que o diagnóstico do autismo se refere a uma condição funcional, a presença de um fator etiológico conhecido em um indivíduo apresentando sintomatologia autística não invalida o diagnóstico do autismo em si, portanto indivíduos descritos na literatura como autistas podem ter a forma idiopática ou a secundária a uma outra condição clínica conhecida.

Quanto à síndrome de Asperger, que segundo a OMS (1994) é de validade nosológica incerta, caracteriza-se por uma alteração qualitativa das interações sociais recíprocas, semelhante à observada no autismo, com um repertório de interesses e atividades restrito, estereotipado e repetitivo. Ela se diferencia do autismo essencialmente pelo fato de não se acompanhar de deficiência de linguagem ou do retardo do desenvolvimento cognitivo. Os sujeitos que apresentam esse transtorno são, em geral, descritos como muito desajeitados e as anomalias de comportamento persistem

freqüentemente na adolescência e na idade adulta. O transtorno se acompanha por vezes de episódios psicóticos no início da idade adulta.

Com relação ao autismo propriamente dito, trata-se de condição clínica descrita na década de 1940, graças sobretudo aos estudos de Leo Kanner (1943), um pediatra que, fascinado por suas descobertas, voltou-se ao estudo da psiquiatria infantil. Sua gravidade e características clínicas variam com a idade da criança e seu nível de desenvolvimento (Rapin, 1991), incluindo transtornos do comportamento tais como alterações dos gestos que regulam a interação social, falha em estabelecer relacionamentos apropriados à fase de desenvolvimento; falha na procura espontânea em dividir alegria, interesses ou aquisições com outras pessoas, falta de reciprocidade social ou emocional, atraso no desenvolvimento da linguagem oral, estereotípias ou idiosincrasias de linguagem, falta de atividade imaginativa e simbólica, estereotípias motoras, ritualismos e preocupação persistente com objetos, entre outros. Nem todos os indivíduos apresentam a totalidade desses sintomas e mesmo em uma determinada pessoa o quadro clínico pode se modificar com a idade, porém é necessário que pelo menos alguns desses comportamentos estejam presentes antes dos primeiros três anos de vida (APA, 1994; OMS, 1994).

Todos os sintomas descritos acima são relacionados à maneira como o autista age, indicando que o diagnóstico do autismo é comportamental, baseado na anamnese e na observação clínica. Nas primeiras três décadas após a publicação de Kanner, alguns pesquisadores utilizavam essa descrição para diagnosticar indivíduos como autistas. Essas descrições eram falhas e freqüentemente sujeitas a critérios subjetivos de inclusão, que variavam de pesquisador para pesquisador.

Dessa maneira, ao longo do tempo, os critérios fundamentados em comportamentos anormais vagos foram substituídos por itens relativamente específicos que descrevem alterações no desenvolvimento da interação social, comunicação e

atividades. Também se enfatizou a importância de diferenciar o autismo de outras entidades que a ele se assemelhem, como é o caso, por exemplo, da síndrome de Rett (LeCouter *et al.*, 1989).

A partir da década de 1970, ocorreram dois grandes avanços nos estudos envolvendo o autismo. O primeiro se refere ao desenvolvimento e publicação, na literatura especializada, de diversos instrumentos e métodos voltados para o diagnóstico do autismo. Em uma revisão de 128 artigos abordando os distúrbios globais do desenvolvimento (Steiner, 1998), mais de 70% das publicações consultadas empregaram os critérios do DSM-IV (APA, 1994) ou suas versões prévias, DSM-III e DSM-III-R, utilizadas nos trabalhos anteriores a 1994.

O segundo grande avanço com relação ao estudo do autismo foi o enfoque dado às suas causas. Até o início dos anos 1970, vigorava a teoria psicogênica, ou seja, de que o autismo era uma entidade determinada por fatores psicossociais, particularmente uma interação pobre entre os pais e a criança. A partir dessa época, determinados comportamentos como agressividade, irritabilidade, hiperatividade, labilidade emocional e hiperresposta a estímulos sensoriais, especialmente auditivos e tácteis, passaram a ser interpretados como sinais de disfunção neurológica nesses indivíduos. Além disso, notou-se que epilepsia é 60 vezes mais freqüente entre os autistas do que na população geral. Por fim, a presença de deficiência mental em mais de 75% dos casos de autismo sugeriam a ocorrência de danos neurológicos extensos causando limitações em uma série de processos cognitivos (Sigman *et al.*, 1995), de modo que o autismo é, atualmente, considerado como decorrente de processos neurobiológicos e não mais um distúrbio puramente psicológico em suas causas (Lauritsen & Ewald, 2001).

Apesar dessa mudança de paradigma, havia grande dificuldade em se firmar o diagnóstico do autismo em determinados casos, especialmente naqueles com sintomatologia mais branda. Por essa razão, cresceu no meio científico a busca por um

marcador biológico para esse grupo de distúrbios, um ou mais exames laboratoriais que possibilitassem confirmar, com certeza, o diagnóstico a partir de uma suspeita clínica.

Aliada ao desenvolvimento tecnológico de equipamentos e exames que permitiam uma análise mais adequada do sistema nervoso central, fez-se crescer o número de trabalhos que visavam identificar regiões cerebrais ou distúrbios bioquímicos específicos associado ao autismo. Tais trabalhos objetivavam, além de desenvolver um marcador laboratorial para o diagnóstico do autismo, determinar suas causas, a seguir detalhados.

Inicialmente, o uso da tomografia computadorizada possibilitou detectar anomalias morfológicas no sistema nervoso central de indivíduos autistas (Ekman *et al.*, 1991) tais como anomalias do córtex cerebral e do sistema ventricular, malformações do corpo caloso e dos lobos frontais e temporais. Mais tarde, a ressonância magnética passou a ser mais empregada pois, além de não utilizar radiação ionizante, geralmente dispensa o uso de contrastes endovenosos para o realce de estruturas do sistema nervoso, permite a obtenção de cortes em múltiplos sentidos e é a técnica mais adequada para a avaliação da fossa posterior que, na tomografia computadorizada, freqüentemente tinha sua interpretação prejudicada por artefatos causados pelos ossos cranianos (Gaffney *et al.*, 1987; Ekman *et al.*, 1991). Assim, surgiram diversos indícios de alterações cerebelares em autistas (Courchesne *et al.*, 1987; Hsu *et al.*, 1991; Courchesne, 1995), principalmente a hipoplasia dos lobos VI e VII.

Enquanto esses exames de neuroimagem são úteis em detectar alterações estruturais, como malformações ou atrofia, foram desenvolvidas outras tecnologias favorecendo o estudo dos distúrbios cerebrais de caráter funcional, como é o caso do autismo. Desta maneira, somou-se ao arsenal acima os exames de eletroencefalograma, os potenciais evocados e as tomografias baseadas na emissão de pósitrons ou raios gama (PET e SPECT), sendo descritas alterações como hipoperfusão sangüínea, predominantemente nos lobos temporais e parietais (Gillberg, 1993; Mountz *et al.*, 1995).

Estudos de ressonância magnética funcional não têm sido comumente empregados pois a maioria dos autistas não é colaborativa o suficiente para tais exames.

Paralelamente a essas investigações, foram realizados estudos bioquímicos envolvendo diferentes neurotransmissores como serotonina, dopamina, ácido homovanílico e ácido gama-aminobutírico, além de substâncias séricas como hormônio do crescimento, testosterona, interferon e outros metabólitos que poderiam estar implicados nas causas do autismo (Steiner, 1998).

Diversos estudos demonstraram aumento da concentração de serotonina no sangue e nas plaquetas em cerca de 30% de indivíduos autistas, porém alterações dessa substância têm sido descritas em outras condições, tais como esquizofrenia e deficiência mental, bem como em parentes próximos e não afetados de indivíduos autistas (Schwartzman, 1995). Com relação ao sistema dopaminérgico, há relatos de aumento dos níveis de ácido homovanílico, o principal derivado da dopamina, em alguns indivíduos autistas (Garreau *et al.*, 1988), bem como alterações da L-Dopa (Realmuto *et al.*, 1990), dopamina, 3-metoxitiramina, norepinefrina e epinefrina urinários, além de dopamina e epinefrina séricas (Martineau *et al.*, 1994) em crianças autistas, quando comparados a controles normais. Todavia, esses autores consideram que tais dosagens não são úteis como ferramentas diagnósticas no autismo, pois não são específicas e exclusivas desse distúrbio.

Até o presente momento, portanto, não se identificou uma alteração bioquímica comum a todos os autistas e exclusiva desse distúrbio.

Pelo exposto, nota-se que muitas pesquisas vêm mostrando aspectos diferentes do autismo, em descrições que abordam suas características clínicas e neurológicas ou alterações eletroencefalográficas, neuroanatômicas, citogenéticas ou bioquímicas. Contudo, em sua maioria, esses trabalhos analisam tais assuntos de forma isolada ou associando apenas parte deles. Além disso, as metodologias utilizadas, principalmente no

que concerne à caracterização do autismo, costumam ser divergentes, fato que, muitas vezes, inviabiliza a análise conjunta dos dados.

Por fim, um cuidado adicional deve ser tomado para se diferenciar casos de autismo sem uma causa definida daqueles secundários a uma afecção sistêmica determinada por fatores identificáveis, ambientais ou genéticos, incluindo anomalias cromossômicas e doenças monogênicas (Steiner *et al.*, 2000). Entre essas últimas, a síndrome do cromossomo X frágil (SXF) merece destaque pela similaridade de comportamentos e frequência com que é descrita em amostras de indivíduos com autismo (Gillberg, 1988; Klauck *et al.*, 1997).

Segundo dados recentes, a SXF acomete homens numa frequência de 1:4000, sendo a principal causa hereditária e a segunda fonte genética de retardamento mental, sendo superada, nessa última situação, apenas pela trissomia do cromossomo 21, que ocorre numa incidência de 1:800 nascimentos (Brunoni, 1999). O nome X frágil deriva da característica citogenética do cromossomo X de manifestar uma região de fragilidade, mais sujeita a ocorrência de quebras ou falhas, ou seja, um sítio frágil [fra(X)] na região Xq27.3, quando cultivado em meio deficiente em ácido fólico e timidina (Chudley & Hagerman, 1987; Warren & Ashley, 1995). Mais eficazes que os estudos citogenéticos, as técnicas de biologia molecular permitem o diagnóstico altamente preciso, além de contribuir para a compreensão de seu mecanismo de funcionamento, tendo sido demonstrado que o genótipo responsável por essa condição está associado a uma região instável do DNA, determinada pela expansão de uma seqüência de trinucleotídeos (CGG)<sub>n</sub> no primeiro éxon do gene FMR-1.

Clinicamente, a SXF se caracteriza por retardo neuropsicomotor, que nos homens costuma ser grave ou moderado. Outros sinais podem contribuir para o diagnóstico clínico, destacando-se macrocefalia, face alongada, prognatismo e macrotia, bem como macroorquidia, não obrigatórios e mais evidentes a partir da puberdade (Chudley &

Hagerman, 1987). Nas mulheres heterozigotas, cerca de 50% têm alguma manifestação, em geral mais branda que no sexo masculino, a exemplo do retardo neuropsicomotor que costuma ser de grau leve ou limítrofe (Warren & Ashley, 1995).

Além das alterações somáticas, indivíduos com SXF apresentam diversas alterações comportamentais, sendo possivelmente essas o principal motivo de encaminhamento para avaliação médica, junto com a deficiência mental. São descritos déficit de atenção com hiperatividade psicomotora, auto e heteroagressividade, aversão ao contato visual, atraso na aquisição da linguagem verbal, com alterações da fluência e da prosódia, além de estereotípias motoras, como balançar do tronco e movimentos de “flapping” (Chudley & Hagerman, 1987; Reiss & Freund, 1992; Warren & Ashley, 1995). Distúrbios psiquiátricos, como depressão crônica, personalidade esquizóide e ansiedade, também são freqüentes nos indivíduos com essa condição, mesmo nas mulheres heterozigotas (Kerby & Dawson, 1994; Warren & Ashley, 1995). Além desses, Kerby & Dawson (1994) citam a presença de timidez, isolamento social e comportamento mais emotivo, sugerindo que esses indivíduos possuem um perfil psicológico distinto.

Muitas das alterações comportamentais anteriormente descritas estão presentes também no autismo. Essa constatação não passou despercebida por diversos autores, sendo que os trabalhos de Brown *et al.* (1982a, 1982b) e Meryash *et al.* (1982) foram os que, inicialmente, alertaram a comunidade científica para essa possível associação. A sugestão de uma possível relação causal entre a SXF e o autismo originou a hipótese de que ela seria uma das causas, senão a causa, do autismo, tendo sido proposto o termo autismo-síndrome do cromossomo X frágil (AFRAX) por Gillberg *et al.* (1986).

Ao longo da década de 1980, diversos estudos estimaram a freqüência de indivíduos com SXF entre os autistas. Gillberg (1988), revisando diversas publicações, calculou entre 5 e 16% a participação da SXF como fator etiológico em todos os casos de autismo. Mais recentemente, devido aos avanços dos estudos moleculares, se constatou

que alguns desses indivíduos eram acometidos por uma outra alteração causadora do sítio frágil em Xq28, a mutação FRAXE no gene FMR-2. Além disso, a frequência de casos de síndrome do X frágil em autistas foi recalculada e obteve valores inferiores aos estimados nos estudos anteriores, sendo, atualmente, inferior a 3% (Klauck *et al.*, 1997; Meyer *et al.*, 1998).

Levando em conta o que foi exposto, especialmente a classificação dos distúrbios globais do desenvolvimento, os diferentes instrumentos diagnósticos, a variedade de exames complementares realizados e a possibilidade de associação com outros distúrbios, faz-se necessário que indivíduos com hipótese diagnóstica inicial de autismo sejam minuciosamente avaliados.

A dissertação de mestrado deste autor (Steiner, 1998, 1999) teve como princípio a idéia de que os autistas deveriam ser avaliados de forma sistemática e integrada, sendo proposto um protocolo de análise clínica e laboratorial, multi e interdisciplinar, desses indivíduos. Esse protocolo, por sua vez, norteou o presente estudo.

## 2. OBJETIVOS

---

### **Principal:**

1. Caracterizar os aspectos genético-clínicos, neurológicos e psicológicos de um grupo de indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento.

### **Secundários:**

2. Aplicar um protocolo de avaliação complementar composto por exame de cariótipo com pesquisa do sítio frágil do cromossomo X, análise molecular das mutações associadas ao cromossomo X frágil e triagem bioquímica para erros inatos do metabolismo, além de estudo do sistema nervoso central, utilizando-se exames de eletroencefalograma, ressonância magnética e cintilografia de perfusão sanguínea cerebral (SPECT).
3. Identificar, entre os indivíduos analisados, a presença de fator ou fatores etiológicos comumente associados ao autismo e quadros clínicos correlatos.
4. Comparar as características do comportamento de eventuais autistas com diagnóstico da síndrome do X frágil com o restante da amostra e com deficientes mentais estudados anteriormente em nosso serviço, bem como com dados da literatura (Guerreiro, 1993; Guerreiro *et al.*, 1998; Marques-de-Faria, 1994).

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

---

O presente trabalho foi realizado de forma prospectiva a partir de indivíduos avaliados com diagnóstico inicial de autismo nos ambulatórios do Serviço de Genética Clínica do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp). Além dos indivíduos atendidos em nível ambulatorial, foram incluídos os alunos procedentes de três diferentes instituições especializadas no tratamento multidisciplinar a autistas da região de Campinas, SP, totalizando 103 sujeitos.

Os critérios de inclusão foram: (1) o diagnóstico de autismo, autismo atípico ou síndrome de Asperger, (2) a realização de exames para pesquisa de possíveis condições específicas, geneticamente determinadas ou não, conforme protocolo estabelecido e detalhado a seguir, e (3) a realização de pelo menos um dos exames de neuroimagem propostos. Foram considerados critérios de exclusão o não cumprimento de um dos critérios mencionados anteriormente ou o diagnóstico da síndrome de Rett, essa última por representar uma condição com etiologia e evolução clínica distintas em relação ao demais componentes do grupo dos transtornos globais do desenvolvimento.

Após o consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsável(is) legal(is) pelos indivíduos avaliados (anexo 1), aprovado pelo Comitê de Ética da FCM/Unicamp, conforme o parecer número 329/96 emitido por este órgão, foram propostos os seguintes procedimentos:

1. **Anamnese:** os dados obtidos junto aos genitores ou responsáveis legais incluíram a identificação do caso-índice e de seus genitores, os antecedentes clínicos maternos e

paternos, a história obstétrica, as condições gerais do caso-índice ao nascimento, as características de seu desenvolvimento neuropsicomotor, passado mórbido e ocorrência de crises convulsivas. Nos antecedentes familiares, foram enfatizados aspectos relacionados à recorrência de autismo, além de outros distúrbios de desenvolvimento, comportamento, aprendizado, atenção e(ou) linguagem. O roteiro da anamnese seguiu o modelo do prontuário clínico geral usado no serviço de Genética Clínica do Departamento de Genética Médica da FCM/Unicamp (anexo 2).

2. **Exame físico**, com especial atenção à presença de sinais comumente associados a cromossomopatias e outras afecções de etiologia genética, conforme roteiro do prontuário clínico (anexo 2).
3. **Avaliação neuropsicológica**: incluiu (1) a aplicação dos critérios diagnósticos para os transtornos globais do desenvolvimento segundo o DSM-IV (APA, 1994) (anexo 3), (2) bateria de testes neuropsicológicos Luria-Nebraska para crianças (Golden, 1987) que avalia 10 áreas neuropsicológicas e (3) Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - WISC (Wechsler, 1955), aplicada com o objetivo de medir quantitativa e qualitativamente o nível cognitivo geral. Os testes neuropsicológicos foram realizados voluntariamente pela psicóloga Patrícia Ribeiro Campos Corrêa em atendimento ambulatorial no Hospital de Clínicas da FCM/Unicamp.
4. **Triagem bioquímica para erros inatos do metabolismo**: constou da realização de bateria de testes bioquímicos para triagem de erros inatos do metabolismo (anexo 4), a partir de amostras de urina, segundo a padronização técnica do setor de Líquidos Biológicos do Departamento de Patologia Clínica da FCM/Unicamp, complementada com cromatografias de aminoácidos em amostras de urina e de plasma, realizada em

colaboração com o Laboratório de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da Unidade de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sob supervisão da Dra. Janice Carneiro Coelho.

5. **Exame de cariótipo complementado com pesquisa de sítios frágeis sensíveis ao folato:** visando a análise citogenética a partir de linfócitos do sangue periférico, com resolução de, aproximadamente, 500 bandas por lote haplóide, além de pesquisa do fra(X) conforme padronização técnica estabelecida pelo laboratório de Citogenética do Departamento de Genética Médica da FCM/Unicamp, segundo os passos relacionados no anexo 5.
  
6. **Análise molecular das mutações relacionadas ao cromossomo X frágil (FRAXA, FRAXE e FRAXF):** usando o método da reação em cadeia da polimerase (PCR) (anexo 6) sendo a análise realizada no Laboratório de Genética Molecular do Departamento de Genética Médica da FCM/Unicamp, sob supervisão da Dra. Iscia Lopes-Cendes, e usando também a técnica de Southern blotting (anexo 7), sendo o estudo realizado no *Cytogenetics and Molecular Genetics* do *Women's and Children's Hospital* de Adelaide, Austrália, sob supervisão da Dra. Agi K. Gedeon e do Dr. John C. Mulley.
  
7. **Eletroencefalograma:** em vigília e sono, sob sedação quando necessário, seguindo o padrão internacional de colocação de eletrodos 10-20 e realizado no setor de Eletroencefalografia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas sob supervisão do Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro, conforme descrição no anexo 8.

8. **Ressonância magnética de crânio:** com aquisição de imagens em seis planos diferentes em aparelho Elscint-Prestige de 2.0 Tesla, realizada no setor de Ressonância Magnética do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de São Paulo (USP) sob supervisão do Dr. José Ribeiro de Menezes Netto, e no Setor de Ressonância Magnética do Hospital de Clínicas da Unicamp, sob supervisão da Dra. Veronica de Araújo Zanardi e do Dr. Fernando Cendes, conforme protocolo descrito no anexo 9.
9. **SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*):** pela administração do radiofármaco Tc99m-HMPAO numa gama-câmara tomográfica rotacional, realizada no serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia do HC/Unicamp, sob supervisão da Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, conforme técnica descrita no anexo 10.
10. **Análise Estatística:** por meio da aplicação de testes de qui-quadrado e teste exato de Fisher, em tabelas de contingência, com o nível de significância fixado em 5% (Beiguelman, 1991), com auxílio e supervisão do Prof. Dr. Luis Alberto Magna do Departamento de Genética Médica da FCM/Unicamp. A comparação estatística foi realizada intragrupos e com controles do próprio serviço, quando disponíveis, ou com dados da literatura. Para análise da consangüinidade foi utilizado o coeficiente de consangüinidade ( $r$ ) que indica a probabilidade de dois indivíduos aparentados terem herdado genes idênticos, herdados de um ancestral comum a ambos, conforme Beiguelman (1994).

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

### **4.1. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA AMOSTRA**

A amostra foi inicialmente constituída por 103 indivíduos, sendo 23% encaminhados pela Associação para o Desenvolvimento do Autista de Campinas (ADACAMP), 23% pela Associação dos Pais e Amigos dos Autistas de Itu (AMAI), 20% pelo Centro de Estudos e Desenvolvimento do Autismo e Patologias Associadas de Pirassununga (CEDAP), 15% por médicos neurologistas ou neuropediatras, 10% por Associações de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAEs), 3% por médicos geneticistas e 3% por outras instituições, como o Centro de Estudos e Reabilitação Dr. Gabriel Porto, o Centro de Integração, Reabilitação e Vivência do Autista (CIRVA) de Indaiatuba e ainda enviados por médico psiquiatra ou psicólogo clínico. Além desses, outros 3% resultaram de procura espontânea pelo serviço.

Considerando essa amostra preliminar, a idade dos indivíduos à época da primeira consulta variou de 2 anos e 7 meses a 28 anos e 7 meses, com média de 9 anos e 9 meses. A distribuição conforme o sexo foi de 84 homens para 19 mulheres, resultando em uma razão de sexo de 4,4:1. A idade média das mães foi de 27 anos e 2 meses, enquanto a idade média dos pais foi de 29 anos e 4 meses. Apesar de constar entre os dados de identificação do prontuário clínico (anexo 2), a origem étnica dos indivíduos não foi computada por ser considerada de constatação imprecisa na população brasileira e porque dados da literatura indicam não haver predomínio do autismo em nenhum grupo étnico específico (Gillberg, 1988).

Todos os 103 indivíduos encaminhados ao serviço foram avaliados conforme os critérios do DSM-IV para os transtornos globais do desenvolvimento (APA, 1994), sendo obtidos os diagnósticos funcionais apresentados na tabela 1:

Tabela 1: Diagnósticos segundo DSM-IV e CID-10: frequência em 103 indivíduos.

<i>diagnóstico</i>	<i>código</i> <i>DSM-IV</i>	<i>código</i> <i>CID-10</i>	<i>n</i>
<b><i>autismo</i></b>	299.00	F 84.0	68 (67%)
<b><i>autismo atípico</i></b>	299.80	F 84.1	16 (15%)
<b><i>síndrome de Asperger</i></b>	299.80	F 84.5	11 (10%)
<b><i>síndrome de Rett</i></b>	299.80	F 84.2	2 (2%)
<b><i>esquizofrenia/psicose infantil</i></b>	295.00	F 20	3 (3%)
<b><i>não autista/deficiência mental leve</i></b>	317.00	F 70	3 (3%)
<b>total:</b>			103 (100%)

Dessa amostra inicial, foram excluídos três pacientes com diagnóstico de psicose infantil e duas meninas com diagnóstico de síndrome de Rett, além dos três indivíduos não autistas que apresentavam retardamento neuropsicomotor em grau leve, sem outras características compatíveis com os transtornos globais do desenvolvimento. Além desses, outros 11 indivíduos foram excluídos devido à não conclusão da investigação complementar proposta.

Por essa razão, um primeiro item que merece discussão é a dificuldade de aplicação dos exames propostos. Deve-se ressaltar que as avaliações e exames que estiveram sob supervisão direta do pesquisador foram efetuados em sua totalidade, sendo que os exames dependentes de outros setores e profissionais do HC/Unicamp puderam ser parcialmente finalizados. As razões para a dificuldade na realização dos exames

complementares compreendiam limitação de transporte ao HC/Unicamp, mesmo com a intervenção do Serviço Social do HC e das instituições de origem, limitação no número de agendamentos e ausência de anestesista para a realização dos exames de neuroimagem (SPECT e ressonância magnética), além de defeitos técnicos no equipamento de ressonância magnética, resultando em interrupção por períodos prolongados dos exames previamente agendados para a manutenção do aparelho.

A amostra final ficou constituída por 84 indivíduos, que foram classificados em três grupos conforme o diagnóstico de autismo (grupo A), autismo atípico (grupo B) e síndrome de Asperger (grupo C). Posteriormente, os grupos A e B foram subdivididos em 1 e 2, conforme a ausência ou presença de um diagnóstico etiológico específico, resultando em subgrupos A1 (autismo idiopático), A2 (autismo sindrômico), B1 (autismo atípico idiopático) e B2 (autismo atípico sindrômico). No grupo C tal subdivisão não chegou a ser aplicada pois a investigação clínico-laboratorial não revelou fatores etiológicos específicos. As características de identificação de cada subgrupo estão descritas na tabela 2, sendo que os dados de identificação da amostra final não diferiram dos da amostra inicial.

Com relação ao sexo, apesar de haver predomínio de homens no grupo A, a análise estatística não mostrou diferenças entre os grupos A, B e C ( $\chi^2_{(2)} = 4,87$ ;  $p = 0,09$ ), o que pode estar relacionado ao número reduzido de componentes nos grupos B e C. Os critérios idade média dos pacientes e dos genitores também não apresentaram desvios entre os grupos. Tais constatações haviam sido feitas previamente por outros pesquisadores que indicaram, ainda, não haver predomínio de autistas oriundos de regiões urbanas ou rurais (Gillberg, 1988), nem em indivíduos procedentes de diferentes camadas sociais (Gillberg, 1993). Tais fatos, segundo esse autor, depõem contra um modelo psicossocial para a gênese do autismo. Por outro lado, esse mesmo autor (Gillberg, 1993) relata que parece haver um predomínio de casos de autismo entre filhos de imigrantes quando comparados a filhos dos nativos dos países onde os estudos

epidemiológicos foram realizados e, embora não haja uma explicação clara para esse fato, sugere-se que os imigrantes (especialmente as gestantes) estariam mais expostos a fatores ambientais adversos diferentes dos seus países de origem, os quais poderiam atuar na gênese do autismo dentro de um modelo multifatorial.

Resumos clínicos incluindo dados referentes a sexo, idade, instituição de procedência, diagnóstico funcional e etiológico, esse último quando disponível, estão detalhados no anexo 11.

Tabela 2: Transtornos globais do desenvolvimento: grupos clínicos segundo razão de sexo, médias de idade dos pacientes e seus genitores(\*).

	<i>n</i>	<i>razão de sexo</i> <i>(M:F)</i>	<i>idade média</i> <i>do paciente</i>	<i>idade média</i> <i>paterna</i>	<i>idade média</i> <i>materna</i>
<b>subgrupo A1</b>	46	43:3 (14,3:1)	10 anos	27,5 anos	29,8 anos
<b>subgrupo A2</b>	14	11:3 (3,6:1)	10,2 anos	28,7 anos	30,8 anos
<b>grupo A</b>	60	54:6 (9:1)	10 anos	27,7 anos	29,5 anos
<b>subgrupo B1</b>	9	7:2 (3,5:1)	7,6 anos	23,1 anos	27,3 anos
<b>subgrupo B2</b>	4	2:2 (1:1)	7,1 anos	24,5 anos	26 anos
<b>grupo B</b>	13	9:4 (2,2:1)	7,4 anos	23,7 anos	26,9 anos
<b>grupo C</b>	11	8:3 (2,7:1)	11,8 anos	28,1 anos	29,5 anos
<b>total</b>	<b>84</b>	<b>71:17 (4,1:1)</b>	<b>9,9 anos</b>	<b>27,1 anos</b>	<b>29,3 anos</b>

Chave: M = masculino, F = feminino.

(\*) à época da primeira consulta

## **4.2. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA**

Todos os pacientes foram inicialmente avaliados com a utilização dos critérios diagnósticos para o autismo, segundo o DSM-IV (anexo 3), que se encontram resumidos na lista 1. A tabela 3 mostra a distribuição dos resultados considerando os itens relativos a cada critério presentes nos indivíduos da amostra.

Lista 1: Sintomas descritos nos critérios diagnósticos do DSM-IV para autismo.

---

### **Grupo 1: Interação social**

**1a:** perda no uso de comportamentos não verbais que regulam a interação social

**1b:** falha no desenvolvimento de relacionamentos interpessoais

**1c:** falha na procura espontânea em dividir interesses com outras pessoas

**1d:** falta de reciprocidade social ou emocional

### **Grupo 2: Linguagem e comunicação**

**2a:** atraso no desenvolvimento da linguagem oral

**2b:** perda na habilidade de iniciar ou sustentar um diálogo

**2c:** linguagem estereotipada, repetitiva ou idiossincrática

**2d:** falta de jogos imaginativos e simbólicos

### **Grupo 3: Comportamentos, interesses e atividades**

**3a:** padrões estereotipados e restritos de interesses

**3b:** rotinas e rituais específicos e não funcionais

**3c:** maneirismos e estereotipias motoras

**3d:** preocupação persistente com partes de objetos

---

Tabela 3: Frequência dos critérios diagnósticos do DSM-IV em pacientes autistas e com síndrome de Asperger.

<i>item</i>	<i>autismo</i>	<i>síndrome de Asperger</i>	<i>comparação estatística</i>
	<i>grupos A + B (n = 73)</i>	<i>grupo C (n = 11)</i>	<i>A + B vs. C</i>
<b>1a</b>	67 (92%)	10 (91%)	p = 1,00
<b>1b</b>	65 (89%)	9 (82%)	p = 0,61
<b>1c</b>	43 (59%)	5 (45%)	p = 0,68
<b>1d</b>	15 (20,5%)	1 (9%)	p = 0,68
<b>2a</b>	65 (89%)	6 (54%)	p = 0,01
<b>2b</b>	20 (27%)	4 (36%)	p = 0,72
<b>2c</b>	22 (30%)	9 (82%)	p < 0,01
<b>2d</b>	52 (71%)	2 (18%)	p < 0,01
<b>3a</b>	61 (83,5%)	11 (100%)	p = 0,35
<b>3b</b>	36 (49%)	9 (82%)	p = 0,06
<b>3c</b>	55 (75%)	8 (73%)	p = 1,00
<b>3d</b>	36 (49%)	7 (64%)	p = 0,52

É oportuno mencionar que os critérios diagnósticos para o autismo foram usados como instrumento de triagem clínica para todos os indivíduos da amostra, sendo que, frente à hipótese diagnóstica de outro transtorno global do desenvolvimento, como a síndrome de Asperger ou a síndrome de Rett, foram aplicados critérios específicos para essas situações, descritos no anexo 3.

Com relação à tabela 3, nota-se que os critérios mais frequentes foram os itens 1a (perda no uso de comportamentos não verbais), que ocorreu em 92% dos indivíduos nos grupos A + B, e 3a (manutenção de um ou mais padrões restritos de interesse), em 100% dos sujeitos no grupo C. Quanto às habilidades de comunicação verbal, o item 2a (atraso do desenvolvimento da linguagem oral) foi o principal critério nos grupos A + B, ocorrendo em 89% dos casos contra 54% no grupo C, enquanto o critério 2c (uso repetitivo ou estereotipado da linguagem) foi o principal critério do grupo C, presente em 82% desses indivíduos contra 30% dos grupos A + B. Em ambos os grupos, o item de menor frequência foi o 1d (falta de reciprocidade social ou emocional). Pela análise estatística conclui-se que houve poucas divergências entre os grupos, sendo significativas as relacionadas aos itens 2a, 2c e 2d, todas relativas à habilidade de comunicação verbal e não verbal, havendo também uma tendência estatística à diferença no item 3b, referente a rotinas e rituais não específicos.

Tais achados da presente amostra estão de acordo com dados da literatura, entre os quais os apresentados nos trabalhos de Szatmari *et al.* (1995) e Eisenmajer *et al.* (1996). Em estudos comparativos entre crianças autistas e crianças com síndrome de Asperger, esses autores não constataram diferenças significativas com relação à comunicação verbal e poucas foram as diferenças no tocante aos padrões restritos de atividades e interesses, tendo os autistas a tendência um pouco maior a apresentar compulsão e resistência a mudanças. Esses autores observaram que autistas e pessoas

com síndrome de Asperger apresentavam resultados semelhantes no desenvolvimento neuromotor e nas habilidades cognitivas não verbais.

Eisenmajer *et al.* (1996) notaram, também, que indivíduos com síndrome de Asperger pareciam desenvolver melhor contato visual do que autistas da mesma idade, além de terem maior habilidade na realização de jogos com outras pessoas em idade mais avançada. Constataram, também, a menor incidência de atraso na linguagem verbal em crianças com síndrome de Asperger (43,1%) do que em autistas (73,8%), semelhante ao estudo de Szatmari *et al.* (1995), e a maior tendência a apresentarem hiperatividade ou déficit de atenção do que os autistas que, por sua vez, apresentavam maior atraso na aquisição da marcha.

Tais aspectos merecem discussão devido à grande controvérsia em definir a síndrome de Asperger como entidade distinta do autismo. Lorna Wing, pesquisadora que em 1981 traduziu os trabalhos originais de Hans Asperger da língua alemã para a língua inglesa, notou que as diferenças com o autismo se concentravam numa melhor preservação das habilidades comunicativas e cognitivas. Considerando, entretanto, o conjunto de manifestações clínicas, Ghaziuddin *et al.* (1992), citando Wing (1981), sugeriram que a síndrome de Asperger fazia parte de um *continuum* autista e consideraram que toda essa variedade de critérios mais atrapalha do que ajuda, uma vez que a falta de consenso dificulta a interpretação de pesquisas de diferentes centros. O próprio CID-10 (OMS, 1994) admite que “parecer altamente provável que pelo menos alguns casos de síndrome de Asperger representem variedades leves do autismo, sendo incerto se é assim para todos”.

Um fator considerado como divisor entre o autismo e a síndrome de Asperger seria a preservação das habilidades cognitivas, presente em indivíduos com síndrome de Asperger e comprometida nos autistas. Ocorre que a inteligência, nos autistas, tem ampla variação. Na década de 50, eram considerados como não passíveis de avaliação

psicométrica, mas “potencialmente inteligentes”. Na década de 70, a limitação cognitiva não pode mais passar despercebida, a ponto de muitos especialistas relutarem em classificar aqueles indivíduos com manifestações típicas do autismo, porém sem deficiência mental, entre os autistas. Atualmente, considera-se que os autistas apresentam variabilidade quanto aos níveis de inteligência, indo da deficiência mental profunda à inteligência superior, sendo que cerca de 75%, ou mais, possuem QI inferior a 70 (Rapin, 1991; Sigman *et al.*, 1995; Happé & Frith, 1996).

É oportuno destacar a possibilidade de ocorrer um viés na avaliação da capacidade intelectual de indivíduos autistas que se distraem com facilidade, podem se tornar negativistas, respondem pouco aos comandos verbais do examinador, ou ainda não estão motivados em revelar seu melhor desempenho, fornecendo resultados que não refletem sua verdadeira capacidade cognitiva (Rapin, 1991), como foi observado na presente amostra.

As razões para o autismo geralmente estar acompanhado de retardo mental ainda são desconhecidas, sendo provável que o dano neurológico seja extenso o suficiente, na maioria dos indivíduos, para causar limitações em uma série de processos cognitivos (Sigman *et al.*, 1995).

Na presente amostra, os testes psicométricos somente puderam ser realizados nos indivíduos do grupo C, posto que a quase totalidade dos sujeitos dos grupos A e B não responderam aos testes padronizados por encontrarem-se abaixo da idade exigida na aplicação da bateria de Luria-Nebraska, pela ausência de linguagem verbal, por não reconhecerem o uso funcional de objetos essenciais para o teste (lápiz e papel) ou não obedecerem a ordens simples. Por essa razão, durante o desenvolvimento do projeto, optou-se pela avaliação informal, quando não era possível concluir segundo a padronização proposta. Testes específicos para autistas são possíveis mas dependem de treinamento prévio em centro especializado (LeCouter *et al.*, 1989; Lord *et al.*, 1994).

Outra forma de avaliar indiretamente o estado cognitivo foi pela caracterização do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Entre os autistas (grupos A + B), o DNPM foi descrito como atrasado desde o primeiro ano de vida em 41 (56%) dos indivíduos. Catorze (19%) tinham DNPM estacionário ou regressivo após um período inicial aparentemente normal e outros 14 (19%) mostraram atraso apenas para a aquisição da linguagem oral, sendo o desenvolvimento motor considerado normal. Em apenas dois indivíduos (2,7%) o DNPM pode ser qualificado como normal. Dois autistas do grupo A1 (3%) apresentaram alterações da leitura, como a denominada “hiperlexia”<sup>1</sup>.

Entre os sujeitos do grupo C, houve relato de atraso apenas para a aquisição da linguagem verbal em quatro (36%), tendo os sete indivíduos restantes desenvolvimento neuromotor referido como normal.

Ainda com relação à esfera neurológica, destaca-se a ocorrência de epilepsia em 13 (18%) autistas e em um (9%) indivíduo com síndrome de Asperger. A epilepsia é mais freqüente entre os autistas do que na população geral, não havendo um tipo específico de crise ou síndrome epiléptica, podendo ocorrer de forma isolada ou combinada, como crises generalizadas, motoras focais, parciais complexas, ausência atípica etc. (Rapin, 1991). Em relação às síndromes epilépticas, a síndrome de West, ou espasmos infantis, tem sido especificamente relacionada ao autismo e os estudos de Chugani e colaboradores (Chugani *et al.*, 1996; Chugani *et al.*, 1997; Chugani *et al.*, 1999) têm tentado desvendar, por meio de PET, as áreas de disfunção ou os passos metabólicos comprometidos. Tais autores referem que indivíduos com espasmos infantis apresentam tendência a um prognóstico ruim no que concerne às funções neurológicas, sendo que muitos desenvolveram sintomatologia autística.

---

<sup>1</sup> Caracterizado como desenvolvimento da leitura de forma espontânea e antes do período normal de alfabetização e(ou) como compulsão por leitura.

Para finalizar, foram observados comportamentos não listados nos critérios diagnósticos do DSM-IV tais como auto e(ou) heteroagressividade em nove (12%) indivíduos dos grupos A + B e um (9%) do grupo C, hiperatividade em seis (8%) indivíduos dos grupos A + B e um (9%) do grupo C, bem como ansiedade em cinco (6,8%) indivíduos dos grupos A + B e três (27%) do grupo C. Aparente diminuição da sensibilidade à dor ou ao frio foi relatada em dois (2,7%) indivíduos do grupo A1 e um (11%) do grupo B1, e reações paradoxais a estímulos sensoriais em três (4,1%) indivíduos do grupo A1 e um (9%) do grupo C. Outros distúrbios específicos, em um indivíduo, cada, do grupo A1, foram terror noturno<sup>2</sup>, zoofilia<sup>3</sup> e bulimia<sup>4</sup> levando a estado de caquexia (figura 1). Segundo DeLong & Nohria (1994), cerca de metade dos indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento podem apresentar sintomas neuropsiquiátricos além dos descritos nos critérios dos instrumentos diagnósticos mais utilizados.



Figura 1: Paciente F.S. (caso 24) que apresentava bulimia. Notar grave emagrecimento e apresentação facial com movimento de ruminação, induzindo emese após alimentar-se.

<sup>2</sup> Caracterizado como episódios frequentes de interrupção do sono em estado de agitação e pavor, que se mantém por tempo prolongado após o despertar.

<sup>3</sup> Neste caso específico, definido como atividade masturbatória na presença ou envolvendo animais domésticos.

<sup>4</sup> Indicando forma anormal de alimentação caracterizada por excesso de ingestão de alimentos, induzindo vômitos pós-prandiais imediatos.

### **4.3. AVALIAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA**

#### **4.3.1. Antecedentes obstétricos e neonatais**

Na tabela 4 foram reunidos os dados da história obstétrica e neonatal considerados influentes no desenvolvimento neuropsicológico. Foram avaliados, mais especificamente, a idade materna ao nascimento igual ou superior a 35 anos, a ocorrência de abortos e(ou) natimortos em relação ao total de gestações, prematuridade (período gestacional inferior a 36 semanas), baixo peso ao nascimento em gravidez de termo (inferior a 2.500 g), ocorrência de sofrimento fetal perinatal e exposição a fatores ambientais adversos ao desenvolvimento neurológico. O destaque dado às intercorrências acima citadas é devido à sua frequência em indivíduos com distúrbios do desenvolvimento neurológico, incluindo condições geneticamente determinadas e encefalopatias crônicas causadas por injúria perinatal. Além disso, esses dados poderiam ser utilizados na comparação estatística com o grupo controle.

O grupo controle foi formado a partir da casuística de Marques-de-Faria (1994), que analisou indivíduos com retardo mental em diferentes graus, sem síndrome de Down, além de dados da literatura (Nelson, 1991; Piven *et al.*, 1993; Deb *et al.*, 1997).

Outros achados não descritos na tabela, mas que merecem menção, foram a ocorrência de polidrâmnio, presente em um único paciente do grupo A2, o qual apresentava diagnóstico da síndrome acrocalosal, e macrossomia (peso ao nascimento superior a 4.000 g), que ocorreu em três indivíduos do grupo A1, um do grupo C e dois do grupo A2.

Tabela 4: Freqüência dos dados de história obstétrica.

tipo de informação	grupo					controle (n = 170)	p
	A1 (n = 46)	A2 (n = 11)*	B1 (n = 9)	B2 (n = 4)	C (n = 11)		
idade materna ≥ 35 anos	7/46 (15%)	3/11 (27%)	0/9 -	0/4 -	1/11 (9%)	23/164 (14%)	0,56
abortos e(ou) natimortos sobre o nº total de gestações	16/144 (11%)	4/49 (8%)	1/25 (4%)	2/10 (20%)	11/36 (30%)	64/713 (9%)	<0,001
prematuridade	1/46 (2%)	0 -	0 -	1/4 (25%)	0 -	17/163 (10%)	0,26
baixo peso ao nascimento em gestação a termo	2/45 (4%)	0 -	0 -	0 -	0 -	27/155 (17%)	<<0,001
parto domiciliar	0 -	0 -	1/9 (11%)	0 -	0 -	7/168 (4%)	0,35
sofrimento fetal	1/46 (2%)	1/11 (9%)	0 -	1/4 (25%)	0 -	52/169 (30%)	<<0,001
outros fatores do ambiente**	19/46 (41%)	2/11 (18%)	2/9 (22%)	3/4 (75%)	8/11 (73%)	30/170 (17%)	0,11

Obs.:

\* excluídos três indivíduos com síndrome de Down

\*\* Como relacionados a seguir:

- a) hiperemese gravídica grave: dois no grupo A1 e um no grupo B1;
- b) etilismo materno: quatro no grupo A1 e um cada nos grupo A2, B1 e B2;
- c) drogadição materna: dois no grupo A1;
- d) uso de outra(s) substância(s) potencialmente teratogênica(s) no primeiro trimestre: dois no grupo A1;
- e) descarga elétrica de alta voltagem (raio atmosférico): um no grupo A1;
- f) hemorragia periparto significativa: três no grupo A1 e dois no grupo C;
- g) doença hipertensiva específica da gravidez: dois no grupo A1, dois no grupo B2 e três no grupo C;
- h) icterícia neonatal grave e(ou) prolongada: um no grupo A1 e dois no grupo C;
- i) anemia neonatal grave necessitando de transfusão sangüínea: um no grupo A1;
- j) convulsões neonatais: um no grupo A2;
- k) *distress* respiratório: dois no grupo C.

Pelos testes estatísticos, não houve divergências significativas entre os três grupos e o grupo controle nos aspectos idade materna, prematuridade e parto domiciliar.

Quanto ao número de abortos e(ou) natimortos sobre o total de gestações, não houve diferenças entre os grupos A e B, que foram comparados com os grupos C e controle ( $\chi^2_{(3)} = 17,79$ ;  $p < 0,001$ ), mostrando ser esse antecedente mais significativo no grupo C. Essa constatação poderia ser decorrente de um viés de averiguação causado pela genealogia da paciente 48, na qual ocorreram quatro abortos dentre seis gestações do total de sua irmandade, porém mesmo ao se excluir esse indivíduo a diferença se mantém significativa ( $\chi^2_{(3)} = 9,53$ ,  $p = 0,02$ ). Tal dado, sugestivo de uma maior influência de fatores ambientais, depõe contra dados da literatura, que indicam haver uma maior participação de fatores genéticos nas causas da síndrome de Asperger, a partir de uma maior herdabilidade desse distúrbio em relação ao autismo (Gillberg, 1989; Ciaranelo & Ciaranelo, 1995).

Os quesitos baixo peso ao nascimento e sofrimento fetal foram muito menos freqüentes nos grupos avaliados do que no grupo controle, indicando que devem ser pouco determinantes do autismo, ao menos na presente amostra.

Para a maioria dos indivíduos da presente amostra, os fatores gestacionais foram interpretados como coadjuvantes na determinação do quadro comportamental de autismo. Três indivíduos, entretanto, apresentavam antecedentes de fatores ambientais que justificariam, de modo relevante, o desvio do desenvolvimento neurológico. O indivíduo A.L.O. (caso 70), com diagnóstico de autismo, também teve meningite neonatal, enquanto as pacientes R.A.C. (caso 74) e S.M.R. (caso 75), ambas do sexo feminino e com diagnóstico de autismo atípico tiveram, respectivamente, encefalite pós-vacinal e encefalopatia hipóxico-isquêmica associada à prematuridade.

No caso da paciente R.A.C. (caso 74), a vacina em questão era a MMR, cuja associação com o autismo tem sido relatada com freqüência na literatura, embora sua

ação na etiologia do autismo seja controversa (Edwardes & Baltzan, 2001). De todo modo, as indicações são de que a encefalite seja o agente causador do déficit neurológico dessa paciente, e não a vacina propriamente dita.

Nelson (1991) indicou que os fatores pré-natais mais freqüentemente associados ao autismo eram a ocorrência de metrorragia, quadro infeccioso, uso de drogas ou medicamentos e ganho ponderal baixo, além de pré ou pós-maturidade. Piven *et al.* (1993) adicionaram a essa lista parâmetros como multiparidade, gestação precedida de abortamentos ou simultânea a tratamento psiquiátrico, edema generalizado, proteinúria, hipertensão arterial, diabetes gestacional e epilepsia.

Foram sugeridos como fatores de risco, entre as intercorrências perinatais, gestação múltipla, trabalho de parto prolongado (maior que 48 h), apresentação não-cefálica, baixo peso ao nascimento, baixo índice de Apgar, choro demorado, apnéia ou dificuldade às manobras de reanimação, prolapso ou circular de cordão, líquido amniótico meconial, trauma obstétrico e necessidade do uso do fórcepe, vácuo-extração ou anestesia geral (Nelson, 1991; Piven *et al.*, 1993; Deb *et al.*, 1997).

Com relação aos fatores pós-natais imediatos, foram relacionados dificuldade respiratória, septicemia ou meningite, hiperbilirubinemia, anemia grave requerendo transfusão sangüínea, necessidade de oxigenioterapia, além de presença de irritabilidade, hipotonia, convulsões ou sinais de imaturidade, incluindo oscilação térmica (Nelson, 1991; Piven *et al.*, 1993; Deb *et al.*, 1997).

Muitas dessas intercorrências não são fatores de risco exclusivos para o autismo, sendo descritas em outros transtornos do desenvolvimento, como deficiência mental, paralisia cerebral, distúrbios de aprendizagem e epilepsia, estando, em menor freqüência, associados a distúrbios psiquiátricos como a esquizofrenia (Nelson, 1991).

Por fim, os antecedentes não descritos em estudos anteriores como polidrâmnio, relatado no indivíduo D.M.F. (caso 57), e macrossomia, presente nos dois indivíduos

T.L.B.S. (caso 1) e C.R.T.S. (caso 39), todos do grupo A2, foram considerados manifestações relacionadas ao suposto quadro sindrômico dos respectivos pacientes.

#### **4.3.2. Antecedentes familiares**

Foram analisados as informações referentes aos antecedentes familiares mais relevantes, sendo incluídos os dados sobre recorrência de quadro semelhante, deficiência mental e(ou) outros distúrbios do comportamento, bem como epilepsia e consangüinidade entre os genitores.

Essas informações estão demonstradas resumidamente na tabela 5, que apresenta o número de identificação de cada indivíduo da amostra, seguido pelo número de familiares acometidos e o grau de parentesco em relação ao caso índice (dados entre parênteses). O grau de parentesco é definido da seguinte maneira: irmãos(ãs) e genitores são considerados parentes em primeiro grau, meio-irmãos(ãs), tios(as)/sobrinhos(as) e avôs(ós)/netos(as) correspondem a parentes em segundo grau e primo(as) e tios(as)-avós a parentes em terceiro grau.

Tabela 5: Antecedentes familiares por grupo (\*).

antecedente familiar	grupos					p
	A1	A2	B1	B2	C	
dificuldade de aprendizagem	27 (1x1 <sup>o</sup> , 1x2 <sup>o</sup> ); 29 (1x1 <sup>o</sup> ); 55 (1x1 <sup>o</sup> , 1x2 <sup>o</sup> , 1x3 <sup>o</sup> ); 58 (1x1 <sup>o</sup> ); 67 (2x1 <sup>o</sup> , 1x2 <sup>o</sup> ); 88 (1x2 <sup>o</sup> , 2x3 <sup>o</sup> ); 95 (1x3 <sup>o</sup> )	1 (2x2 <sup>o</sup> ); 2 (1x3 <sup>o</sup> ); 3 (1x2 <sup>o</sup> , 2x3 <sup>o</sup> ); 5 (1x2 <sup>o</sup> ); 33 (1x3 <sup>o</sup> ); 38 (2x3 <sup>o</sup> ); 59 (1x3 <sup>o</sup> ); 90 (1x2 <sup>o</sup> ; 1x3 <sup>o</sup> )	66 (1x1 <sup>o</sup> ); 82 (1x1 <sup>o</sup> )		22 (1x4 <sup>o</sup> ); 79 (1x2 <sup>o</sup> , 1x3 <sup>o</sup> )	0,32
deficiência mental	24 (2x2 <sup>o</sup> ); 99 (1x1 <sup>o</sup> )	100 (2x2 <sup>o</sup> , 1x3 <sup>o</sup> )	89 (1x3 <sup>o</sup> )			1,00
esquizofrenia	12 (1x2 <sup>o</sup> ); 17 (1x4 <sup>o</sup> ); 20 (1x2 <sup>o</sup> ); 21 (2x2 <sup>o</sup> ); 27 (1x1 <sup>o</sup> , 1x2 <sup>o</sup> ); 28 (1x1 <sup>o</sup> , 1x2 <sup>o</sup> ); 29 (1x2 <sup>o</sup> ); 40 (2x4 <sup>o</sup> ); 55 (1x2 <sup>o</sup> ); 68 (2x2 <sup>o</sup> , 2x3 <sup>o</sup> ); 85 (2x3 <sup>o</sup> ); 101 (1x2 <sup>o</sup> ); 103 (1x1 <sup>o</sup> , 1x2 <sup>o</sup> )	34 (1x2 <sup>o</sup> ); 39 (1x3 <sup>o</sup> )	31 (1x2 <sup>o</sup> )	93 (1x2 <sup>o</sup> )	80 (1x2 <sup>o</sup> ); 97 (2x3 <sup>o</sup> , 1x4 <sup>o</sup> , 1x5 <sup>o</sup> )	0,72
síndrome de Tourette	10 (1x1 <sup>o</sup> ), 21 (1x1 <sup>o</sup> )					1,00
consangüinidade	13 (r = 1/16); 23 (r = 1/16)	2 (r = ?); 5 (r = 1/8); 33 (r = 1/8); 64 (r = 1/8)				-
recorrência familiar de quadro semelhante	43 (1x5 <sup>o</sup> )				79 (1x2 <sup>o</sup> ); 80 (1x1 <sup>o</sup> , 1x3 <sup>o</sup> ); 86 (1x4 <sup>o</sup> )	0,02
epilepsia	12 (1x1 <sup>o</sup> ); 35 (1x1 <sup>o</sup> , 1x2 <sup>o</sup> ); 52 (1x2 <sup>o</sup> , 1x3 <sup>o</sup> ); 68 (1x2 <sup>o</sup> ); 66 (4x3 <sup>o</sup> )	57 (2x3 <sup>o</sup> )		74 (2x3 <sup>o</sup> )		<<0,001
introspecção			89 (1x2 <sup>o</sup> )			1,00
atraso de fala	24 (1x1 <sup>o</sup> ); 26 (1x3 <sup>o</sup> ); 29 (1x3 <sup>o</sup> )		89 (1x2 <sup>o</sup> , 4x4 <sup>o</sup> , 1x5 <sup>o</sup> )**		48 (1x3 <sup>o</sup> ); 97 (1x1 <sup>o</sup> )	0,15
etilismo e(ou) drogadição	35 (1x1 <sup>o</sup> , 2x2 <sup>o</sup> ); 55 (1x1 <sup>o</sup> )					1,00
depressão	28 (1x2 <sup>o</sup> , 1x3 <sup>o</sup> ); 55 (1x1 <sup>o</sup> , 3x2 <sup>o</sup> ); 103 (1x1 <sup>o</sup> , 1x2 <sup>o</sup> , 3x3 <sup>o</sup> )				79 (1x3 <sup>o</sup> )	0,27

(\*) com identificação dos indivíduos acometidos e, entre parênteses, o número de parentes que apresenta cada distúrbio, bem como o grau de parentesco em relação ao propósito

\*\* ver figura 6.

Na presente amostra, recorrência familiar de quadro semelhante foi descrita em 3 dentre 11 famílias do grupo C (figuras 3 a 5) e em apenas uma dentre 73 famílias dos grupos A + B (figura 2), indicando uma maior tendência a recorrência familiar na síndrome de Asperger. Por outro lado, não houve predomínio de ocorrência de outros distúrbios neuropsiquiátricos nos familiares dos propósitos dos dois grupos.

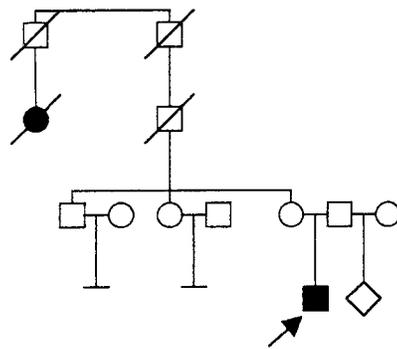


Figura 2: heredograma representativo da genealogia de E.L.B. (caso 43), mostrando possível recorrência familiar de autismo em uma prima em 4º grau materna.

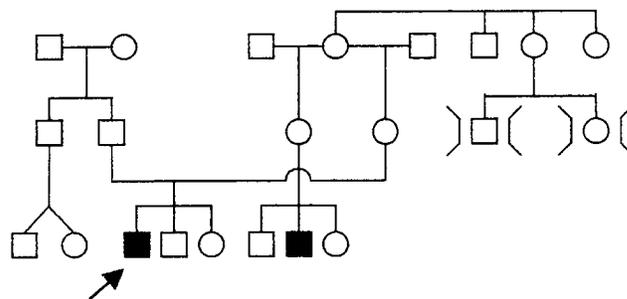


Figura 3: heredograma representativo da genealogia de D.R.J.F. (caso 86) mostrando possível recorrência familiar de síndrome de Asperger.

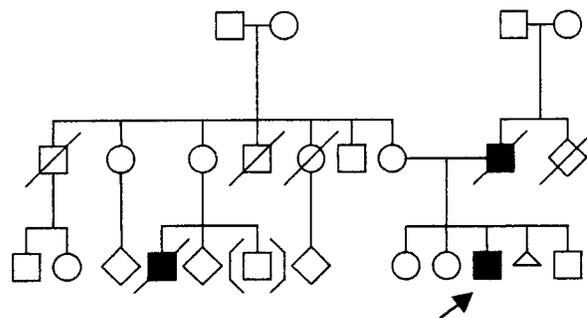


Figura 4: heredograma representativo da genealogia de D.L.A.A. (caso 80) mostrando possível recorrência familiar de síndrome de Asperger.

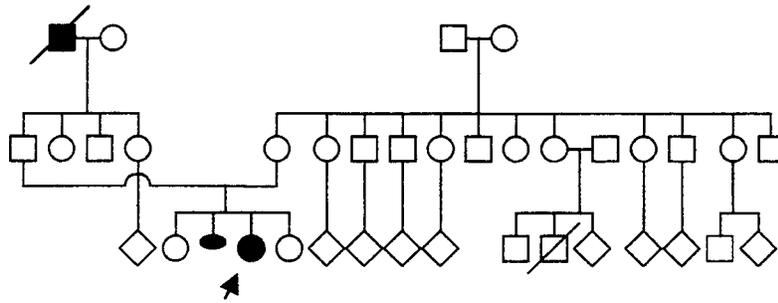


Figura 5: heredograma representativo da genealogia de H.R.O. (caso 79) mostrando possível recorrência familiar de síndrome de Asperger.

Os testes estatísticos mostraram que a recorrência familiar de casos semelhantes foi significativamente mais freqüente no grupo C do que nos grupos A e B, não sendo relatado nenhum caso de recorrência em parentes até o terceiro grau entre os autistas. Por outro lado, foram referidos casos com suposta recorrência familiar de modo mais freqüente e em parentes mais próximos entre os indivíduos com síndrome de Asperger, incluindo provavelmente um genitor.

Tal desigualdade pode ser constatada no risco de recorrência para parentes em primeiro grau, da ordem de 2 a 3% no autismo (Jorde *et al.*, 1991) e de 17% na síndrome de Asperger (Ciaranello & Ciaranello, 1995), valores que diferem do risco teórico para os distúrbios de herança monogênica, podendo ser compatíveis com o modelo de herança multifatorial, e que indicam uma maior herdabilidade da síndrome de Asperger.

Esse predomínio de recorrência familiar de casos de síndrome de Asperger está presente em diversos trabalhos, desde a descrição inicial dessa entidade por Hans Asperger, em 1944. Uma possível explicação para essa constatação seria que os fatores genéticos associados ao fenótipo "síndrome de Asperger" possuem maior herdabilidade do que os determinantes do fenótipo "autismo".

A esse respeito, Gillberg (1989) sugere, entretanto, que não há diferenças nos fatores neurobiológicos implicados na etiologia da síndrome de Asperger e do autismo, sendo que a primeira poderia ser uma variante “menos grave” da segunda e que, independente dos critérios diagnósticos empregados, a utilização do termo “síndrome de Asperger” parece ser mais adequada para alguns pacientes, enquanto “autismo infantil” parece mais apropriado para outros e o uso de um ou outro “rótulo” não significa que a síndrome de Asperger exista como entidade distinta do autismo, ou que o seu diagnóstico invalide o de autismo.

Ainda com relação a diferenças entre autismo e síndrome de Asperger, Gillberg (1989) avaliou 23 crianças com diagnóstico de síndrome de Asperger e comparou as características clínicas com autistas “típicos”. Entre as alterações que diferiram estatisticamente entre os dois grupos, destaca-se a maior agregação de distúrbios correlatos nas famílias dos pacientes com síndrome de Asperger quanto comparada aos autistas, o que não foi verificado na presente amostra.

Além da recorrência de casos semelhantes, diversas alterações de desenvolvimento neurológico e comportamento têm sido descritas em parentes próximos de autistas, sendo geralmente interpretadas como parte de um espectro fenotípico dos transtornos globais do desenvolvimento (Folstein & Piven, 1991; Ciaranello & Ciaranello, 1995).

A esse respeito, dificuldade de aprendizagem ocorreu em seis famílias do grupo A1, oito do grupo A2, duas do grupo B1 e duas do grupo C. Quadros sugestivos de deficiência mental foram relatados em duas famílias do grupo A1, uma do grupo A2 e uma do grupo B1. Dificuldade de aprendizagem é descrita como uma possível manifestação mais branda do quadro comportamental do autismo. Na presente amostra, essa característica ocorreu predominantemente em famílias do grupo A, sendo que no subgrupo A2 foi mais freqüente em parentes em segundo e terceiro grau dos casos-índice,

enquanto no grupo A1 foi mais freqüente em parentes em primeiro grau dos respectivos propósitos além de ter ocorrido em três genitoras dentre as quatro famílias citadas.

Antecedente familiar de epilepsia foi constatado em cinco famílias do grupo A1, uma do grupo A2 e uma do grupo B2.

Atraso de fala esteve presente em familiares de quatro indivíduos do grupo A1, um do grupo B1 e dois do grupo C, sendo particularmente significativa na família do indivíduo C.S.P.F. (caso 89), com distribuição sugestiva de herança ligada ao X (figura 6).

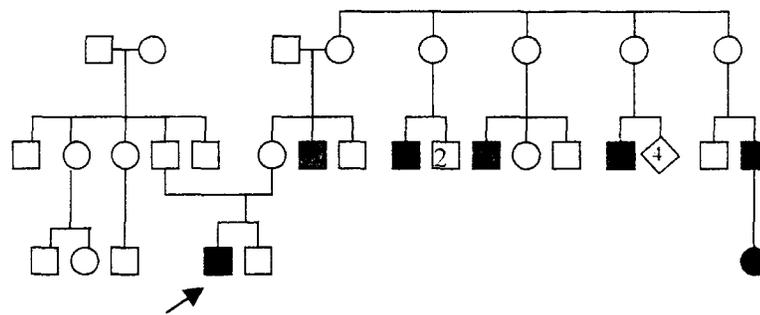


Figura 6: Heredograma representativo da genealogia do indivíduo C.S.P.F. (caso 89) e recorrência familiar de atraso de fala (símbolos preenchidos em azul).

Não foram encontrados, na literatura consultada, dados específicos sobre a freqüência dos antecedentes familiares de epilepsia e de atraso de fala em indivíduos autistas.

Recorrência familiar de distúrbios psiquiátricos com características de esquizofrenia foram relatados em 13 famílias do grupo A1, duas do grupo A2, uma do grupo B1, uma do grupo B2 e duas do grupo C. Além desse, depressão foi descrita em três famílias do grupo A1 e uma do grupo C, comportamento introspectivo esteve presente em um tio materno do indivíduo C.S.P.F. (caso 89) do grupo B1 e nos dois genitores dos indivíduos G.A.H. (caso 96) e A.L.L. (caso 97) do grupo C e havendo, também, quatro casos de etilismo e(ou) drogadição em duas famílias igualmente pertencentes ao grupo A1

Com relação a distúrbios psiquiátricos, observou-se maior agregação de esquizofrenia, distúrbios afetivos e ansiedade nas famílias em que havia um caso de autismo (Folstein & Piven, 1991). DeLong & Nohria (1994) e DeLong (1994) verificaram que, entre os distúrbios afetivos, o distúrbio bipolar é freqüente em famílias de autistas, especialmente nos casos não associados a outros déficits neurológicos. Smalley *et al.* (1995) constataram que, entre os parentes em primeiro grau em 36 famílias com pelo menos um caso de autismo, 64% apresentavam depressão e 39% tinham “fobia social”, enquanto esses valores foram de 19% e 5%, respectivamente, em 21 famílias com casos de esclerose tuberosa e 10 com epilepsia não associada ao autismo, utilizadas como controle.

Outros antecedentes familiares de ordem neuropsiquiátrica dignos de nota foram dois casos de síndrome de Tourette em genitores de indivíduos do grupo A1. Comings & Comings (1991), avaliando 13 famílias com casos de autismo e síndrome de Tourette e revisando estudos prévios sobre o tema, verificaram alta associação entre esses dois distúrbios, bem como com alcoolismo, uso de drogas, distúrbios obsessivo-compulsivos e outras alterações de comportamento, sugerindo a existência de fatores genéticos e neuropatológicos comuns às duas entidades.

Por fim, vale ressaltar que, em 12 famílias, a presença de tais antecedentes correspondeu à recorrência de mais de um distúrbio, tendo havido uma conjunção desses fatores, conforme pode ser verificado no heredograma mostrado na figura 7.

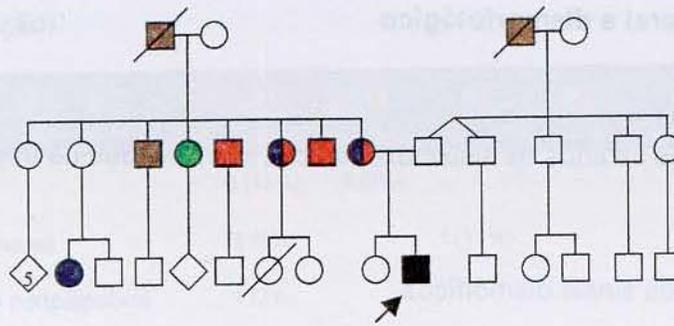


Figura 7: Heredograma representativo da genealogia de M.A.A. (caso 55) (seta) mostrando recorrência familiar de atraso de fala (símbolos em azul), depressão (símbolos em vermelho), esquizofrenia (símbolo em verde) e etilismo (símbolos em marrom).

Essa situação é compatível com um modelo multifatorial, sendo sugerido que genes de predisposição a distúrbios neuropsiquiátricos podem originar diversas manifestações clínicas em diferentes indivíduos, conforme sua interação com outros genes e(ou) com fatores do ambiente (Jorde *et al.*, 1991; Pickles *et al.*, 1996)

Consangüinidade entre os genitores foi verificada em dois indivíduos do grupo A1 e em quatro do grupo A2. Tal fato pode ser explicado por ser o grupo A2 formado por sujeitos que apresentam diagnósticos etiológicos específicos, incluindo doenças com herança autossômica recessiva, como foram dois indivíduos com fenilcetonúria não tratada e uma paciente com uma síndrome aparentemente ainda não descrita, nos quais era esperado aumento da consangüinidade. Por outro lado, o coeficiente médio de endocruzamento na presente amostra (0,005952) foi significativamente maior que o esperado para a população brasileira, estimado em 0,00088 (Freire-Maia, 1989). Além disso, a média dos coeficientes de consangüinidade ( $r$ ) no grupo A2 foi maior do que no grupo A1 (1/8 e 1/16, respectivamente), ou seja, indicando parentesco mais próximo entre os genitores dos casos sindrômicos. Um aumento de consangüinidade também é esperado nos distúrbios com mecanismo de herança multifatorial.

### 4.3.3. Exame físico geral e dismorfológico

Na tabela 6 estão listados os sinais dismórficos identificados na amostra.

Tabela 6: Freqüência dos sinais dismórficos.

<i>sinal clínico</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>B1</i>	<i>B2</i>	<i>C</i>	<i>controle*</i>	<i>p</i>
	<i>n = 46</i>	<i>n = 11**</i>	<i>n = 9</i>	<i>n = 4</i>	<i>n=11</i>	<i>n = 170</i>	
sem sinais dismórficos significativos	11 (24%)	1 (9%)	2 (22%)	-	5 (45%)	nd	0,27
abaulamento frontal	-	1 (9%)	-	-	-	8 (5%)	0,45
acavalgamento de artelhos	-	1 (9%)	-	-	-	nd	0,21
angiofibromas faciais #	-	1 (9%)	-	-	-	nd	0,21
anorquia unilateral	2 (4%)	-	-	-	-	nd	1,00
assimetria craniana	-	1 (9%)	-	-	-	nd	0,21
aumento da distância intermamilar	1 (2%)	-	-	-	-	<b>25 (15%)</b>	<b>0,001</b>
aumento da convexidade ungueal	2 (4%)	-	-	-	-	1	0,20
baixa estatura	1 (2%)	-	1 (11%)	-	1 (9%)	<b>25 (15%)</b>	<b>&lt;0,01</b>
base nasal alargada	3 (6%)	-	-	-	-	5 (3%)	0,69
biotipo longilíneo	2 (4%)	2 (18%)	-	1 (25%)	-	nd	0,06
braquicefalia	8 (17%)	1 (9%)	-	-	1 (9%)	45 (26%)	0,21
calosidade por mordeduras ou atrito	5 (11%)	4 (36%)	-	-	-	nd	0,09
clinodactilia de 5 <sup>os</sup> quirodáctilos	5 (11%)	1 (9%)	3 (33%)	-	1 (9%)	<b>66 (39%)</b>	<b>&lt;&lt;0,001</b>
comissuras bucais desviadas p/ baixo	-	1 (9%)	-	-	-	4 (2%)	0,21
criptorquidia (uni ou bilateral)	2 (4%)	1 (9%)	-	-	-	9 (5%)	1,00
cúbito valgo	5 (11%)	1 (9%)	-	-	-	9 (5%)	0,58
desvios da coluna vertebral	1 (2%)		1 (11%)		1 (9%)	<b>26 (15%)</b>	<b>0,001</b>
distância aumentada entre hálux e 2 <sup>o</sup>	1 (2%)	2 (18%)	-	-	1 (9%)	18 (10%)	0,14
epicanto	4 (9%)	1 (9%)	-	-	1 (9%)	<b>44 (26%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
espessamento metópico	1 (2%)	-	-	-	-	nd	1,00
esterno curto	1 (2%)	-	-	-	-	2 (1%)	1,00

Tabela 6: (continuação).

<i>sinal clínico</i>	<i>A1</i> <i>n = 46</i>	<i>A2</i> <i>n = 11**</i>	<i>B1</i> <i>n = 9</i>	<i>B2</i> <i>n = 4</i>	<i>C</i> <i>n=11</i>	<i>controle*</i> <i>n = 170</i>	<i>p</i>
estrabismo	5 (11%)	1 (9%)	-	-	-	39 (23%)	0,01
excesso de pregas palmares	3 (6%)	-	1 (11%)	-	-	2 (1%)	0,06
excesso de subcutâneo peripalpebral	1 (2%)	-	-	-	-	nd	1,00
face alongada	2 (4%)	1 (9%)	-	-	-	21 (12%)	0,06
falanges distais achatadas	-	1 (9%)	-	-	-	nd	0,21
fendas palpebrais alongadas	3 (6%)	1 (9%)	-	-	1 (9%)	nd	0,53
fendas palpebrais oblíquas p/ baixo	1 (2%)	-	-	-	-	7 (4%)	0,44
fendas palpebrais oblíquas p/ cima	4 (9%)	1 (9%)	-	-	-	31 (18%)	0,03
filtro nasolabial apagado	5 (11%)	-	-	1 (25%)	-	10 (6%)	0,57
filtro nasolabial curto	1 (2%)	-	-	1 (25%)	-	nd	0,39
fóvea coccígea	-	1 (9%)	-	-	-	14 (8%)	0,07
fronte proeminente	-	1 (9%)	-	1 (25%)	-	6 (3%)	1,00
genu valgum	1 (2%)	-	-	-	-	6 (3%)	0,68
hérnia inguinal	1 (2%)	-	-	-	-	3 (2%)	1,00
hiperceratose palmoplantar ¶	1 (2%)	-	-	-	-	nd	1,00
hiperextensibilidade articular	-	1 (9%)	-	-	-	8 (5%)	0,45
hipertelorismo	1 (2%)	1 (9%)	-	1 (25%)	2 (18%)	40 (23%)	<0,001
hipoplasia da bolsa escrotal	2 (4%)	-	-	-	-	nd	1,00
hipoplasia malar/maxilar	2 (4%)	1 (9%)	-	-	-	5 (4%)	0,69
incisivos centrais proeminentes	3 (6%)	2 (18%)	-	-	-	28 (16%)	0,06
macrocrania/macrocefalia	7 (15%)	1 (9%)	1 (11%)	-	-	5 (3%)	<0,01
macrossomia	-	2 (18%)	-	-	-	nd	0,04
mamilos invertidos	1 (2%)	-	-	1 (25%)	-	9 (5%)	0,52
mancha(s) hiperocrômica(s) §	7 (15%)	2 (18%)	4 (44%)	1 (25%)	2 (18%)	nd	0,99
mancha(s) hipocrômica(s) §	5 (11%)	1 (9%)	-	-	1 (9%)	nd	1,00
manchas mongóis	1 (2%)	-	-	-	-	1 (0,5%)	0,50

Tabela 6: (continuação).

<i>sinal clínico</i>	A1 <i>n</i> = 46	A2 <i>n</i> = 11**	B1 <i>n</i> = 9	B2 <i>n</i> = 4 ‡	C <i>n</i> = 11	controle* <i>n</i> = 170	<i>p</i>
microcefalia	3 (6%)	-	-	-	-	27 (16%)	0,02
micro/retrognatismo	1 (2%)	2 (18%)	1 (11%)	-	-	16 (9%)	0,31
narinas antevertidas	-	1 (9%)	-	-	-	4 (2%)	1,00
nevus cutâneos	2 (4%)	1 (9%)	-	-	-	7 (4%)	0,52
obesidade	3 (6%)	2 (18%)	-	-	1 (9%)	6 (3%)	0,31
orelhas dismórficas	4 (9%)	-	-	-	-	27 (16%)	0,03
orelhas em abano	5 (11%)	2 (18%)	1 (11%)	-	-	33 (19%)	0,19
orelhas grandes	-	3 (27%)	-	-	-	3 (1,7%)	<0,01
palato alto/estreito	9 (19%)	3 (27%)	1 (11%)	-	-	62 (36%)	<0,01
peito escavado	1 (2%)	1 (9%)	-	-	-	1 (0,5%)	0,20
pés planos	3 (6%)	1 (9%)	-	-	-	12 (7%)	1,00
plagiocefalia	-	1 (9%)	-	-	-	nd	0,21
polegares de implantação proximal	-	1 (9%)	-	-	-	nd	0,21
polidactilia pós axial	-	2 (18%)	-	-	-	1 (0,5%)	0,02
prega palmar única	2 (4%)	1 (9%)	-	-	1 (9%)	30 (18%)	<0,01
prognatismo	1 (2%)	-	-	-	-	20 (12%)	0,01
sinofre	1 (2%)	-	-	-	-	22 (13%)	<0,01

Obs.: nd = dados não disponíveis; \* amostra de Marques-de-Faria (1994); \*\* excluídos os casos de síndrome de Down referentes aos indivíduos J.A.B.G (caso 42), J.V.S.A. (caso 64) e T.V.S. (caso 90); # específico para esclerose tuberosa; † hiperkeratose palmoplantar tipo Unna-Thost (forma autossômica dominante, herdada); § incluindo 2 casos de mosaico pigmentar tipo Ito.

Na tabela 6 não estão listados três indivíduos que apresentavam características compatíveis com a síndrome de Down, para facilitar a comparação com o grupo controle, do qual também foram excluídos os indivíduos com quadro clínico sugestivo desse diagnóstico.

A maioria dos pacientes avaliados não apresentavam sinais dismórficos suficientes para a caracterização de algum quadro sindrômico específico. Em seis deles, entretanto, foram identificadas hereditopatias monogênicas que determinam algum desvio da morfogênese, mais especificamente esclerose tuberosa, síndrome do cromossomo X frágil, síndrome acrocalosal e síndrome FG, bem como uma suposta síndrome autossômica recessiva ainda não descrita e outra também autossômica recessiva composta por macrocrania, dismorfismos, deficiência mental e autismo identificada por Orstavick *et al.* (1997), conforme detalhadas a seguir.

No indivíduo W.F.L.F. (caso 65), com história de convulsões desde o período neonatal e retardamento mental grave, foram evidenciadas máculas hipocrômicas e angiofibromas faciais, além de calcificações subependimárias no exame de tomografia computadorizada cerebral, dados que permitiram firmar o diagnóstico de esclerose tuberosa.

A esclerose tuberosa é uma doença autossômica dominante, sendo mais de 70% dos casos decorrentes de mutações novas (Hunt & Shepherd, 1993). A tríade clássica de sinais clínicos consiste em deficiência mental, epilepsia e angiofibromas faciais, mas a variabilidade fenotípica é significativa, indo desde indivíduos com o quadro completo até aqueles com manifestações cutâneas mínimas. Smalley *et al.* (1992), em extensa revisão bibliográfica, concluíram que 17 a 58% dos indivíduos com esclerose tuberosa apresentam manifestações de autismo, ao passo que até 3% dos casos de autismo são devidos a essa condição, justificando, desse modo, sua ocorrência no presente estudo.

O indivíduo D.M.F. (caso 57) apresentava retardamento neuromotor associado a sintomas autísticos e convulsões. Ao exame clínico foram evidenciados diversos sinais dismórficos como pregas epicânticas, microretrognatia, comissuras bucais desviadas para baixo, polidactilia pós-axial frustra nos membros superiores e articulada nos inferiores, prepúcio redundante e testículos no canal inguinal. Tais dados, associados a diversas

alterações da anatomia cerebral envolvendo corpo caloso e estruturas adjacentes vistos no exame de ressonância magnética, permitiram definir o diagnóstico de síndrome acrocalosal.

Trata-se de entidade com herança autossômica recessiva caracterizada por anomalias do sistema nervoso central, afetando especialmente o corpo caloso, defeitos de linha média facial e polissindactilia de membros, além de deficiência mental geralmente grave (Courtens *et al.*, 1997). Não há registro prévio, segundo a literatura consultada, de associação entre a síndrome acrocalosal e o autismo.

O indivíduo P.R.F.T. (caso 38) apresentou quadro de comprometimento neurológico grave, com evidente sintomatologia autística, além de exame dismorfológico evidenciando crânio assimétrico, plagiocefalia, fronte alta, hipoplasia maxilar, prognatismo, palato alto, dedos alongados, polegares de implantação proximal, pés planos e varos, bem como criptorquidia à direita. Não há alteração estrutural anal, porém o paciente apresenta períodos de obstipação intestinal. Além disso, nos antecedentes familiares, foram mencionados dois primos maternos com deficiência mental que não puderam ser avaliados clinicamente, mas cuja presença sugere a ocorrência de heredopatia ligada ao cromossomo X, fato que corrobora a hipótese de síndrome FG.

A síndrome FG é uma doença monogênica com padrão de herança recessivo ligado ao X, sendo suas manifestações clínicas bastante variáveis, incluindo anomalias congênitas múltiplas afetando os sistemas cardíaco, gastrointestinal e nervoso central. Juntamente com deficiência mental, podem ocorrer distúrbios de comportamento como hiperatividade, impulsividade, impaciência e agressividade, além de comportamento autístico (Ozonoff *et al.*, 2000), o que justifica sua ocorrência na presente pesquisa.

Na paciente T.V. (caso 5), filha única de um casal saudável e consanguíneo (primos em primeiro grau), a associação de retardamento mental, comportamento autístico e quadro dismórfico caracterizado por anomalias crânofaciais incluindo orelhas

dismórficas, fendas palpebrais alongadas, base nasal alargada, dedos afilados, clinodactilia de 5<sup>os</sup> quirodáctilos, hiperextensibilidade das articulações interfalangeanas, polidactilia frustra na mão esquerda, aumento da distância entre hálux e segundo artelho e fóvea coccígea, bem como consangüinidade entre os genitores, sugerem uma condição autossômica recessiva possivelmente ainda não descrita.

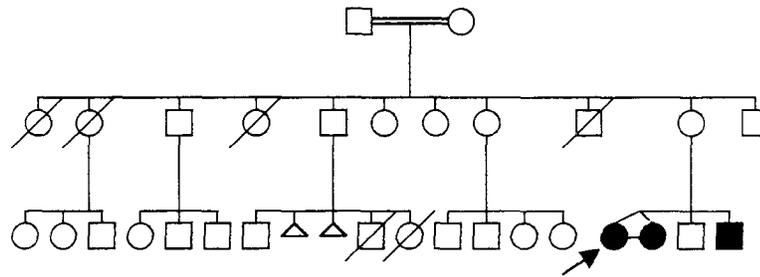


Figura 8: heredograma representativo da genealogia de D.A.P. (caso 3), mostrando recorrência familiar de casos semelhantes.

Com relação à paciente D.A.P. (caso 3), único em que foi relatada recorrência familiar de autismo na irmã gêmea monozigótica (figura 8), o irmão mais novo apresentava deficiência mental sem comportamento autístico, enquanto as gêmeas apresentam quadro de macrocefalia, retardo mental e epilepsia. Os sinais dismórficos presentes em ambas foram macrocrania significativa com abaulamento frontal e parietal, hipertelorismo, base nasal alargada, narinas levemente antevertidas com columela curta e discreta hipoplasia alar, retrognatismo leve, palato alto, incisivos centrais proeminentes, peito escavado, falanges distais levemente achatadas, distância aumentada entre hálux e segundo artelho, diversos nevos de coloração azulada medindo entre 0,3 e 0,5 cm de diâmetro no couro cabeludo e região frontal, além de uma pequena mancha café-com-leite na panturrilha esquerda. O quadro clínico é compatível com uma doença autossômica recessiva descrita por Orstavick *et al.* (1997) em duas irmãs.

Macrocefalia não associada aos diagnósticos acima esteve presente em sete (15%) indivíduos do grupo A1, um (11%) do grupo B1 e um (7%) do grupo A2, valores significativamente mais frequentes no grupo dos autistas do que nos demais ( $p < 0,01$ ) e também semelhantes aos contabilizados por Fidler *et al.* (2000) Deve-se destacar que macrocrania ocorre em 2,5% da população geral (Hunter, 1993), porém é descrita em 8 a 30% dos autistas (Rodier *et al.*, 1997; Fidler *et al.*, 2000). Segundo Piven (1997), há três possíveis explicações para esse fato: (1) aumento da neurogênese cerebral, (2) diminuição dos processos de eliminação neuronal ou (3) aumento da produção de tecido cerebral não neuronal.

Outro sinal que diferiu o grupo dos autistas dos demais grupos foi a presença de manchas cutâneas (figura 9).



Figura 9: Indivíduos C.D.M. (caso 30) (a) e R.L.S.S. (caso 99) (b) mostrando padrão de manchas hiper e hipocrômicas com características de mosaico pigmentar tipo Ito. Notar que em ambos os casos a região hipercrômica respeitava a linha média corporal.

Manchas hipercrômicas isoladas ou aparentemente inespecíficas foram observadas em indivíduos de todos os grupos, sendo em particular mais freqüentes no grupo A1 (6/46 ou 13% da população desse grupo). A esse respeito, Costa & Nunesmaia (1998), em uma amostra de 36 autistas brasileiros, encontraram uma freqüência de 36,1% de manchas hipercrômicas não associadas às doenças neurocutâneas clássicas. Segundo esses autores, o significado clínico dessas manchas sugere que alterações precoces do desenvolvimento embrionário em nível ectodérmico poderiam ser responsáveis por ambos, autismo e alterações de pigmentação cutânea. Por outro lado, segundo Grimes (1990), cerca de 10% a 20% da população normal pode apresentar até três manchas desse tipo. Levando em conta esse dado, quando se compara a freqüência de manchas hipercrômicas nesse subgrupo com a freqüência na população geral nota-se que as mesmas perdem seu significado estatístico.

Ainda com relação às manchas cutâneas, estas eram hipercrômicas em seis indivíduos do grupo A1, dois do grupo A2, quatro do grupo B1, um do grupo B2 e dois do grupo C, sendo hipocrômicas em três do grupo A1. No paciente W.F.L.F. (caso 65), as características foram compatíveis com as descritas na esclerose tuberosa, já discutida anteriormente, e em outros dois indivíduos, ambos do grupo A1, as manchas cutâneas tinham um padrão compatível com o mosaico pigmentar tipo Ito (figura 9).

O mosaico pigmentar tipo Ito, antes considerado uma entidade diagnóstica e denominado hipomelanose de Ito, é atualmente visto como um sinal clínico comum a diversas condições geneticamente determinadas, sendo freqüentemente associado a anomalias cromossômicas em mosaico. Caracteriza-se por máculas hipocrômicas em forma de redemoinhos, estrias ou ainda manchas de contornos irregulares, preferencialmente no tronco, além de convulsões, deficiência mental e anomalias cardíacas, oculares e esqueléticas. Akefeldt e Gillberg (1991) calcularam sua freqüência como sendo de 0,5% entre os autistas. Os indivíduos da presente amostra caracterizados

como portadores do mosaico pigmentar tipo Ito apresentavam, ambos, exame citogenético normal em linfócitos do sangue periférico, sendo que para o indivíduo C.D.M. também foi possível estudo em cultura de fibroblastos, com resultado igualmente normal.

Os demais sinais dismórficos não mostraram desvios estatísticos, tendo ocorrido com frequência semelhante entre os diversos subgrupos e controle. Alguns sinais foram significativamente menos freqüentes na presente amostra do que na amostra controle, como aumento da distância intermamilar, baixa estatura, base nasal alargada, clinodactilia, desvios do eixo da coluna vertebral, epicanto, inclinação para cima das fendas palpebrais, hipertelorismo, microcefalia, pavilhões auriculares dismórficos, palato alto e estreito, prega palmar única, prognatismo e sinofre.

Considerando os dismorfismos em sua totalidade, o grupo C mostrou uma tendência estatística ( $\chi^2_{(2)} = 5,52$ ;  $p < 0,07$ ) a apresentar menos sinais dismórficos do que o grupo A + B, ou seja, indivíduos com síndrome de Asperger tendem a ser menos dismórficos do que os autistas.

Finalizando, dois sinais não descritos por Marques-de-Faria (1994) foram detectados na presente amostra. O primeiro, ocorrido em dois pacientes (25 e 77), foi a aceleração do desenvolvimento puberal<sup>5</sup>. O segundo, que esteve presente nos indivíduos T.L.B.S. (caso 1) e C.R.T.S. (caso 39) do grupo B1, foi a macrossomia. Ambos apresentavam um quadro clínico bastante semelhante caracterizado por macrossomia pré e pós-natal, deficiência mental grave associada a sintomas autísticos e baixa positividade citogenética para o fra(X), respectivamente 1 e 2%, sendo que o estudo molecular afastou as mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF, conforme será discutido mais adiante. Como não foi possível diagnosticar nenhuma das síndromes que cursam com macrossomia descritas na literatura consultada, pode-se estar diante de uma situação clínica não descrita.

---

<sup>5</sup> Caracterizado como a presença, antes dos 14 anos de idade, de caracteres sexuais secundários como vistos no adulto.

#### 4.4. EXAMES CITOGENÉTICOS

Todos os indivíduos da amostra foram submetidos a investigação citogenética, sendo que dez exames (12%) mostraram alterações. Os três indivíduos com quadro clínico de síndrome de Down apresentavam trissomia livre do cromossomo 21. Em outros três, foi identificado um cujo cariótipo apresentava inversão pericêntrica do cromossomo 9 (fig. 10), um com um cromossomo derivado de uma translocação robertsoniana 15/21 (fig. 11) e outro com aumento de heterocromatina do braço longo do cromossomo Y (fig. 12). Além disso, em quatro exames, foi constatada a presença do sítio frágil na região Xq27, sendo que em três deles o percentual de metáfases com essa alteração foi de 1%, 2% e 4%, resultados considerados duvidosos, enquanto o último exame foi positivo em 17% das células analisadas.

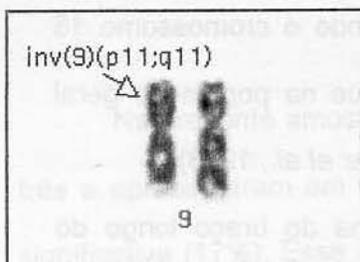


Fig 10: Cariótipo parcial do indivíduo M.C.X.A. (caso 93) mostrando inversão pericêntrica de um cromossomo 9.

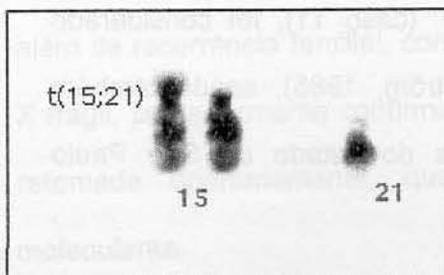


Fig 11: Cariótipo parcial do indivíduo E.C.C. (caso 4) mostrando cromossomo derivado de translocação robertsoniana entre um cromossomo 15 e um cromossomo 21.

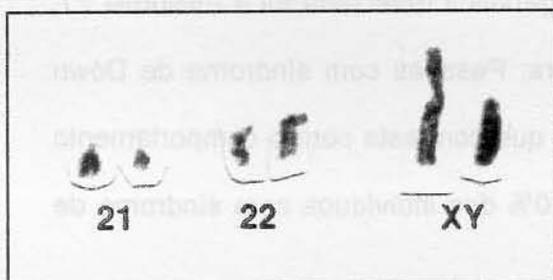


Fig 12: Cariótipo parcial do indivíduo D.G.M.D. (caso 11) mostrando aumento da região heterocromática do braço longo do cromossomo Y e seu tamanho comparado aos demais cromossomos do grupo G e ao cromossomo X.

Com relação ao paciente M.C.X.A. (caso 93), cujo cariótipo foi 46,XY,inv(9)(p11q11)mat, essa alteração é, em geral, interpretada como polimorfismo, sem causar repercussões fenotípicas por envolver região cromossômica rica em heterocromatina constitutiva (Kaiser, 1984). Entretanto, já foi demonstrada a existência de diferentes pontos de quebra nessa região, sendo sugerida a associação com alterações fenotípicas tais como sinais dismórficos secundários, retardo neuropsicomotor ou abortamento habitual (Scarinci *et al.*, 1992). Mais recentemente, houve indicações de um gene de suscetibilidade à esquizofrenia situado próximo a essa região (Nanko *et al.*, 1993; Lee *et al.*, 1998; Kunugi *et al.*, 1999), o que poderia ter implicações no autismo. Vale destacar, também, a existência de casos de distúrbios psiquiátricos entre parentes maternos desse paciente.

Quanto ao indivíduo E.C.C. (caso 4) com cariótipo 45,XY,rob(15;21)(p10q10)mat apesar de, aparentemente, não ter havido perda de material cromossômico, tal constituição cromossômica foi considerada como implicada na gênese do quadro clínico apresentado pelo paciente, uma vez que anormalidades envolvendo o cromossomo 15 são cerca de 40 a 120 vezes mais freqüentes em autistas do que na população geral (Bundey *et al.*, 1994), sendo geralmente de origem materna (Schroer *et al.*, 1998).

Por outro lado, o achado de aumento de heterocromatina do braço longo do cromossomo Y (Yqh+), como visto no indivíduo D.G.M.D. (caso 11), foi considerado polimórfico, sem repercussões clínicas (Gillberg & Wahlström, 1985), sendo também bastante freqüente em realizada com indivíduos normais do estado de São Paulo (Andrade, 1986).

Em nossa amostra, a principal alteração citogenética detectada foi a trissomia 21, que ocorreu em três pacientes, ou 3,6% da amostra. Pessoas com síndrome de Down costumam ser amistosas, afetivas e extrovertidas, o que contrasta com o comportamento descrito no autismo (Ghaziudim, 1997). Cerca de 10% dos indivíduos com síndrome de

Down, entretanto, apresentam alterações comportamentais compatíveis com o autismo e a trissomia 21 é encontrada em cerca de 2% dos autistas (Howlin et al., 1995), portanto a presença de três indivíduos, ou 3,6% da amostra, não foi inesperada no presente estudo.

Finalmente, apesar de não ser uma cromossomopatia clássica, mas sim um marcador da expressão citogenética de uma mutação gênica, o sítio frágil do cromossomo X (figura 13) é a alteração cromossômica mais freqüentemente descrita em autistas, ocorrendo em cerca de 5 a 16% dos casos (Gillberg, 1988).

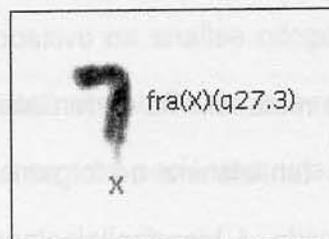


Figura 13: Cariótipo parcial do indivíduo E.C.M. (caso 100), mostrando o sítio frágil em Xq27.3, como detectado em 17% das metáfases analisadas.

Na presente amostra, foi verificada sua presença em quatro indivíduos, sendo que três a apresentaram em baixa positividade (1, 2 e 4%), e apenas um teve positividade significativa (17%). Esse mesmo indivíduo apresentava fenótipo físico e comportamental, além de recorrência familiar, compatíveis com o diagnóstico da síndrome do cromossomo X frágil, posteriormente confirmada por exame de biologia molecular. Tal discussão será retomada oportunamente, quando da apresentação dos resultados dos estudos moleculares.

#### 4.5. TESTES BIOQUÍMICOS

Todos os pacientes da amostra foram submetidos à bateria de testes para triagem de erros inatos do metabolismo em amostra de urina, além de cromatografia de aminoácidos em amostras de plasma e de urina. Dois indivíduos tiveram testes alterados, ambos positivos para a reação do cloreto férrico na triagem e com demonstração de hiperfenilalaninemia e fenilcetonúria na cromatografia de aminoácidos, confirmando o diagnóstico de fenilcetonúria.

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo da fenilalanina bastante conhecido e caracterizado por níveis elevados de fenilalanina no organismo nos indivíduos não tratados a partir dos primeiros meses de vida. A hiperfenilalaninemia tem efeito tóxico no SNC, causando atraso do desenvolvimento neurológico e deficiência mental grave, epilepsia, distúrbios do comportamento e, em alguns casos, diminuição da pigmentação cutânea.

A associação do autismo com a fenilcetonúria havia sido previamente relatada na literatura (Gillberg, 1988), entretanto sua frequência em amostras de indivíduos autistas tem apresentado uma redução gradual em virtude da triagem neonatal e do estabelecimento de tratamento precoce, especialmente nos países desenvolvidos. Em nosso meio, onde a triagem neonatal não contempla a totalidade da população, a fenilcetonúria deve ser pesquisada em autistas que apresentem indícios sugestivos dessa condição, como consangüinidade entre os genitores, diminuição da pigmentação cutânea ou que não tenham realizado o chamado “teste do pezinho”.

#### 4.6. ESTUDOS MOLECULARES

Todos os indivíduos foram submetidos a estudo molecular para pesquisa da síndrome do cromossomo X frágil.

Inicialmente, foram realizados os exames de triagem para a mutação FRAXA pela técnica da PCR, utilizando-se os “primers” descritos por Fu *et al.* (1991). Entre os exames realizados nos indivíduos do sexo masculino, três resultaram inconclusivos, sendo um o do indivíduo francamente positivo na análise citogenética do fra(X) e dois de indivíduos com exame prévio de cariótipo normal. Os demais resultados afastaram a possibilidade da mutação FRAXA, inclusive nos três pacientes cuja pesquisa citogenética do fra(X) tinha resultado duvidosa.

Entre os indivíduos do sexo feminino, em apenas um caso o exame molecular pode afastar a mutação FRAXA, tendo demonstrado a presença de alelos de tamanhos diferentes porém normais, sendo os demais exames inconclusivos.

A figura 14 mostra os resultados de 13 amostras, incluindo o do indivíduo E.C.M. (caso 100), cujo cariótipo com pesquisa do X frágil resultou positivo em 17%, e a paciente 74 com duas bandas indicando tratar-se de mulher homozigota normal para o gene FMR1.

Após os exames de PCR, foi realizada a análise molecular das mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF por meio de digestão com as enzimas *Pst I*, *Eco RI* e *Hind III*, seguido de “Southern blotting” e hibridização com as sondas pfxa3, OxE20 e OxF14 (Southern, 1975; Yu *et al.*, 1991; Knight *et al.*, 1993; Parrish *et al.*, 1994; Ritchie *et al.*, 1994). A digestão pelas enzimas possibilitou a identificação apenas do paciente E.C.M. (caso 100) com a mutação FRAXA, com expansão variando de, aproximadamente, 100 a 900 repetições do triplete CGG (figura 15), abrangendo as faixas de pré-mutação e mutação completa, tendo todos os demais indivíduos resultados normais.

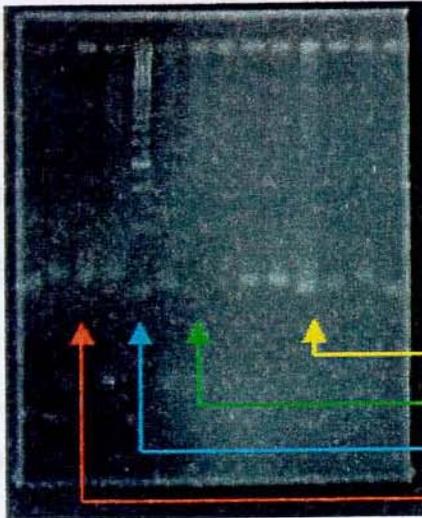


Figura 14: Fotografia do gel de agarose com visualização das bandas de DNA resultantes da eletroforese do produto da PCR no exame de triagem da mutação do FRAXA. As setas indicam exemplos de interpretação do exame.

- 2 bandas: compatível com homozigota normal
- ausência de banda em um homem fra(X)(q27) positivo
- marcador de peso molecular (250 pares de base)
- 1 banda: compatível com hemizigoto normal

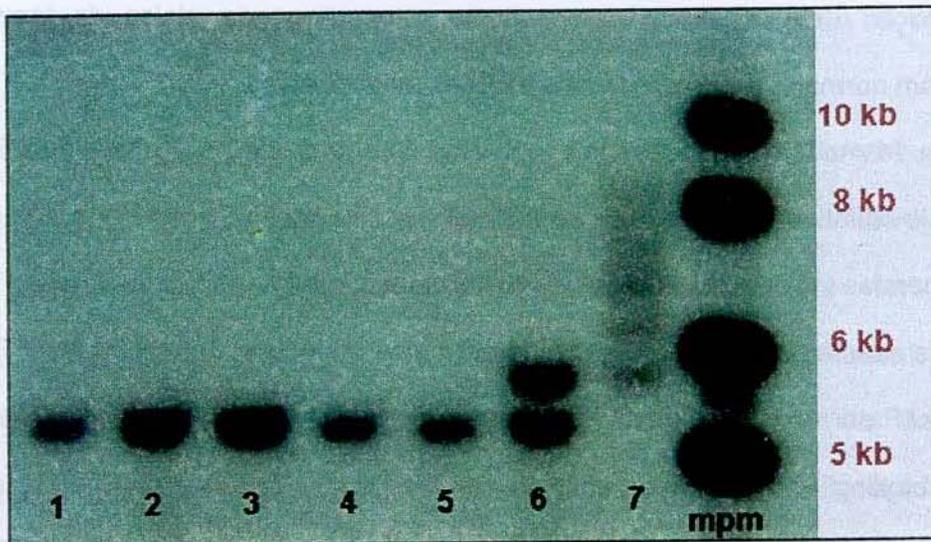


Figura 15: "Southern blotting" de parte das amostras após digestão pela enzima *Eco RI* e hibridização com a sonda pfxa3, mostrando alelos de indivíduos normais (colunas 1 a 5), controle positivo (mulher portadora, coluna 6), indivíduo E.C.M. (caso 100, coluna 7) e marcador de peso molecular (mpm) Generuler® 1 kb.

Finalmente, além dos exames para pesquisa da mutação FRAXA, foi realizada a análise das mutações FRAXE e FRAXF, não sendo detectado nenhum resultado positivo.

Segundo Jacky *et al.* (1991), exames citogenéticos com detecção do fra(X) igual ou inferior a 4% devem ser considerados negativos, podendo ser relevados a juízo clínico. No presente estudo, os três indivíduos que tinham apresentado resultado com baixa positividade no exame citogenético, ausência de quadro dismórfico sugestivo da SXF, além de resultados negativos pelo exame molecular pela técnica da PCR, mostraram alelos normais para as mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (tabela 7).

Tabela 7: Resultados da investigação para a síndrome do cromossomo X frágil pelos métodos laboratoriais empregados:

<i>indivíduo (sexo)</i>	<i>citogenética</i> [fra(X)]	<i>PCR</i>	<i>Southern blotting</i>		
			<i>FRAXA</i>	<i>FRAXE</i>	<i>FRAXF</i>
<i>T.L.B.S., caso 1 (M)</i>	1 %	negativo	normal	normal	normal
<i>E.C.S., caso 27 (M)</i>	4 %	negativo	normal	normal	normal
<i>C.R.T.S., caso 39 (M)</i>	2 %	negativo	normal	normal	normal
<i>E.C.S., caso 100 (M)</i>	17 %	inconclusivo	expandido	normal	normal
<i>C.G.P., caso 45 (M)</i>	0	inconclusivo	normal	normal	normal
<i>C.H.S., caso 47 (M)</i>	0	inconclusivo	normal	normal	normal
<i>demais M</i>	0	negativo	normal	normal	normal
<i>mulheres</i>	0	neg/inconcl.	normal	normal	normal

Apesar do grande ânimo gerado pela descoberta, no início da década de 80, da associação da síndrome do X frágil com o autismo, estudos mais recentes vêm demonstrando que a frequência da mutação FRAXA nessas populações é bem menor do que inicialmente sugerido, sendo o mesmo válido para as mutações FRAXE e FRAXF

(Holden *et al.*, 1996). Assim, a frequência no presente estudo (1,2%) é semelhante aos 0,8% verificados por Klauck *et al.* (1997) em uma amostra de 141 autistas provenientes de 123 famílias, sendo também semelhante a dados obtidos em populações com outros distúrbios do desenvolvimento cognitivo, como 0,5% em uma amostra de 534 pré-escolares com atraso de fala (Mazzocco *et al.*, 1998), 0,56% em 392 pacientes com retardamento mental (Millán *et al.*, 1999), ou 0,9 % dentre 866 indivíduos com retardamento mental inespecífico (Patsalis *et al.*, 1999).

Das três mutações associadas ao sítio frágil em Xq27, a A é a mais freqüente, tanto em autistas como em deficientes mentais, sendo a única detectada, ainda que em mosaico, em um caso da presente amostra. Mosaicismo para essa mutação havia sido descrito previamente por Cohen *et al.* (1996), sendo sugerido que tenha correlação com o nível de desenvolvimento de habilidades cognitivas, com a ressalva de que o mosaicismo detectado em leucócitos não representa, necessariamente, o mesmo grau de mosaicismo em tecidos neuronais.

Outros parâmetros que procuraram associar a mutação FRAXA a manifestações autísticas foram afastados, como sua correlação exclusiva com o sexo masculino (Cohen *et al.*, 1989; Bailey *et al.*, 1993), presença apenas em casos familiares de autismo (Holden *et al.*, 1996) ou maior gravidade clínica apenas em expansões grandes do triplete CGG (Jacobs, 1991; Fisch *et al.*, 1996).

Devido à frequência baixa de indivíduos com diagnóstico da síndrome do cromossomo X frágil em nossa amostra, não foi possível realizar estudo comparativo com outros portadores de deficiência mental ou da própria síndrome do X frágil, conforme proposto nos objetivos iniciais do projeto.

Ainda com relação aos testes moleculares, apesar de não estar originalmente previsto no projeto, foi feita análise molecular dos pacientes D.S.L. (caso 2) e F.B.A. (caso 33) que apresentaram alterações bioquímicas compatíveis com fenilcetonúria. Os testes

revelaram serem ambos homozigotos para a mutação IVS10nt-11g/a do gene da deficiência de hidroxilase de fenilalanina. Tal mutação é freqüente em populações sul-européias e se manifesta com fenótipo bioquímico grave (Dworniczak *et al.*, 1991), sendo portanto resultado esperado tendo em vista a ascendência e o quadro clínico dos dois indivíduos analisados.

Outro exame que não estava previsto no projeto original era a análise molecular da região para as síndromes de Prader-Willi e Angelman (PWS/AS). Durante a avaliação clínica, foi constatado que o indivíduo J.R.A. (caso 28) apresentava quadro de hiperfagia, obesidade e medidas de mãos e pés no limite inferior da normalidade. O resultado de seu exame de cariótipo, realizado em nosso serviço, deixava dúvidas quanto à presença de uma deleção intersticial no braço longo do cromossomo 15. Dessa forma, foi feito estudo de metilação da região PWS/AS, com resultado normal. Diante disso, e considerando que a evolução clínica não era compatível com a descrita na síndrome de Prader-Willi, tal diagnóstico foi afastado.

## 4.7. EXAMES COMPLEMENTARES NA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

### 4.7.1. Eletroencefalograma

Foram realizados 72 exames de EEG, dos quais 51 (71%) resultaram normais e 21 (29%) alterados. Os achados de EEG e os indivíduos afetados em cada subgrupo são apresentados na tabela 8.

Tabela 8: Achados de EEG.

tipo de alteração EEG	grupos				
	A1	A2	B1	B2	C
normal	6, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 21, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 40, 55, 58, 67, 68, 69, 72, 76, 77, 81, 85, 92, 95, 99, 101	5, 38, 39, 64, 65, 90, 100	31, 49, 63, 82, 83, 95	75, 93	32, 44, 51, 80, 86, 91, 96
atividade epileptiforme generalizada	10, 30				
desorganização difusa ou distúrbio inespecífico generalizado	24, 52	33			
distúrbio inespecífico focal	8, 20, 25, 36, 45, 59, 88	2	41, 66	4, 74	22, 48, 79, 97
<b>total de exames normais</b>	<b>29 (71%)</b>	<b>7 (77%)</b>	<b>6 (75%)</b>	<b>2 (50%)</b>	<b>7 (64%)</b>
<b>total de exames alterados</b>	<b>11 (29%)</b>	<b>2 (23%)</b>	<b>2 (25%)</b>	<b>2 (50%)</b>	<b>4 (36%)</b>
<b>total de exames realizados</b>	<b>40</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>11</b>

Dois pacientes, ambos do grupo A1, apresentavam alterações eletroencefalográficas sugestivas de atividade epileptiforme generalizada.

Em três indivíduos, dois do subgrupo A1 e um do subgrupo A2, foram identificadas alterações difusas ou distúrbios inespecíficos generalizados, sendo que dois indivíduos as

alterações eram inespecíficas, porém de localização em um dos hemisférios, à direita em um indivíduo do grupo A1 e à esquerda em uma paciente do grupo A2.

Em dois casos do grupo A2 foram detectadas alterações eletroencefalográficas localizadas, sendo uma em lobos frontais e outra em lobos parietais.

Em 13 indivíduos as alterações eletroencefalográficas tinham localização envolvendo o lobo temporal, sendo bilateral em dois casos do grupo A1 e em um do grupo C, à direita em um caso do grupo A1 e dois do grupo C, à esquerda em três casos do grupo A1, em região frontotemporal em dois casos do grupo A1, em região têmporo-occipital direita em um caso do grupo C e em região têmporo-parietal direita em um caso do grupo A1.

Vale comentar que a proporção de exames eletroencefalográficos alterados verificada na presente amostra (29%) corresponde a dados prévios da literatura (Minshew, 1991), da ordem de 30%. Houve predomínio de alterações eletroencefalográficas nas regiões temporais, especialmente nos grupos A1 e C, porém a análise estatística revelou não haver diferenças significativas quanto à distribuição intragrupos ( $\chi^2_{(4)} = 1,53$ ;  $p = 0,82$ ), dados semelhantes aos de Minshew (1991).

Dessa maneira, o exame de EEG pode ser interpretado como tendo pouca importância na investigação do diagnóstico etiológico do autismo e da síndrome de Asperger, sendo também pouco útil na diferenciação laboratorial entre ambos.

#### 4.7.2. SPECT cerebral

Foram realizados 62 exames, dos quais 27 (44%) resultaram normais, um (2%) foi inconclusivo e 34 (54%) resultaram alterados. Os achados estão resumidos na tabela 9.

Tabela 9: Achados de SPECT cerebral.

tipo de alteração	grupos				
	A1	A2	B1	B2	C
normal	6, 8, 9, 14, 15, 18, 25, 29, 30, 45, 55, 68, 72, 77, 85, 88, 95	33, 64, 65	41, 49, 63	4	22, 44, 86
hipoperfusão no lobo frontal D		3, 90			
hipoperfusão no lobo frontal E	58, 66				
hipoperfusão em ambos lobos frontais	13, 20, 24, 31, 61, 67		66		48
hipoperfusão cerebelar	10, 11, 12, 23, 26, 27, 58	5	66, 89, 92	74	80
hipoperfusão nos núcleos da base	11, 67		92	74	
alteração da perfusão no lobo temporal D	20, 32	90			32
alteração da perfusão no lobo temporal E	28, 58		31, 82	93	80, 91
alteração da perfusão nos lobos temporais					
alteração da perfusão têmporo-parietal	21				
alteração da perfusão têmporo-occipital	59				
alteração da perfusão occipital					48
alteração da perfusão no hemisf. cerebral E	58, 69				
alteração da perfusão no giro do cíngulo	61				
alteração da perfusão parieto-occipital			92		79
<b>total de exames normais</b>	<b>17 (47%)</b>	<b>3 (43%)</b>	<b>3 (38%)</b>	<b>1 (33%)</b>	<b>3 (38%)</b>
<b>total de exames alterados</b>	<b>19 (53%)</b>	<b>3 (43%)</b>	<b>5 (42%)</b>	<b>2 (67%)</b>	<b>5 (62%)</b>
<b>total de exames inconclusivos</b>		<b>1 (14%)</b>			
<b>total de exames realizados</b>	<b>36</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>8</b>

Houve diminuição da perfusão sanguínea cerebral nos lobos frontais em 12 casos, sendo bilateralmente em cinco do grupo A1 e em um do grupo C, à direita em dois do grupo A2 e à esquerda em outros dois do grupo A1.

Diminuição da perfusão sanguínea cerebral envolvendo os lobos temporais foi demonstrada em 12 casos, sendo à direita em um do grupo C, um do grupo A2 e dois do grupo A1, à esquerda em dois indivíduos, cada, dos grupos A1, B1 e C, além de um caso do grupo B2. Houve, ainda, um paciente do grupo A1 com hipoperfusão nas regiões têmporo-parietais.

Em dois indivíduos foram verificadas alterações da perfusão comprometendo as regiões parieto-occipitais, sendo um caso cada dos grupos B1 e C. Houve, também, um paciente do grupo C com hipoperfusão occipital.

Em 13 indivíduos foi evidenciada hipoperfusão cerebelar (fig. 16), sendo sete do grupo A1, três do grupo B1 e um caso cada nos demais grupos. Entre os mencionados no grupo A1, dois apresentavam alterações no hemisfério esquerdo e em cinco as alterações eram bilaterais.

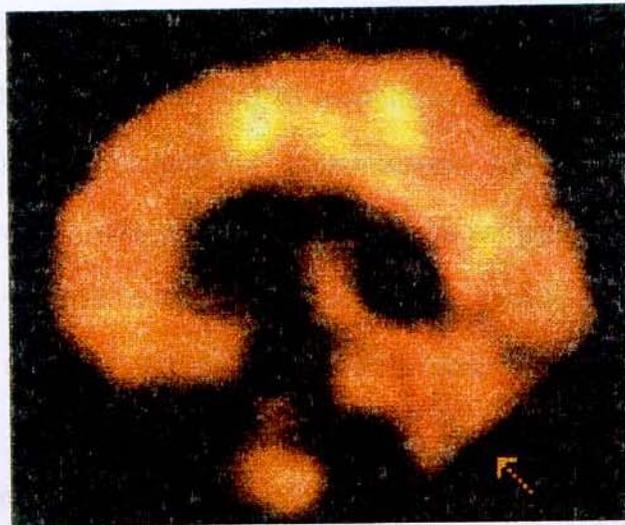


Figura 16: Hipoperfusão cerebelar (seta) no exame do indivíduo P.S.D.B. (caso 23).

Em dois pacientes do grupo A1 houve hipoperfusão de todo hemisfério cerebral esquerdo (um caso) e do giro do cíngulo (um caso). Finalmente, em um indivíduo do grupo A2 o exame de SPECT teve resultado inconclusivo.

Alterações da perfusão sanguínea cerebral foram detectadas em todos os subgrupos em proporções estatisticamente iguais. Enquanto nos subgrupos A2, B1, B2 e C os resultados eram bastante heterogêneos, geralmente correspondendo a um caso isolado de alteração em determinada área anatômica, no grupo A1 as alterações se concentraram principalmente em duas áreas anatômicas: cerebelo (9 exames alterados) e lobos frontais (7 exames alterados). Ao compararmos, porém, essas áreas com os outros subgrupos, não houve diferenças significativas ( $\chi^2_{(4)} = 0,57$ ;  $p = 0,97$ ), sugerindo que o SPECT, apesar da alta sensibilidade, é pouco específico na investigação do autismo e da síndrome de Asperger.

Apesar de pouco específicas para distinguir um grupo do outro, as alterações relatadas são sugestivas de disfunção cerebral e semelhantes aos achados de outros autores (Horwitz et al., 1987, 1988; Minshew et al., 1989), que realizaram estudos com PET em pacientes autistas e encontraram diminuição significativa no metabolismo dos lobos frontais e parietais, áreas integrantes do circuito neuronal da atenção.

Em nosso meio, um estudo utilizando-se SPECT em 11 pacientes portadores da síndrome do X frágil, a maioria apresentando sintomatologia autística, evidenciou hipoperfusão sanguínea nas mesmas áreas descritas acima, além do cerebelo (Guerreiro, 1993; Guerreiro *et al.*, 1998). Esses autores sugeriram que o cerebelo, através de suas amplas conexões com o sistema reticular do tronco cerebral, participe da extensa rede neuronal da atenção.

Hjalgrim *et al.* (1999), avaliando seis indivíduos com SXF e comparando-os a 12 controles normais, verificaram uma hipoperfusão relativa no hemisfério cerebral direito, representando uma inversão na perfusão interhemisférica normalmente vista na população

geral. Tais autores indicam que indivíduos com SXF apresentam hipoperfusão cerebral no córtex frontal direito, córtex fronto-lateral direito e tálamo, bem como, possivelmente, nos gânglios da base, sugerindo uma disfunção no circuito frontal-subcortical na SXF.

O presente trabalho evidenciou o comprometimento das áreas apontadas e reforça os estudos citados no sentido de que há disfunção nos mecanismos corticais para a atenção (circuito neuronal da atenção) no autismo.

### 4.7.3. Ressonância Magnética de encéfalo

Em 65 pacientes foi possível realizar avaliação da anatomia cerebral *in vivo* por ressonância magnética cerebral, com resultados alterados em 30% dos exames. Os achados de neuroimagem estão resumidos na tabela 10.

Tabela 10: Achados de neuroimagem.

tipo de alteração	grupos				
	A1	A2	B1	B2	C
normal	6, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 24, 26, 28, 29, 30, 40, 46, 55, 58, 59, 61, 68, 72, 76, 77, 85, 88, 89, 95, 99	39, 70	31, 41, 63, 82	4, 75, 93	22, 32, 51, 79, 80, 86, 96
alterações ventriculares	52, 67, 69	2, 38, 90			91
alterações do corpo caloso	27, 81				
alterações cerebelares		64	49, 66		
gliose	21			74	97
alargamento dos espaços perivasculares		100			48
alterações temporais		90	49		
alterações incaracterísticas	69				
alterações específicas		57 (*), 65 (**)			
<b>total de exames normais</b>	<b>30 (83%)</b>	<b>2 (25%)</b>	<b>4 (67%)</b>	<b>3 (75%)</b>	<b>7 (70%)</b>
<b>total de exames alterados</b>	<b>6 (17%)</b>	<b>7 (75%)</b>	<b>2 (33%)</b>	<b>1 (25%)</b>	<b>3 (30%)</b>
<b>total de exames realizados</b>	<b>36</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>10</b>

\* alterações ventriculares e cerebelares compatíveis com os achados da síndrome acrocalosal

\*\* calcificações subependimárias, como descritas na esclerose tuberosa

Em dois indivíduos do grupo A1 foi verificada hipoplasia do corpo caloso (fig. 17).

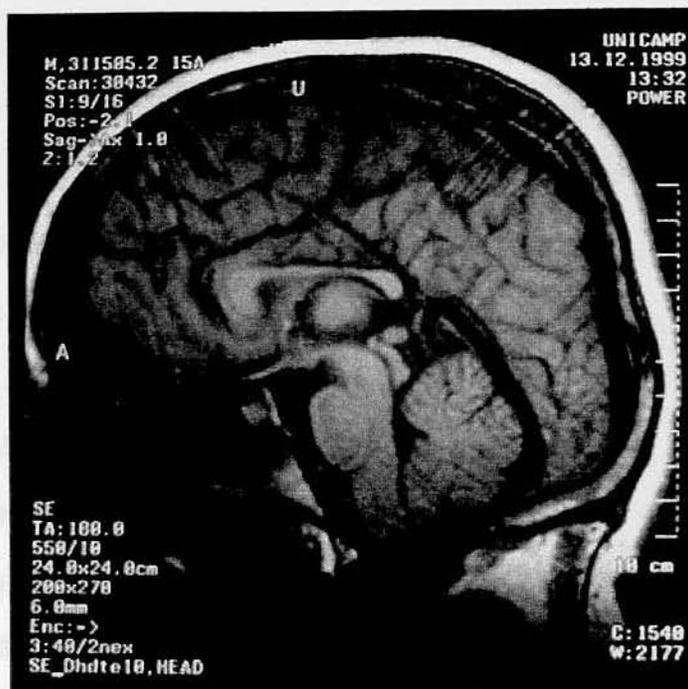


Fig. 17: Corte sagital da ressonância magnética do indivíduo E.C.S. (caso 27) mostrando afilamento do corpo caloso (comparar com Fig. 18).

Alterações do sistema ventricular foram detectadas em sete pacientes, sendo três do grupo A1 (um com diminuição e dois com alargamento), três do grupo A2 (um com retificação e dois com assimetria) e um do grupo C (com assimetria, sendo maior à esquerda).

Em um indivíduo do grupo B1 foi verificada diminuição do giro temporal superior direito.

Em dois pacientes foi detectado alargamento dos espaços perivasculares, sendo nos núcleos da base em um do grupo A2 e nos centros semiovais em um do grupo C.

Alterações cerebelares foram detectadas em três casos, sendo hipoplasia do vérmis em um do grupo A2 e outro do grupo B1 (fig. 18), além de um caso do grupo B1 com ectopia das tonsilas cerebelares.

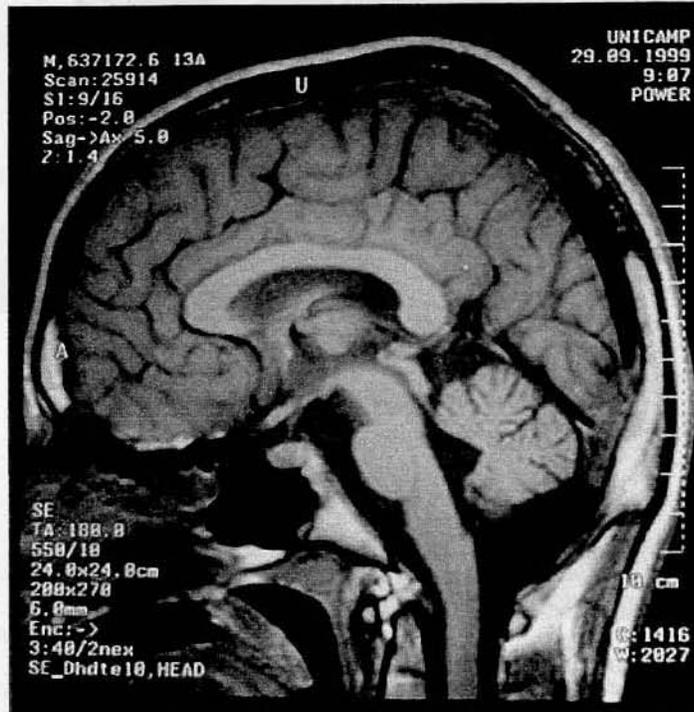


Fig. 18: Corte sagital da ressonância magnética do indivíduo J.V.S.A. (caso 64) mostrando hipoplasia do vérmis cerebelar e corpo caloso de aspecto normal.

Em outros três pacientes foram encontradas áreas de gliose, sendo um caso cada dos grupos A1, B2 e C.

Finalmente, em dois pacientes do grupo A2 foram vistas alterações da morfologia cerebral conseqüentes aos respectivos diagnósticos sindrômicos, ou seja, um caso de síndrome acrocalosal e outro de esclerose tuberosa no qual havia calcificações subependimárias.

Diversas alterações na estrutura cerebral têm sido descritas na literatura em indivíduos autistas. Hendren *et al.* (2000) revisaram publicações descrevendo achados de

neuroimagem em crianças e adolescentes com distúrbios neuropsiquiátricos e verificaram que, em autistas, as principais alterações presentes são anomalias cerebelares, aumento do volume cerebral total e dos ventrículos laterais, além de assimetria cerebral.

Hipoplasia do verme cerebelar também foi detectada por outros autores em pacientes autistas (Courchesne *et al.*, 1988; Courchesne, 1991; Reiss *et al.*, 1990, 1991; Guerreiro, 1993), o que sugere que disfunção dessa área possa desempenhar algum papel no desenvolvimento do comportamento autista. Esses autores propõem que, através de suas conexões com os núcleos reticulares do tronco cerebral, talvez o verme cerebelar possa modular a atenção. Como o sistema reticular ativador ascendente desempenha papel fundamental na neurobiologia da atenção, as influências recebidas pelas conexões com o cerebelo podem interferir significativamente com sua função.

Diminuição do tamanho do corpo caloso, especialmente envolvendo as regiões posteriores, também foi relatada (Hardan *et al.*, 2000; Hendren *et al.*; 2000). Na presente amostra, apenas dois indivíduos do grupo A1 apresentavam alterações da morfologia do corpo caloso, um com afilamento do corpo e outro com hipoplasia da região anterior (rosto e joelho) bem como posterior (esplênio).

Nos três pacientes em que foram encontradas áreas de gliose, tal achado foi interpretado como seqüela de um insulto prévio. Isso é compatível com o modelo multifatorial de autismo, no qual fatores ambientais, além da predisposição genética (poligênica) atuam na gênese do quadro clínico. Uma das pacientes, R.A.C. (caso 74), com quadro comportamental de autismo atípico, apresentava antecedente de encefalite pós-vacinal e sua ressonância magnética revelou atrofia cortical, além de áreas de gliose.

A análise estatística mostrou que o grupo A2 tem uma maior freqüência de alterações da estrutura anatômica cerebral e(ou) cerebelar ( $\chi^2_{(4)} = 15,67$ ;  $p = 0,003$ ) quando comparado aos demais grupos, sendo seguido de uma tendência semelhante para os indivíduos com síndrome de Asperger ( $p = 0,08$ ).

Quanto ao grupo A2, pode-se estar diante de um viés porque engloba indivíduos com diagnósticos etiológicos específicos que, muitas vezes, são acompanhados de alterações estruturais do SNC, como a síndrome acrocalosal e a esclerose tuberosa.

#### **4.7.4. Correlação entre os exames neurológicos**

Em alguns casos foi possível estabelecer uma correlação dos exames de neuroimagem entre si (SPECT e ressonância magnética) e também com o EEG.

Por exemplo, no indivíduo G.V.O.P. (caso 66), no qual o estudo por ressonância magnética detectou hipoplasia do cerebelo, o SPECT demonstrou hipoperfusão cerebelar e de lobos frontais, mais acentuadamente à direita, além de alterações EEG na região parieto-temporal direita.

Em outros indivíduos essas correlações foram parciais, como no caso da paciente R.A.C. (caso 74) cuja ressonância magnética demonstrou atrofia cortical e áreas de gliose, havendo diminuição da perfusão no hemisfério cerebelar esquerdo e nos núcleos da base ao SPECT e alterações eletroencefalográficas nas regiões parietais. Ou ainda o indivíduo V.B. (caso 21), no qual foi detectada gliose e alterações de perfusão têmporo-parietal à direita, porém com EEG normal.

Na maioria dos pacientes, porém, não foi possível estabelecer tal correlação entre os diferentes exames. Nesses casos as áreas com alteração da perfusão sanguínea cerebral não pareciam com as áreas de atividade eletroencefalográfica alterada, além de possuírem anatomia cerebral e cerebelar normal pela ressonância magnética.

Segundo Hendren *et al.* (2000), as alterações estruturais e funcionais no SNC de autistas tendem a ocorrer preferencialmente no hemisfério esquerdo, enquanto nos indivíduos com síndrome de Asperger tendem a ocorrer no hemisfério direito. Com exceção de distúrbios eletroencefalográficos nas regiões temporais, os resultados da avaliação da presente amostra não confirmam as observações desses autores.

Finalizando, de acordo com Hendren *et al.* (2000), a tecnologia da neuroimagem é uma grande promessa para as pesquisas envolvendo distúrbios do desenvolvimento neurológico, porém não há elementos, por ora, para que seja fundamental para confirmação do diagnóstico clínico. Trata-se, assim, de poderoso instrumento de pesquisa para auxiliar no avanço do entendimento da base orgânica dos quadros autistas.

## 5. CONCLUSÕES E COMENTÁRIOS FINAIS

---

Levando em conta os objetivos dessa pesquisa, que foram analisar os aspectos genéticos e neurológicos em um grupo de indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento, validar um protocolo de exames complementares, identificar a presença de fatores etiológicos e comparar as características de comportamento de eventuais autistas portadores da síndrome do cromossomo X frágil com outros deficientes mentais estudados em nosso serviço, temos que:

1. Dos 103 indivíduos inicialmente encaminhados para investigação, dois (1,9%) eram acometidos pela síndrome de Rett, uma condição classificada entre os distúrbios globais do desenvolvimento, e seis (5,8%) não apresentavam quadro de distúrbio global do desenvolvimento, ressaltando a necessidade de que o diagnóstico clínico deve ser bastante cauteloso na definição desses distúrbios, respaldado pelo preenchimento de critérios específicos, mesmo naqueles indivíduos que já estão freqüentando instituições de atendimento especializado.
2. Quanto aos 84 indivíduos que compuseram a amostra final e foram, efetivamente, objeto de análise e discussão, a aplicação dos critérios pelo DSM-IV permitiu a formação de três grupos distintos, mais especificamente autismo (n = 60), autismo atípico (n = 13) e síndrome de Asperger (n = 11), mostrando que os distúrbios globais do desenvolvimento formam um grupo heterogêneo de condições que apresentam grande variabilidade clínica, devendo ser pesquisados mesmo na presença de poucos sinais comportamentais inicialmente sugestivos de autismo.

3. Com relação à síndrome de Asperger, indivíduos com esse diagnóstico diferenciaram-se clinicamente dos indivíduos com autismo pela preservação das habilidades comunicativas, desenvolvimento neuromotor normal ou apenas atrasado para a aquisição da linguagem e menor frequência de sinais dismórficos. Entre os antecedentes familiares, houve maior frequência de recorrência familiar de quadro semelhante e menor frequência de distúrbios psiquiátricos ou dificuldade de aprendizagem em familiares próximos e comportamento introspectivo nos genitores. Não foram detectadas alterações citogenéticas ou bioquímicas e nem a associação a outros distúrbios geneticamente determinados, mostrando que a diferenciação entre esse diagnóstico e o autismo ainda é puramente clínica.
4. A aplicação de testes psicométricos comuns não foi possível devido à baixa colaboração dos sujeitos, mesmo naqueles que aparentavam não possuir déficit cognitivo, indicando que testes específicos devam ser aplicados na avaliação de autistas.
5. Epilepsia foi o principal antecedente familiar em parentes próximos dos autistas típicos idiopáticos, entretanto não há explicações adequadas para tal constatação na literatura especializada, sendo que seu esclarecimento está na dependência de estudos futuros nessa área.
6. Causas específicas foram identificadas em 16 indivíduos com autismo, correspondendo a 19% da amostra total ou a 26% dos indivíduos dos grupos A + B. Desses 16 casos, três eram predominantemente ambientais e o restante decorrente

de doenças cromossômicas ou monogênicas, confirmando a necessidade de investigação genético-clínica meticulosa desses indivíduos.

7. Dos 13 indivíduos que apresentavam distúrbios geneticamente determinados, oito eram decorrentes de condições monogênicas das quais seis cursavam com quadro dismórfico, reforçando a necessidade de realização de exame dismorfológico minucioso.
  
8. Os demais diagnósticos de doenças monogênicas se referem aos dois indivíduos com fenilcetonúria não tratada, detectados pelos exames bioquímicos. A importância desse diagnóstico reside na possibilidade de realizar manejo dietético desses pacientes com conseqüente melhora comportamental, tomando o tratamento psicopedagógico mais proveitoso. Também não se pode deixar de ressaltar a importância do diagnóstico precoce pelo “teste do pezinho”, devendo haver uma redução, se não ausência completa de casos de autismo decorrente de fenilcetonúria, quando a triagem neonatal atingir cobertura total da população brasileira.
  
9. Os outros cinco casos envolvendo etiologia genética são relativos a anomalias cromossômicas, incluindo três casos de trissomia 21, que representou a principal etiologia identificada nessa amostra. Essa constatação reforça a necessidade de realizar investigação citogenética em autistas e sugere, também, que indivíduos com síndrome de Down que apresentem desenvolvimento neurológico desviante do esperado para essa condição sejam avaliados quanto à possibilidade de apresentarem associação com o autismo, devendo ser encaminhados precocemente para tratamento específico, o que poderia garantir uma melhor intervenção psicopedagógica.

10. A síndrome do cromossomo X frágil, anteriormente sugerida como a principal doença associada ao autismo, foi detectada em apenas um indivíduo, correspondendo a uma frequência de 1,2% da amostra total, semelhante a dados mais recentes da literatura sobre autismo e também ao percentual de casos dessa condição em amostras de indivíduos com outros distúrbios do desenvolvimento cognitivo, particularmente retardamento mental. De todo modo, tal constatação justifica que a pesquisa da SXF deva ser realizada em autistas de modo semelhante ao que é feito em outros transtornos do desenvolvimento neurológico, havendo também a possibilidade de aconselhamento genético específico para os familiares dos indivíduos acometidos.
  
11. Os indivíduos que compunham os grupos A e B formaram uma amostra bastante heterogênea do ponto de vista clínico e laboratorial, fato provavelmente decorrente da complexidade de fatores que determinam o autismo o qual deve ser conseqüente, na maioria dos casos, de etiologia multifatorial, pela associação de elementos (poli)gênicos a (múltiplos) elementos ambientais.
  
12. Os estudos do SNC baseados em ressonância magnética e SPECT mostraram-se de difícil realização devido a vários fatores, além de apresentar baixa frequência e especificidade de alterações, indicando que o profissional da área da saúde deva refletir sobre a real necessidade de solicitar tais exames na investigação diagnóstica ou no âmbito assistencial em indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento, para os quais a aplicação de um diagnóstico neuropsicológico é mais importante.
  
13. Dos três exames de neuroimagem, o SPECT apresentou maior sensibilidade pois esteve alterado em mais de 50% dos casos. Os resultados, entretanto, não foram

específicos quanto à identificação de uma região/estrutura cerebral especificamente associada a esses distúrbios, de modo que esses exames não devem ser recomendados com a finalidade de realizar avaliação do diagnóstico etiológico desses distúrbios ou de permitir a diferenciação entre autismo e síndrome de Asperger, sendo dependente de uma avaliação neuropsicológica criteriosa.

14. O objetivo principal desse trabalho, ou seja, a validação de um protocolo clínico e laboratorial para indivíduos com hipótese diagnóstica inicial de autismo, mostrou que a avaliação médica baseada em critérios clínicos bem estabelecidos, associada a um exame físico meticuloso, podem trazer um retorno mais imediato aos pais e familiares dos propósitos do que exames complementares de alta complexidade, os quais são de difícil realização e pouca utilidade prática no sentido de confirmar o diagnóstico de indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento. Por outro lado, a identificação de casos típicos e não associados a outros distúrbios geneticamente determinados poderá ser útil na pesquisa das bases neurobiológicas desse grupo de distúrbios, a partir de novas tecnologias que venham a ser desenvolvidas em um futuro próximo. Sendo assim, por ora sugere-se que indivíduos com distúrbios globais do desenvolvimento sejam submetidos a anamnese detalhada incluindo a obtenção de dados gerais e a aplicação meticulosa de critérios diagnósticos bem estabelecidos, além de exame físico minucioso com atenção ao exame dismorfológico, exame de cariótipo complementado com análise citogenética ou, preferencialmente, estudo molecular para a síndrome do cromossomo X frágil, sendo que a indicação de outros exames complementares ficaria na dependência da avaliação individual.

## 6. SUMMARY

---

**Introduction:** Pervasive development disorders (PDD) are a heterogeneous group of neurobehavioral disorders of infancy, comprising autism, atypical autism, Asperger syndrome, Rett syndrome, and PDD not otherwise specified (PDDNOS). Considering their clinical heterogeneity, the existence of several diagnostic scales and criteria, the variability of laboratorial findings, and the possibility of association with other medical conditions, a careful evaluation of individuals presenting autistic features is necessary.

**Objectives:** To describe genetic and neurologic findings in a sample of individuals with pervasive developmental disorders by using a protocol of clinical and laboratory evaluation created on the basis of a literature review.

**Patients and methods:** Individuals referred for a preliminary diagnosis of autism were submitted to the protocol that included diagnosis based on well established neuropsychological criteria, clinical genetic and neurological evaluation, screening for inborn errors of metabolism, chromosomal analysis, molecular study of the FRAXA, FRAXE, and FRAXF mutations, EEG, SPECT, and magnetic resonance imaging.

**Results:** A total of 103 subjects (84 males and 19 females) from the region of Campinas, SP, Brazil, were evaluated. Nineteen patients were excluded due to the presence of other functional neuropsychiatric diagnosis or incomplete complementary evaluation. The 84 individuals that composed the final sample were divided in three main clinical groups: autism, atypical autism, and Asperger's syndrome. Specific causal diagnosis were detected

in 16 patients representing 19% of the individuals in the three groups and included 3 patients with environmental causes such as prematurity and neonatal hypoxia (n = 1), neonatal meningitis (n = 1), and post-vaccinal encephalitis (n = 1), as well as 13 individuals with genetic conditions such as Down syndrome (n = 3), untreated phenylketonuria (n = 2), tuberous sclerosis (n = 1), fragile X syndrome (n = 1), 5 other rare syndromic entities, and 2 individuals with polymorphic chromosomal abnormalities probably related to the clinical symptomatology. The most significant isolated diagnosis was Down syndrome, while Fragile X syndrome, considered the most frequent monogenic disorder associated to autism, was detected in only one individual in a frequency similar to most recent literature data. Neuroimaging findings revealed few abnormal results with similar frequency among the groups, suggesting that these tests play a secondary role in the diagnostic evaluation of such patients.

**Conclusions:** The high prevalence of genetic conditions among individuals with autism showed that careful clinical and laboratory evaluation should be performed in any person presenting with pervasive developmental disorders, including careful input of information, diagnosis based on well established criteria, cytogenetic analysis, and molecular analysis for the fragile X syndrome. Other complementary tests would depend of individual clinical indication.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- AKEFELDT, A. & GILLBERG, C. - Hypomelanosis of Ito in three cases with autism and autistic-like conditions. *Dev Med Child Neurol* **33**:737-743, 1991.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, Committee on Nomenclature and Statistics. - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Washington, DC, 1994.
- ANDRADE, J.A.D. - *Heteromorfismos Q em uma amostra de recém-nascidos negróides da cidade de São Paulo*. São Paulo, 1986. [Tese - doutorado - Escola Paulista de Medicina, Departamento de Morfologia]
- BAILEY, A.; BOLTON, P.; BUTLER, L.; LeCOUTER, A.; MURPHY, M.; SCOTT, S.; WEBB, T.; RUTTER, M. - Prevalence of the fragile X anomaly among autistic twins and singleton. *J Child Psychol Psychiat* **34**:673-688, 1993.
- BEIGUELMAN, B. - *Curso prático de bioestatística*. 2ª ed., revisada, Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 1991.
- BEIGUELMAN, B. - *Dinâmica dos Genes nas Famílias e nas Populações*, Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 1994.
- BROWN, W.T.; FRIEDMAN, E.; JENKINS, E.C.; BROOKS, J.; WISNIEWSKI, K. RAGUTHU, S.; FRENCH, J.H.. - Association of the fragile X syndrome with autism. *Lancet* **1**:100, 1982.
- BRUNONI, D. - Aspectos epidemiológicos e genéticos. In: SCHWARTZMAN, J.S. e colaboradores. *Síndrome de Down*. Memnon Edições Científicas, São Paulo, 1999.
- BUNDEY, S.; HARDY, C.; VICKERS, S.; KILPATRICK, M.W.; CORBETT, J.A. - Duplication of the 15q11-13 region in a patient with autism, epilepsy and ataxia. *Dev Med Child Neurol* **36**:736-742, 1994.
- CHUDLEY, A.E. & HAGERMAN, R.J. - Fragile X syndrome. *J Pediatr* **110**(6):821-830, 1987.
- CHUGANI, D.C.; MUZIK, O.; ROTHERMEL, R.; BEHEN, M.; CHAKRABORTY, P.; MANGNER, T.; Da SILVA, E.A.; CHUGANI, H.T. - Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* **42**(4):666-9, 1997.
- CHUGANI, D.C., MUZIK, O.; BEHEN, M.; ROTHERMEL, R.; JANISSE, J.J.; LEE, J.; CHUGANI, H.T. - Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* **45**(3):287-95, 1999.

- CHUGANI, H.T.; Da SILVA, E.; CHUGANI, D.C. - Infantile spasms III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* **39**(5):643-9, 1996.
- CIARANELLO, A.L. & CIARANELLO, R.D. - The neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neurosci* **18**: 101-28, 1995.
- COHEN, I.L.; BROWN, W.T.; JENKINS, E.C.; KRAWCZUCN, M.S.; FRENCH, J.S.; RAGUTHU, S.; WOLF-SCHEIN, E.G.; SUDHALTER, V.; FISCH, G.; WISNIEWSKI, K. - Fragile X syndrome in females with autism. *Am J Med Genet* **34**:302-303, 1989 [Letter].
- COHEN, I.L.; NOLIN, S.L.; SUDHALTER, V.; DING, X.H.; DOBKIN, C.S.; BROWN, W.T. - Mosaicism for the FMR1 gene influences adaptive skills development in fragile-X affected males. *Am J Med Genet* **64**:365-369, 1996.
- COMINGS, D.E. & COMINGS, B.G. - Clinical and genetic relationships between autism-pervasive developmental disorder and Tourette syndrome: a study of 19 cases. *Am J Med Genet* **39**:180-191, 1991.
- COSTA, M.I.F & NUNESMAIA, H.G.S. - Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil. *Arq Neuropsiquiatr* **56**:24-31, 1998.
- COURCHESNE, E. - New evidence of cerebellar and brainstem hypoplasia in autistic infants, children and adolescent: the MR imaging study by Hashimoto and colleagues. *J Autism Dev Disord* **25**:19-22, 1995.
- COURCHESNE, E.; HESSELINK, J.R.; JERNIGAN, T.L.; YEUNG-COURCHESNE, R.- Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism. *Arch Neurol* **44**:335-341, 1987.
- COURTENS, W.; VAMOS, E.; CHRISTOPHE, C.; SCHINZEL, A. - Acrocallosal syndrome in an Algerian boy born to consanguineous parents: review of the literature and further delineation of the syndrome. *Am J Med Genet* **69**:17-22, 1997.
- DEB, S.; PRASAD, K.B.G.; SETH, H.; EAGLES, J.M. - A comparison of obstetric and neonatal complications between children with autistic disorder and their siblings. *J Intellect Disabil Research* **41**:81-86, 1997.
- DeLONG, R. - Children with autistic spectrum disorder and a family history of affective disorder. *Dev Med Child Neurol* **36**:674-688, 1994.
- DeLONG, R. & NOHRIA, C. - Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* **36**:441-448, 1994.
- DWORNICZAK, B.; AULEHLA-SCHOLZ, C.; KALAYDJIEVA, L.; BARTHOLOME, K.; GRUDDA, K.; HORST, J. - Aberrant splicing of phenylalanine hydroxylase mRNA: the major cause of phenylketonuria in parts of southern Europe. *Genomics* **11**:242-246, 1991.

- EDUARDES, M. & BALTZAN, M. – MMR immunization and autism. *JAMA* **285**(22):2852-2853, 2001.
- EISENMAJER, R.; PRIOR, M.; LEKMAN, S.; WING, L.; GOULD, J.; WELHAM, M.; ONG, B - Comparison of clinical symptoms in autism and Asperger's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **35**: 1523-31, 1996.
- EKMAN, G., DE CHATEAU, P., MARIONS, O.; SELLDEN, H.; WAHLUND, L.O.; WETTERBERG, L. - Low field magnetic resonance imaging of the central nervous system in 15 children with autistic disorder. *Acta Paediatr Scand* **80**:243-247, 1991.
- FIDLER, D.J.; BAILEY, J.N.; SMALLEY, S.L. – Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* **42**:737-740, 2000.
- FISCH, G.S.; CARPENTER, N.; HOWARD-PEEBLES, P.N.; MADDALENA, A.; SIMENSEN, R.; TARLETON, J.; JULIEN-INALSINGH, C.; CHALIFOUX, M.; HOLDEN, J.J.A. – Lack of association between mutation size and cognitive/behavior deficits in fragile X males: a brief report. *Am J Med Genet* **362**-364, 1996.
- FOLSTEIN, S.E. & PIVEN, J. - Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics* (suppl) **87**:767-773, 1991.
- FREIRE-MAIA, N. – Genetic effects in Brazilian populations due to consanguineous marriages. *Am J Med Genet* **35**:115-117, 1989
- GAFFNEY, G.R.; KUPERMAN, S.; TSAI, L.Y.; MINCHIN, S.; HASSANEIN, K.M. - Midsagittal magnetic resonance imaging of autism. *Br J Psychiatry* **151**:831-833, 1987.
- GARREAU, B.; BARTHÉLÉMY, C.; JOUVE, J.; BRUNEAU, N.; MÜH, J.P.; LELORD, G. - Urinary homovanillic acid levels of autistic children. *Dev Med Child Neurol* **30**:93-98, 1988.
- GHAZIUDDIN, M.; LEININGER, L.; TSAI, L. - Brief report: thought disorder in Asperger syndrome: comparison with high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* **25**:311-317, 1995.
- GHAZIUDDIN, M. - Autism in Down's syndrome: family history correlates. *J Intel Disabil Research* **41**:87-91, 1997.
- GHAZIUDDIN, M.; TSAI, L.Y.; GHAZIUDDIN, N. - Brief report: a comparison of the diagnostic criteria for Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* **22**:643-649, 1992.
- GILLBERG, C. - The neurobiology of infantile autism. *J Child Psychol Psychiat* **29**:257-266, 1988.
- GILLBERG, C. - Asperger syndrome in 23 swedish children. *Dev Med Child Neurol* **31**:520-531, 1989.
- GILLBERG, C. - Autism and related behaviours. *J Intell Disabil Res* **37**:343-372, 1993.

- GILLBERG, C.; PERSSON, E.; WAHLSTRÖM, J. - The autism-fragile-X syndrome (AFRAX): a population-based study of ten boys. *J Ment Defic Res* **30**:27-39, 1986.
- GILLBERG, C. & WAHLSTRÖM, J. - Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychosis: a population study of 66 cases. *Dev Med Child Neurol* **27**:293-304, 1985.
- GOLDEN, C.J. Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: Children's revisions. Los Angeles, Western Psychological Services, 1987.
- GRIMES, PE. Diseases of hyperpigmentation. In: Principles and Practice of Dermatology. Sams WM & Lynch PJ (eds). Churchill Livingstone, Nova Iorque, 1990, pg. 807.
- GUERREIRO, M.M. - *Abordagem neurológica na síndrome do X frágil*. Campinas, 1993. [Tese - doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas]
- GUERREIRO, M.M.; CAMARGO, E.E.; KATO, M.; MARQUES-DE-FARIA, A.P.; CIASCA, S.M.; GUERREIRO, C.A.; NETTO, J.R.; MOURA-RIBEIRO, M.V. - Fragile X syndrome. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics. *Arq Neuropsiquiatr* **56**:18-23, 1998.
- HAPPÉ, F. & FRITH, U. - The neuropsychology of autism. *Brain* **119**:1377-1400, 1996.
- HARDAN, A.Y.; MINSHEW, N.J.; KESHAVAN, M.S. - Corpus callosum size in autism. *Neurology* **55**:1033-1036, 2000.
- HENDREN, R.L.; BACKER, I.; PANDINA, G.J. - Review of Neuroimaging Studies of Child and Adolescent Psychiatric Disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **39**(7):815-828, 2000.
- HJALGRIM, H.; JACOBSEN, T.B.; NORGAARD, K.; LOU, H.C.; BRONDUM-NIELSEN, K.; JONASSEN, O. - Frontal-subcortical hypofunction in the Fragile X Syndrome. *Am J Med Genet* **83**:140-1, 1999.
- HOLDEN, J.J.A.; WING, M.; CHALIFOUX, M.; JULIEN-INALSINGH, C.; SCHUTZ, C.; ROBINSON, P.; SZATMARI, P.; WHITE, B.N. - Lack of expansion of the triplet repeats in the FMR1, FRAXE, and FRAXF loci in male multiplex families with autism and pervasive developmental disorders. *Am J Med Genet* **64**:399-406, 1996.
- HORWITZ, B.; RUMSEY, J.M.; GRADY, C.L.; DUARA, R.; SHAPIRO, M.; RAPOPORT, J.; RAPOPORT, S.I. - Interregional correlations of glucose utilization among brain regions in autistic adults. *Ann Neurol* **22**:118, 1987.
- HORWITZ, B.; RUMSEY, J.M.; GRADY, C.L.; RAPOPORT, S.I. - The cerebral metabolic landscape in autism: intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol* **45**:749-755, 1988.

- HOWLIN, P.; WING, L.; GOULD, J. - The recognition of autism in children with down syndrome - implications for intervention and some speculations about pathology. *Dev Med Child Neurol* **37**:398-414, 1995.
- HSU, M.; YEUNG-COURCHESNE, R.; COURCHESNE, E.; PRESS, G.A. - Absence of magnetic resonance imaging evidence of pontine abnormality in infantile autism. *Arch Neurol* **48**:1160-1163, 1991.
- HUNT, A. & SHEPHERD, C. - A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* **23**:323-339, 1993.
- HUNTER, A.G.W. – Brain. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, eds. Human malformation and related anomalies. Oxford Monographs on Medical Genetics n. 27, vol II. Oxford University Press, 1993: p. 23.
- JACKY, P.B.; AHUJA, Y.R.; ANYANE-YEBOA, K. *et al.* – Guidelines for the preparation and analysis of the fragile X chromosome in lymphocytes. *Am J Med Genet* **38**:400-403, 1991.
- JORDE, L.B.; HASSTEDT, S.J.; RITVO, E.R.; MASON-BROTHERS, A.; FREEMAN, B.J.; PINGREE, C.; McMAHON, W.M.; PETERSEN, B.; JENSON, W.R.; MO, A. - Complex segregation analysis of autism. *Am J Hum Genet* **49**:932-938, 1991.
- KAISER, P. – Pericentric inversions. Problems and significance for clinical genetics. *Hum Genet* **68**:1-47, 1984.
- KANNER, L. – Autistic disorders of affective contact. *Nerv Child* **2**:217-250, 1943 *apud* Rapin, I. Autistic Children: diagnosis and clinical features *op cit.*
- KERBY, D.S. & DAWSON, B.L. - Autistic features, personality, and adaptive behavior in males with the fragile X syndrome and no autism. *Am J Ment Retard* **98**:455-462, 1994.
- KLAUCK, S.M.; MÜNSTERMANN, E.; BIEBER-MARTIG, B.; RÜHL, D.; LISCH, S.; SCHMÖTZER, G.; POUSTKA, A.; POUSTKA, F. – Molecular genetic analysis of the FMR-1 gene in a large collection of autistic patients. *Hum Genet* **100**:224-229, 1997.
- KNIGHT, S.J.L.; FLANNERY, A.V.; HIRST, M.C.; CAMPBELL, L.; CHRISTODOULOU, Z.; PHLEPS, S.R.; POINTON, J.; MIDDLETON-PRICE, H.R.; BARNICOT, A.; PEMBREY, M.E.; HOLLAND, J.; OOSTRA, B.A.; BOBROW, M.; DAVIES, K. Trinucleotide repeat amplifications and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell* **74**:127-134, 1993.
- KUNUGI, H.; LEE, K.B.; NANKO, S. – Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res* **40**:43-47, 1999.
- LAURITSEN, M.B.; EWALD, H. – The genetics of autism. *Acta Paediatr Scand* **103**:411-427, 2001.

- LeCOUTER, A.; RUTTER, M.; LORD, C.; RIOS, P.; ROBERTSON, S.; HOLDGRAFER, M.; McLENNAN, J. - Autism Diagnostic Interview: a standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord* **19**:363-88, 1989.
- LEE, K.B.; KUNUGI, H.; NANKO, S. – Familial schizophrenia with pericentric inversion of chromosome 9: a case report. *Schizophr Res* **32**:123-126, 1998.
- LORD, C.; RUTTER, M.; LeCOUTEUR, A. - Autism Diagnostic Interview Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* **24**:659-685, 1994.
- MARQUES-DE-FARIA, A.P. – *Estudo genético-clínico de deficientes mentais sem síndrome de Down*. Campinas, 1994. [Tese - doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia]
- MARTINEAU, J.; HÉRAULT, J.; PETIT, E.; GUÉRIN, P.; HAMEURY, L.; PERROT, A.; MALLET, J.; SAUVAGE, D.; LELORD, G.; MÜH, J.P. - Catecholaminergic metabolism and autism. *Dev Med Child Neurol* **36**:688-697, 1994.
- MAZZOCO, M.M.M.; MYERS, G.F./ HAMNER, J.L.; PANOSCHA, R.; SHAPIRO, B.K.; REISS, A.L. – The prevalence of the FMR1 and FMR2 mutations among preschool children with language delay. *J Pediatr* **132**:795-801, 1998.
- MERYASH, D.L.; SZYMANSKI, L.S.; GERALD, P.S. - Infantile autism associated with the fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* **12**:295-301, 1982.
- MEYER, G.A.; BLUM, N.J.; HITCHCOCK, W.; FORTINA, P. – Absence of the fragile X CGG trinucleotide repeat expansion in girls diagnosed with a pervasive developmental disorder. *J Pediatrics* **133**(3):363-365, 1998.
- MILLÁN, J.M.; MARTINEZ, F.; CANDROY, A.; GANDÍA, J.; CASQUERO, M.; BENEYTO, M.; BADÍA, L.; PRIETO, F. – Screening for FMR1 mutations among the mentally retarded: prevalence of the fragile X in Spain. *Clin Genet* **56**:98-99 (1999)
- MINSHEW, N.J. - Indices of neuronal function in autism: clinical and biologic implications. *Pediatrics* (suppl) **87**:774-780, 1991.
- MINSHEW, N.J.; PETTEGREW, J.W.; PAYTON, J.B.; PANCHALINGAM, K. – Metabolic alterations in the dorsal prefrontal cortex of autistic patients with normal IQ. *Ann Neurol* **26**:438, 1989.
- MOUNTZ, J.M., TOLBERT, L.C., LILL, D.W.; KATHOLI, C.R.; LIU, H.G. - Functional deficits in autistic disorder: characterization by Technetium-99m-HMPAO and SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine* **36**(7): 1156-62, 1995.

- NANKO, S.; KUNUGI, H.; SASAKI, T.; FUKUDA, R.; KAWATE, T.; KAZAMATSURI, H. – Pericentric region of chromosome 9 is a possible candidate region for linkage study in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **33**:655-658, 1993.
- NELSON, K.B. - Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* **87**(suppl):761-766, 1991.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID-10), Genebra, 1994.
- ORSTAVIK, K.H.; STROMME, P., TORVIK, A.; SKJELDAL, O.H. – Macrocephaly, epilepsy, autism, dysmorphic features, and mental retardation in two sisters: a new autosomal recessive syndrome? *J Med Genet* **34**:849-851, 1997.
- OZONOFF, S.; WILLIAMS, B.J.; RAUCH, A.M.; OPITZ, J.M. – Behavior phenotype of FG syndrome: cognition, personality, and behavior in eleven affected boys. *Am J Med Genet* **97**:112-118, 2000.
- PARRISH, J.E.; OOSTRA, B.A.; VERKERK, A.J.M.H.; RICHARDS, C.S.; REYNOLDS, J.; SPIKES, A.S.; SHAFFER, L.G.; NELSON, D.L. Isolation of a GCC repeat showing expansion in FRAXF, a fragile site distal to FRAXA and FRAXE. *Nat Genet* **8**:229-239, 1994.
- PATSALIS, P.C.; SISMANI, C.; HETTINGER, J.A.; BOUMBA, I.; GEORGIU, I.; STYLIANIDOU, G.; ANASTASIADOU, V.; KOUKOULLI, R.; PAGOULATOS, G.; SYRROU, M. – Molecular screening of fragile X (FRAXA) and FRAXE mental retardation syndromes in the Hellenic population of Greece and Cyprus: incidence, genetic variation, and stability. *Am J Med Genet* **84**:184-190, 1999.
- PICKLES, A.; BOLTON, P.; McDONALD, H. et al. - Latent class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family study of autism. *Am J Hum Genet* **57**:717-726, 1996.
- PIVEN, J. – The biological basis of autism. *Curr Opin Neurobiol* **7**:708-712, 1997.
- PIVEN, J.; SIMON, J.; CHASE, G.A.; WZOREK, M.; LANDA, R.; GAYLE, J.; FOLSTEIN, S. - The etiology of autism: pre-, peri- and neonatal factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **32**:1256-1263, 1993.
- RAPIN, I. - Autistic children: diagnosis and clinical features. *Pediatrics* (suppl) **87**:751-60, 1991.
- REALMUTO, G.M.; JENSEN, J.B. et al. - Growth hormone response to L-Dopa and Clonidine in autistic children. *J Autism Dev Disord* **20**:455-465, 1990.
- REISS, A.L. & FREUND, L. – Fragile X syndrome, DSM-III-R, and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **6**:885-891, 1990.

- REISS, A.L. & FREUND, L. - Behavioral phenotype of fragile X syndrome: DSM-III-R autistic behavior in male children. *Am J Med Genet* **43**:35-46, 1992.
- REISS, A.L. & FREUND, L.; TSENG, L.E.; JOSHI, P.K. - Neuroanatomy in fragile X females: the posterior fossa. *Am J Hum Genet* **49**:279-288, 1991.
- RITCHIE, R.J.; KNIGHT, S.J.L.; HIRST, M.C.; GREWAL, P.K.; BOBROW, M.; CROSS, G.S.; DAVIES, K.E. The cloning of FRAXF: trinucleotide repeat expansion and methylation at a third fragile site in distal Xqter. *Hum Mol Genet* **3**:2115-2121, 1994.
- RODIER, P.M.; BRYSON, S.E.; WELCH, J.P. - Minor malformations and physical measurements in autism: data from Nova Scotia. *Teratology* **55**:319-325, 1997.
- SCARINCI, R.; ANICHINI, C.; VIVARELLI, R.; BERARDI, R.; PUCCI, L.; ROSAIA, L.; TOMACCINI, D. - Correlation of the clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9. *Boll Soc Ital Biol Sper* **68**:175-181, 1992.
- SCHROER, R.J.; PHELAN, M.C.; MICHAELIS, R.C.; CRAWFORD, E.C.; SKINNER, S.A.; CUCCARO, M.; SIMENSEN, R.J.; BISHOP, J.; SKINNER, J.; FENDER, D.; STEVENSON, R.E. - Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Med Genet* **76**:327-336, 1998.
- SCHWARTZMAN, J.S. - Neurobiologia do autismo infantil. In: SCHWARTZMAN, J.S.; ASSUMPCÃO JR., F.B. *et al.* Autismo infantil. Memnon Edições científicas Ltda, São Paulo, 1995.
- SIGMAN, M.; ARBELLE, S.; DISSANAYAKE, C. - Current research findings on childhood autism. *Can J Psychiatry* **40**: 289-94, 1995.
- SMALLEY, S.L.; McCracken, J.; Tanguay, P. - Autism, affective disorders, and social phobia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* **60**:19-26, 1995.
- SMALLEY, S.L.; Tanguay, P.E.; SMITH, M.; GUTIERREZ, G. - Autism and Tuberous Sclerosis. *J Autism Dev Disord* **22**:339-355, 1992.
- SOUTHERN, E.M. - Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* **98**:503-517, 1975.
- STEINER, C.E. - *Aspectos genéticos e neurológicos do autismo; proposta de abordagem interdisciplinar na avaliação diagnóstica do autismo e distúrbios correlatos.* Campinas, 1998. [Dissertação - mestrado - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia]
- STEINER, C.E. - Genetic and neurologic aspects of autism; proposal of an interdisciplinary approach in the diagnostic evaluation of autism and related disorders. *Genet Mol Biol* **22**(3):457, 1999.

- STEINER, C.E.; GUERREIRO, M.M.; MARQUES-DE-FARIA, A.P. - Differential diagnosis of autism: The importance of medical evaluation to genetic counseling. *The NADD Bulletin* **3**:48-53, 2000.
- SZATMARI, P.; ARCHER, L.; FISMAN, S.; STREINER, D.L.; WILSON, F. - Asperger's syndrome and autism: differences in behavior, cognition, and adaptive functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **34**(12): 1662-71, 1995.
- VOLKMAR, F.R.; KLIN, A.; SCHULTZ, R.; BRONEN, R.; MARANS, W.D.; SPARROW, S.; COHEN, D.J. - Asperger's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **35**: 118-23, 1996.
- WARREN, S.T. & ASHLEY, Jr, C.T. - Triplet repeat expansion mutations: the example of fragile X syndrome. *Annu Rev Neurosci* **18**:77-99, 1995.
- WECHSLER, D. Wechsler Intelligence Scale for Children. Manual Psychological Corporation, New York, 1955.
- WING, L. - Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med* **11**: 115-30, 1981.
- YU, S.; PRITCHARD, M.; KREMER, E.; LYNCH, M.; NANCARROW, J.; BAKER, E.; HOLMAN, K.; MULLEY, J.; WARREN, S.T.; SCHLESSINGER, D.; SUTHERLAND, G.R.; RICHARDS, R.I. Fragile X genotype characterization by an unstable region of DNA. *Science* **252**:1179-81, 1991.

## **POSFÁCIO**

### **Oração de Adri**

Deus é Deus.

Vocês o verão sem vê-lo.

Vocês o ouvirão sem ouvi-lo.

Vocês são por ele tocados sem serem tocados.

Ele confortará vocês se tiverem fé

e se entregarem incondicionalmente a ele

A fé não é racional com o nosso conhecimento limitado.

Logo, quando olho por esta janela,

sei que não podemos explicar a nossa existência

ou a do mundo, do universo ou de nada,

exceto através da fé.

Eu me entrego e vejo Deus,

ouço Deus, sinto-me tocada por Deus.

Deus me conforta com seu infinito amor.

Adriana Rocha, autista.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE BIOLOGIA



Carlos Eduardo Steiner

Transtornos globais do desenvolvimento;  
caracterização genético-clínica e neurológica de uma amostra  
de indivíduos da região de Campinas, SP

**volume 2**

Este exemplar corresponde à redação final  
da tese defendida pelo(a) candidato (a)  
Carlos Eduardo Steiner  
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Tese apresentada ao Instituto de Biologia da  
Universidade Estadual de Campinas para obtenção do  
grau de Doutor em Genética e Biologia Molecular, na  
área de Genética Humana e Médica.

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to Antonia Paula Marques-de-Faria.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonia Paula Marques-de-Faria

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marilisa Mantovani Guerreiro

Campinas

2002

UNIDADE	I 1/21801	
Nº CHAMADA T/UNICAMP	St35t	
V	EX	
TOMBO BC/	51	
PROC.		
C	<input type="checkbox"/>	D <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	16	
DATA	15/10/02	
Nº CPD		

11.716

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA – UNICAMP**

**St35t**

**Steiner, Carlos Eduardo**

Transtornos globais do desenvolvimento; caracterização genético-clínica e neurológica de uma amostra de indivíduos da região de Campinas, SP./Carlos Eduardo Steiner. --

Campinas, SP: [s.n.], 2002.

2v: (v.1. Corpo da tese, v. 2. Anexos)

Orientadora: Antonia Paula Marques-de-Faria

Co-Orientadora: Marilisa Mantovani Guerreiro

Tese(Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas .

Instituto de Biologia.

1. Autismo. 2. Síndrome do cromossomo X frágil. 3. Neuroimagem.  
I.Marques-de-Faria, Antonia Paula. II.Guerreiro, Marilisa Mantovani.  
III.Universidade Estadual de Campinas.Instituto de Biologia. IV.Título.

## LISTA DE ANEXOS

1. Termo de consentimento informado.....	1
2. Prontuário de atendimento clínico do Serviço de Genética Clínica .....	2
3. Critérios diagnósticos do DSM-IV.....	13
4. Ensaio bioquímico para detecção de erros inatos do metabolismo.....	16
5. Exame de cariótipo seguindo técnica para detecção de sítios frágeis.....	18
6. Protocolo para realização da técnica da PCR.....	19
7. Protocolo para realização da técnica de Southern blotting.....	21
8. Protocolo para realização de eletroencefalograma.....	23
9. Protocolo para realização de exame de ressonância magnética.....	24
10. Protocolo para realização de SPECT.....	26
11. Dados de identificação e diagnóstico.....	27

## 8.1. ANEXO 1

---

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

**Nome do projeto:** Aspectos Genéticos e Neurológicos do Autismo: proposta de abordagem interdisciplinar em portadores do autismo.

**Responsável pela coordenação da pesquisa:** Dr. Carlos Eduardo Steiner

**Orientadora:** Profa. Dra. Antonia Paula Marques-de-Faria

**Co-orientadora:** Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

**Dados do paciente:**

Nome:

Idade:

Registro HC:

DGM:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

CEP:

Telefone:

Nome do responsável legal:

grau de parentesco:

**Justificativa e objetivos da pesquisa:**

Caracterização dos aspectos genéticos e neurológicos de uma população de autistas, por meio de um protocolo constituinte de anamnese (entrevista com a família), exame clínico e neurológico e realização de exames complementares.

Anamnese e exame clínico: a serem realizados no ambulatório de Neurologia, no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Exames complementares: a partir de amostras de sangue (para cariótipo, pesquisa de alterações no gene FMR-1 e cromatografia de aminoácidos), urina (para pesquisa de erros metabólicos hereditários) e exames de imagem (SPECT, feito na UNICAMP, e Ressonância Nuclear Magnética, a ser realizado em São Paulo), agendados conforme disponibilidade do paciente e seus familiares. Obs.: para a realização dos exames de imagem será necessária a utilização de procedimento anestésico.

Garantia de informação: os responsáveis legais serão informados sobre os objetivos da pesquisa, riscos e benefícios, antes de assinarem o termo de consentimento. Além disso, qualquer dúvida que surgir poderá ser esclarecida por um dos pesquisadores envolvidos no projeto.

O paciente poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo de atendimento, cuidado e tratamento pelos profissionais deste Hospital de Clínicas.

O responsável legal será informado sobre o resultado dos exames complementares realizados.

Garantia de sigilo: o nome do paciente e qualquer informação por ele fornecida é de caráter sigiloso. As informações obtidas são de caráter confidencial, não havendo identificação do paciente nas conclusões ou publicações resultantes desse estudo.

Devido ao caráter de pesquisa do presente trabalho, não é possível garantir aos pacientes e seus responsáveis a possibilidade de tratamento, melhoria ou cura do autismo. Cada caso será avaliado individualmente e as conclusões da investigação genético-clínica serão transmitidas à família; havendo interesse da mesma, será fornecido aconselhamento genético.

Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações, telefonar para a Secretaria da Comissão de Ética, tel. 788-7232, ou Departamento de Genética Médica, tel. 788-8907.

Data: / /

Assinatura do responsável legal:

Data: / /

Dr. Carlos Eduardo Steiner

8.2. ANEXO 2



PRONTUÁRIO CLÍNICO GERAL

RGCM \_\_\_\_\_ HC No \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_\_ MÉDICO \_\_\_\_\_ SUPERVISOR \_\_\_\_\_ INFORMANTE \_\_\_\_\_

**MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO**

SUSPEITA DE DOENÇA GENÉTICA EM PACIENTE QUE APRESENTA

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> MAL-FORMAÇÃO ISOLADA OU MÚLTIPLA                         | <input type="checkbox"/> RETARDAMENTO NEUROPSICOMOTOR E/OU DEFICIÊNCIA MENTAL |
| <input type="checkbox"/> DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO E/OU DISTÚRBO OSTEO-ARTICULAR | <input type="checkbox"/> DEFICIÊNCIA VISUAL                                   |
| <input type="checkbox"/> DEFICIÊNCIA AUDITIVA                                     | <input type="checkbox"/> DISTÚRBIOS NA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL                   |
| <input type="checkbox"/> INFERTILIDADE  | <input type="checkbox"/> ESTERILIDADE   |
| <input type="checkbox"/> DISTÚRBO METABÓLICO                                      | <input type="checkbox"/> OUTRO _____  |

**ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> CASAL CONSANGUÍNEO | <input type="checkbox"/> DOENÇA GENÉTICA JÁ DIAGNOSTICADA _____ |
| <input type="checkbox"/> OUTRO _____        |   |

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**

- |                                      |  |                                       |  |
|--------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> AD          | <input type="checkbox"/> D.X                   | <input type="checkbox"/> TERATOGENESE | <input type="checkbox"/> FAMILIAR                |
| <input type="checkbox"/> AR          | <input type="checkbox"/> POLIGÊNICO            | <input type="checkbox"/> INDEFINIDO   | <input type="checkbox"/> ESPORÁDICO              |
| <input type="checkbox"/> RLX         | <input type="checkbox"/> ANOMALIA CROMOSSÔMICA |                                       | <input type="checkbox"/> EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL |
| <input type="checkbox"/> OUTRO _____ |  |                                       | <input type="checkbox"/> PENETRÂNCIA INCOMPLETA  |

**I - IDENTIFICAÇÃO**

NOME \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO \_\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_

CDR  B  P  N  A SEXO  M  F NATURAL DE \_\_\_\_\_

PROFISSÃO \_\_\_\_\_

**ESCOLARIDADE**

ANALFABETO SÉRIE \_\_\_\_\_ GRAU \_\_\_\_\_ SUPERIOR  COMPLETO  INCOMPLETO NA ÁREA \_\_\_\_\_

**CÔNJUGE**

B  P  N  A IDADE \_\_\_\_\_

CDR \_\_\_\_\_ NATURAL DE \_\_\_\_\_ PROFISSÃO \_\_\_\_\_

**ESCOLARIDADE**

ANALFABETO SÉRIE \_\_\_\_\_ GRAU \_\_\_\_\_ SUPERIOR  COMPLETO  INCOMPLETO NA ÁREA \_\_\_\_\_

**PAI**

B  P  N  A IDADE \_\_\_\_\_

CDR \_\_\_\_\_ NATURAL DE \_\_\_\_\_ PROFISSÃO \_\_\_\_\_

**ESCOLARIDADE**

ANALFABETO SÉRIE \_\_\_\_\_ GRAU \_\_\_\_\_ SUPERIOR  COMPLETO  INCOMPLETO NA ÁREA \_\_\_\_\_

**MÃE**

B  P  N  A IDADE \_\_\_\_\_

CDR \_\_\_\_\_ NATURAL DE \_\_\_\_\_ PROFISSÃO \_\_\_\_\_

**ESCOLARIDADE**

ANALFABETO SÉRIE \_\_\_\_\_ GRAU \_\_\_\_\_ SUPERIOR  COMPLETO  INCOMPLETO NA ÁREA \_\_\_\_\_

T06801 - FCM/JGM - 97079 - mai-97



<b>ENFERMIDADES AGUDAS</b>			
<input type="checkbox"/> NEGATIVA	<input type="checkbox"/> GRIPE	<input type="checkbox"/> TUBÉCULA	<input type="checkbox"/> SARAMPO
<input type="checkbox"/> CAXUMBA	<input type="checkbox"/> TUBerculose	<input type="checkbox"/> VARICELA	<input type="checkbox"/> OUTRA
PERÍODO _____			
<b>ENFERMIDADES CRÔNICAS</b>			
<input type="checkbox"/> NEGATIVA	<input type="checkbox"/> ASMA BRÔNQUICA	<input type="checkbox"/> DIABETES	<input type="checkbox"/> INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
<input type="checkbox"/> HANSENÍASE	<input type="checkbox"/> DST	<input type="checkbox"/> GASTRITE E/OU ÚLCERA GASTRODUODENAL	
<input type="checkbox"/> EPILEPSIA	<input type="checkbox"/> OUTRA		
<b>IMUNIZAÇÕES</b>			PERÍODO _____
<input type="checkbox"/> NEGATIVA	<input type="checkbox"/> ANTI-TÉTANICA	<input type="checkbox"/> OUTRA	
<b>OBSERVAÇÕES</b>			
<b>FATORES FÍSICOS</b>			
<input type="checkbox"/> NEGATIVO	EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO TIPO _____ PERÍODO _____	RADIOGRAFIA	
<input type="checkbox"/> RADIOTERAPIA		<input type="checkbox"/> DENTÁRIA	
<input type="checkbox"/> TRAUMATISMO		<input type="checkbox"/> ABDOMINAL	
<input type="checkbox"/> RADIOSCOPIA		<input type="checkbox"/> OUTRA	
<b>OBSERVAÇÕES</b>			
<b>FATORES QUÍMICOS</b>			
<input type="checkbox"/> NEGATIVO	<input type="checkbox"/> VITAMINAS	<input type="checkbox"/> ANTIBIÓTICOS	<input type="checkbox"/> ANTI-EMÉTICOS
<input type="checkbox"/> TRANQUILIZANTES	<input type="checkbox"/> CORTICÓIDES	<input type="checkbox"/> ANOREXIGENOS	<input type="checkbox"/> HORMÔNIOS
<input type="checkbox"/> ANALGÉSICOS	<input type="checkbox"/> OUTRO		
<b>ESPECIFICAR DROGAS E DOSES</b>			
PERÍODO _____	FUMO CIGARROS / DIA _____	ALCOOL <input type="checkbox"/> USO CRÔNICO	OBSERVAÇÕES _____
<b>ENGRAVIDOU EM USO DE ANTICONCEPCIONAIS</b>			
<input type="checkbox"/> NEGATIVO	<input type="checkbox"/> ANOVULATÓRIO	<input type="checkbox"/> OUTRO	
<b>OBSERVAÇÕES</b>			
<b>EXAMES SUBSIDIÁRIOS</b>			
<input type="checkbox"/> NEGATIVO	SOROLOGIA	ESPECIFICAR _____	ULTRASSOM PERÍODO _____
<input type="checkbox"/> GLICEMIA	<input type="checkbox"/> EXAMES PRÉ-NATAIS DE ROTINA		<input type="checkbox"/> OUTRO
<b>DADOS PATERNOS</b>			
<input type="checkbox"/> NEGATIVO	<input type="checkbox"/> ENFERMIDADE CRÔNICA	<input type="checkbox"/> EXPOSIÇÃO A RADIAÇÕES ATÉ 3 MESES ANTES DA FECUNDAÇÃO	
<input type="checkbox"/> OUTRO			
<b>C - PARTO</b>			
<b>TIPO</b>			
<input type="checkbox"/> NORMAL	<input type="checkbox"/> FORCEPS	<input type="checkbox"/> CESARIANA	
<b>LOCAL</b>			
<input type="checkbox"/> HOSPITALAR	ESPECIFICAR _____	<input type="checkbox"/> DOMICILIAR	<input type="checkbox"/> OUTRO
<b>ASSISTIDO POR</b>			
<input type="checkbox"/> MÉDICO	<input type="checkbox"/> PARTEIRA	<input type="checkbox"/> OUTRO	
<b>ANESTESIA</b>			
<input type="checkbox"/> NEGATIVA	<input type="checkbox"/> BLOQUEIO PLEUROPENIDIDO	<input type="checkbox"/> PERIDURAL/TRAQUI	<input type="checkbox"/> GERAL
<input type="checkbox"/> SEDAÇÃO			
<input type="checkbox"/> INDUÇÃO			
<b>TRABALHO DE PARTO</b>		<b>PERÍODO EXPULSIVO</b>	<b>RUPÇÃO DA BOLSA</b>
HORAS _____	MINUTOS _____	<input type="checkbox"/> OPORTUNA	<input type="checkbox"/> PRECOZE
<b>APRESENTAÇÃO</b>		<b>CIRCULAR DE CORDÃO</b>	<b>LÍQUIDO AMNÍOTICO</b>
<input type="checkbox"/> CEFÁLICA	<input type="checkbox"/> PELVICA	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> CLARO
<input type="checkbox"/> NÃO ESPECÍFICA	<input type="checkbox"/> OUTRA	<input type="checkbox"/> NÃO INF	<input type="checkbox"/> MECONIAL
<b>OBSERVAÇÕES</b>			

**D - CONDIÇÕES DO RN**

PESO  g  cm  PC  cm  IMEDIATO  DEMORADO  NÃO CHOROU  ?

CIANOSE  NEGAT-VD  EXTREMIDADES  GENERALIZADA  ?  SUCCÃO  EFICIENTE  DÉBI.  ?

TÔNUS  NORMAL  M'NÚIDC  AUMENTADO  ?  ICTERIC A  NEGATIVO  1ss.  20m  30m  40s 48h

FOTOTERAPIA  EXSANGUÍNEO TRANSUSAC  INTERCORRÊNCIAS  NEGAT VO  FEBRE  CONVULSÕES  OUTRA

PERMANÊNCIA NA MATERNIDADE  DIAS  APOGAR  OBSERVAÇÕES

**E - EVOLUÇÃO**

DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR B

**EVOLUÇÃO**

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	24	> 24
SORRISO SOCIAL																
FIRMOU CABEÇA																
SENTOU COM APOIO																
SENTOU SEM APOIO																
PALAVRA																
ANDOU SEM AUXÍLIO																
FRASES																

\* A PARTIR DE 15 MESES ESPECIFICAR O MÊS NO RETÂNGULO

CONCLUSÃO  NORMAL  ATRASADO  CONTRO. E VESICAL DIURNO  NOTURNO  ANAL

FECHOU FONTANELA MESES  NL  ATRASOU  ADIANTOU  PRIMEIRO DENTE MESES  NL  ATRASOU  ADIANTOU

OBSERVAÇÕES

FREQÜENTA A PAI OU INSTITUIÇÕES CONGÊNERES  NÃO  SIM  IDADE DE INGRESSO  ESCOLARIDADE  NENHUMA  CLASSE ESPECIAL  ESCOLA REGULAR  AMBAS

ANOS DE ESCOLARIDADE ATUALMENTE NA  SÉRIE DO  GRAU  REPETIU?  ANOS  INDICAÇÃO DE ESCOLA ESPECIAL - ENCAMINHADO  AÓS FREQUENTAR ESCOLA REGULAR  DIRETAMENTE À INSTITUIÇÃO

OBSERVAÇÕES

**ANTECEDENTES MÓRBIDOS**

DOENÇAS PRÓPRIAS DA INFÂNCIA  CATAPORA  CAXUMBA  RUBÉOLA  ÉPOCA  COMPLICAÇÕES

PELE  NDN  MANCHAS  OUTRO  GARGANTA  NDN  INFECÇÕES  OUTRO

OLHOS  NDN  ESTRABISMIC  CONJUNTIVITE  LACRIMAJAMENTO  VICIO DE REFRAÇÃO  OUTRO

OUVIDOS  NDN  INFECÇÕES  HIPOCUSIA  OUTRO

NARIZ  NDN  HYPERTROFIA DE ADENOÍDES  OUTRO

APARELHO CARDIOVASCULAR  NDN  SOPRO  CIANOSE  DISPNEIA ADS ESFORÇOS  OUTRO

APARELHO RESPIRATORIO  NDN  VAS DE REPETIÇÃO  PNEUMONIAS; No  ASMA BRÔNQUICA  OUTRO

TGI  NDN  VÔMITOS  DIARRÉIA  PRISAO DE VENTRE  INTOLERÂNCIA ALIMENTAR

HABITO INTESTINAL  OUTRO

TGU  NDN  CRIPTORQUIA  H. POSPADIA  ITU (No)  MENARCA  ANOS

TD0801 (4) - FCV/DGM - 9/079 - 09/87

CICLOS

REGULARES       IRREGULARES       OUTRO

SNC

NDN       MENINGE

CONVULSÕES

TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS       OUTRA      IDADE DE APARECIMENTO      ÚLTIMO EPISÓDIO      MEDICAÇÃO ATUAL

ANTECEDENTES CIRÚRGICOS

NDN       OROLIDOPEXIA       HERNIORRAFIA       INGUINAL       UMBILICAL       OUTRA

EXAMES SUBSIDIÁRIOS JÁ REALIZADOS

COMPORTAMENTO

SOCIÁVEL       AGRESSIVO       APÁTICO       OUTRO

F - IRMANDADE

GEST	CONCEITO *	NOME	SEXO	IDADE	OBSERVAÇÕES
01					
02					
03					
04					
05					
06					
07					
08					
09					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

\* NV = NATIVO      NM = NATIMORTO      AE = ABORTO ESPONTÂNEO      AP = ABORTO PROVOCADO

OBSERVAÇÕES

G - ANTECEDENTES FAMILIARES

DIABETES	LEPRA	DST
ATROFIA	REAÇÃO MEDICAMENTOSA	DROGA
EPILEPSIA		

OUTRAS DOENÇAS NA FAMÍLIA

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE PROBLEMA SEMELHANTE

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE ALGUMA OUTRA DOENÇA

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE MALFORMAÇÕES E/OU DEFICIÊNCIA MENTAL

ANTEPASSADOS

EUROPEUS LATINOS       EUROPEUS NÃO LATINOS       JUDEUS       ÍNDIOS       ÁRABES  
 NEGROS       ORIENTAIS       OUTROS

PAÍS DE NASCIMENTO DOS AVÓS

PATERNOS       MATERNOS

CONSANGÜINIDADE ENTRE OS PAIS

NÃO       SIM

CASAMENTOS CONSANGÜÍNEOS NA FAMÍLIA

NÃO       SIM

A MÃE CONCEBE FACILMENTE ?

NÃO       SIM

O CASAL ADOTA PLANEJAMENTO FAMILIAR ?

NÃO       SIM

MÉTODO

O CASAL DESEJOU ESTE FILHO?	OBSERVAÇÕES
<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	

**GENEALOGIA**

**III - EXAME FÍSICO**

DATA	MÉDICO	FICHA No
<b>BIOMETRIA E DADOS GERAIS</b>		
PESO	ESTATURA	PC
Kg	cm	cm
PT	DBA	DAP
cm	cm	cm
ÍNDICE CEFÁLICO (BA / AP)	ÍNDICE	MÃO
%	cm	cm
DEDO MÉDIO	DEDO MÉDIO : MÃO	BREGMA
cm	%	cm
MUCOSAS		ESTADO GERAL
<input type="checkbox"/> CORADAS <input type="checkbox"/> DESCORADAS	<input checked="" type="checkbox"/> BOM	<input type="checkbox"/> SATISFATORIO <input type="checkbox"/> MAU
OBSERVAÇÕES		CIANOSE    ICTERICIA

**CRÂNIO E FACE**

<input type="checkbox"/> NDN	<input type="checkbox"/> MICROCEFALIA	<input type="checkbox"/> MACROCEFALIA	<input type="checkbox"/> HIDROCEFALIA	<input type="checkbox"/> BRAQUICEFALIA	<input type="checkbox"/> DOL COCEFALIA
OCCIPITAL		FRONTAL		O LABELA PROEMINENTE	
<input type="checkbox"/> P_ANG	<input type="checkbox"/> PROEMINENTE	<input type="checkbox"/> ALTO	<input type="checkbox"/> ABALADO	<input type="checkbox"/> CRANIOSINOSTOSE	
ASSIMETRIA CRANIANA		<input type="checkbox"/> DISJUNÇÕES DE SUTURAS <input type="checkbox"/> ÁREAS DE APLASIA DO COURO CABELUDO			
IMPLANTAÇÃO DOS CABELOS NA FRONTE			IMPLANTAÇÃO DOS CABELOS NA NUCA		
<input type="checkbox"/> ALTA	<input type="checkbox"/> BAIXA	<input type="checkbox"/> ALTA	<input type="checkbox"/> BAIXA		
FACE					
<input type="checkbox"/> ACHATADA	<input type="checkbox"/> ALONGADA	<input type="checkbox"/> TRIANGULAR	<input type="checkbox"/> HIPOPLASIA MALAR	<input type="checkbox"/> ASSIMETRICA	

T0801 (8) - FCM/OGM - 87079 - mai/97

**ORELHAS**

- NDN       IMPLANTAÇÃO BAIXA       ROTAÇÃO POSTERIOR       EM ABAND       DISMÓRFICAS  
 MICROTIAGRAU       PITS PRÉ-AURICULARES       APÊNDICES PRÉ-AURICULARES       OUTRO

**CONDUTO AUDITIVO EXTERNO**

- AUSÊNCIA OU ESTENOSE

**OBSERVAÇÕES****OLHOS**

- NDN       SINOFRE       H. PERTELOVISMO       PREGAS E PICÂNTICAS       TELECANTO

**FENDAS PALPEBRAS OBLÍQUAS**

- PARA CIMA       PARA BAIXO       PTOSE PALPEBRAL       FENDAS PALPEBRAS ESTREITAS

**ESTRABISMO**

- CONVERGENTE       DIVERGENTE       NISTAGMO       LACRIMEJAMENTO       EXOFTALMIA  
 MICROANOFALMIA       ESCLERÓTICA AZULADA       OPACIDADE DE CÔRNEA

**COLOBOMA (LOCALIZAÇÃO)**

- ÍRIS       CÔRNEA       CRISTALINO       RETINA       PALPEBRA  
 ANÍRIDA       MANCHAS NA ÍRIS       CATARATA       GLAUCOMA       RETINOSE PIGMENTAR  
 OUTRO

**NARIZ**

- NDN       EM SELA       PEQUENO       PROEMINENTE       BASE NASAL ALARGADA  
 HIPOPLASIA ALAR       NARINAS ANTEVERTIDAS

**ESTENOS E DOS ORIFÍCIOS NASAIS**

- ANTERIORES       POSTERIORES       DESVIO DO SEPTO       OUTRO

**MAXILAR E MANDÍBULA**

- NDN       HIPOPLASIA MAXILAR       MICROGNATIA       RETROGNATISMO       PROGNATISMO  
 OUTRO

**BOCA**

- DN       MICROSTOMIA       MACROSTOMIA       COMISSURAS BUCAIS DESVIADAS PARA BAIXO

**"PHILTRUM"**

- LONGO       APAGADO       LABIOS VOLUMINOSOS       FINOS       FOSSETAS LÁBIO INFERIOR

**FISSURA LABIAL**

- D       E       M       ANTERIOR       POSTERIOR       EM 'L'       EM 'V'       ÚVULA BÍPIDA

**PALATO**

- ALTO       OGIVAL       ESTREITO       LÍNGUA MACROGLOSSIA       PLICADA       FENDIDA       PROTRUSA

**PREIO LINGUAL**

- CURTO       HIPERTROFIADO       HIPERTROFIA GENGIVAL

- MÁ OCLUSÃO DENTÁRIA       OUTRAS ANOMALIAS DENTAIS       ANODONTIA       HIPODONTIA       OUTRO

**PESSOÇO**

- NDN       CURTO       ALADO       EXCESSO DE PELE       TORCICOLO CONGÊNITO  
 BÓCIO       OUTRO

**TÓRAX**

- NDN       PEQUENO       EM BARRIL       ESTERNO CURTO       PROEMINENTE

**PEITO**

- ESCAVADO       CARENADO       MAMÍLOS HIPOPLÁSICOS       SUPERNUMERÁRIOS       AUMENTO DA DISTÂNCIA INTERMAMILAR

- DEFECTOS COSTAIS       OUTRO

**SEMIOLOGIA PULMONAR**

- NORMAL       ANORMAL      **OBSERVAÇÃO**      **FR**

**SEMIOLOGIA CARDIO-VASCULAR**

- NORMAL       ANORMAL      **OBSERVAÇÃO**

**FC**

- bpm       PA       mmHg      **DIFERENÇA DE PRESSÃO ENTRE OS MEMBROS**      **OBSERVAÇÕES**

**COLUNA**

- NDN       FÓVEA COCCÍGEA       APÊNDICE PRÉ-SACRAL       CÍFOSE

- LORDOSE       ESCOLOSE

- MIELOMENINGOCELE

**ABDOMEN**
 NDN       DIÁSTASE DE RETOS ABDOMINAIS      **HÉRNIA**       UMBILICAL       INGUINAL       D       E

 HEPATOMEGALIA       ESPLENOMEGALIA

 TUMORAÇÕES ANORMAIS PALPÁVEIS
**MEMBROS SUPERIORES**
 NDN       MÃOS PEQUENAS       BRAQUIDACTILIA       ARACNOIDACTILIA      **POLIDACTILIA**       PRÉ-AXIAL       POS-AXIAL

 HIPOPLASIA DE METACARPIANOS

 CLINOIDACTILIA       CAMPTODACTILIA
**SINDACTILIA**
 CUTÂNEA       PREGA ÚNICA NO DEDO MÍNIMO       HIPOPLASIA DA FALANGE MÉDIA DO DEDO MÍNIMO

 OSSEA       ACAVALGAMENTO DE DEDOS
**POLEGAR**
 TRIFALÂNGICO       ALARGADO       ADUTO       IMPLANTAÇÃO PROXIMAL       DEDOS EM FUSO

 AMELIA       FOCOMELIA      **ALSÊNCIA OU HIPOPLASIA CONGÊNITA DE**       DEDOS       ANTEBRAÇO       MÃO       BRAÇO
**CONSTRIÇÕES ANULARES**
 NÃO       SIM
**PREGA PALMAR ÚNICA**
**COMPLETA**       D       E      **INCOMPLETA**       D       E      **PADRÕES DERMATOGLÍFICOS EM ÁREAS PALMARES**       TENAR       ÁREA I       ÁREA II       ÁREA IV       HIPOTENAR
**FÓRMULA DACTILOSCÓPICA**

D      I      A      B      C      D

E      I      A      B      C      D

**MEMBROS INFERIORES**
 NDN       PÉS PEQUENOS       BRAQUIDACTILIA       ARACNOIDACTILIA

**POLIDACTILIA**       PRÉ-AXIAL       POS-AXIAL       HIPOPLASIA DE METATÁRSIANS      **ESPECIFICAR**
 CLINOIDACTILIA       ACAVALGAMENTO DE ARTÉLHOS       SULCO PLANTAR ENTRE HÁLUX E 2º ARTÉLHO

 CAMPTODACTILIA      **SINDACTILIA**       CUTÂNEA       OSSEA       DISTÂNCIA AUMENTADA ENTRE HÁLUX E 2º ARTÉLHO
**PÉ TORTO CONGÊNITO**
 EQUINO       CALCÂNEO       VALGO       VARO       S       E

 PÉ PLANO       CALCÂNEO PROEMINENTE      **HÁLUX**       ALARGADO       VARO       VALGO

 PÉ EM "MATA BORRÃO"       OUTRO

 AMELIA       FOCOMELIA      **ALSÊNCIA OU HIPOPLASIA CONGÊNITA DE**       ARTÉLHOS       PÉ       PERNA       COXA      **CONSTRIÇÕES ANULARES**       NÃO       SIM
**PADRÕES DERMATOGLÍFICOS PLANTARES ANÔMALOS****OBSERVAÇÕES****ESQUELETO E ARTICULAÇÕES**
 NDN       CUBITO VALGO       COXA VALGA       LIMITAÇÕES ARTICULARES       LUXAÇÕES CONGÊNITAS

 HIPEREXTENSIBILIDADE ARTICULAR       CONTRATURA GENERALIZADA POR FLEXÃO DAS ARTICULAÇÕES DO MEMBROS
**TECIDOS CELULAR SUBCUTÂNEO**
 NDN      **DESENVOLVIMENTO**       ESCASSO       ABUNDANTE      **TURGOR**       FROUXO       PASTOSO
**LINFEDEMA**
 MÃOS       PÉS       EDEMA

**GENITAIS E CARACTERES SEXUAIS SECUNDÁRIOS  
MASCULINOS**

NDV  CRIPTORQUIDIA  MICROQUIDIA  MACROQUIDIA D E  
 TESTÍCULO RETRÁTIL  EPIDIDIMO  HIPOPLASIA DE BOLSA ESCROTAL

**PÊNIS**

COMPRIMENTO

cm  NL  DIMINUIDO  AUMENTADO  RECURVADO

**HIPOSPADIA**

BALANO-PRÉFUCIAL  PENIANA  PENESCROTAL  PERINEAL  FIMOSE

GINECOMASTIA  HÁBITO EUNUCÓIDE  DISTRIBUIÇÃO GINECÓIDE DE GORDELRA  TANNER P  DISTRIBUIÇÃO GINECÓIDE

**PELOS AXILARES**

AUSENTES  ESCASSOS

**FEMININOS**

**GRANDES LÁBIOS**

**DESENVOLVIMENTO MAMÁRIO**

NDV  HIPOPLÁSICOS  DESPIGMENTADOS  CLITOROMEGALIA  TANNER P

**PELOS PUBÍANOS**

**PELOS AXILARES**

TANNER P  DISPOSIÇÃO ANDRÓIDE  AUSENTES  ESCASSOS

**AMBIGUOS**

**MUSCULATURA**

NDV  HIPOTRÓFICA  HIPERTRÓFICA

AGENESIA MUSCULAR CONGÊNITA

HIPOTÔNICA  HIPERTÔNICA

**PELE E ANEXOS**

NDV  ALTERAÇÃO DA PIGMENTAÇÃO

**ALBINISMO**

TOTAL  PARCIAL  MANCHAS PEQUENAS  MANCHAS "MONGÓIS"  MANCHAS CAFÉ-COM-LEITE

OUTRAS MANCHAS  HEMANGIOMAS

TELANGIECTASIAS  NEVOS PIGMENTADOS  ALDPECIA  TOTAL  PARCIAL  HIRsutISMO

**HIPOPLASIA OU DISTRASIA DAS UNHAS**

MÃOS  PÉS  UNHAS HÍPERCONVEXAS  TUMORAÇÕES  OUTRO

**EXAME NEUROLÓGICO**

NORMAL  ALTERADO

DESCREVER





### 8.3. ANEXO 3

---

#### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA AUTISMO (DSM-IV)

**A. Um total de seis (ou mais) itens de (1), (2) e (3), com pelo menos dois de (1), e um de cada de (2) e (3):**

**(1) Prejuízo qualitativo na interação social, manifestada por pelo menos dois dos seguintes:**

- (a) grande perda no uso de múltiplos comportamentos não-verbais como fixar olho a olho, expressão facial, postura corporal e gestos que regulam a interação social;
- (b) falha em desenvolver relacionamentos (amizades) apropriados ao seu nível de desenvolvimento;
- (c) falha na procura espontânea em dividir alegria, interesses ou aquisições com outras pessoas (por exemplo, não mostrar, trazer ou apontar objetos de interesse);
- (d) falta de reciprocidade social ou emocional.

**(2) Prejuízo qualitativo na comunicação manifestada por pelo menos um dos seguintes:**

- (a) atraso, total ou parcial, no desenvolvimento da linguagem oral (não acompanhado de tentativa de compensação através de modos alternativos de comunicação como gestos ou mímica);
- (b) em indivíduos com fala adequada, grave perda na habilidade de iniciar ou sustentar conversa com outros;
- (c) uso repetitivo ou estereotipado da linguagem ou linguagem idiossincrática;
- (d) falta de jogos de "faz-de-conta" ou brincadeiras de imitação social adequados para o nível de desenvolvimento.

**(3) Padrões estereotipados, restritos e repetitivos de comportamento, interesse e atividades, manifestados por pelo menos um dos seguintes:**

- (a) manutenção de um ou mais padrões estereotipados e restritos de interesse que seja anormal em intensidade ou foco;
- (b) aparente inflexibilidade em aderir a rotinas e rituais específicos e não funcionais;
- (c) maneirismos motores repetitivos e estereotipados (p.ex., bater ou torcer mãos ou movimentos complexos de corpo inteiro);
- (d) preocupação persistente com partes de objetos.

**B. Atraso ou funcionamento anormal prévio aos três anos de idade em pelo menos uma das seguintes áreas: (1) interação social, (2) linguagem usada na comunicação social, ou (3) brincadeiras imaginativas e simbólicas.**

**C. O distúrbio não deve explicar a síndrome de Rett ou a doença desintegrativa da infância.**

Referência:

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, Committee on Nomenclature and Statistics. - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Washington, DC, 1994.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME DE ASPERGER (DSM-IV)

**A. Comprometimento qualitativo na interação social, manifestado por pelo menos dois dos itens seguintes:**

1. Grave comprometimento no uso de múltiplos comportamentos não-verbais, como contato olho-a-olho, expressões faciais, posturas corporais e gestos que regulam a interação social;
2. Falha no desenvolvimento de relacionamentos adequados ao seu nível de desenvolvimento;
3. Falha na procura espontânea em compartilhar alegrias, interesses ou aquisições com outras pessoas (por exemplo, não mostrar, trazer ou apontar objetos de interesse para outras pessoas);
4. Falha na reciprocidade social ou emocional.

**B. Padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades, manifestados por pelo menos um dos itens seguintes:**

1. Preocupação acerca de um ou mais padrões de interesse restrito que seja anormal em intensidade ou foco;
2. Adesão aparentemente inflexível a rotinas e rituais específicos e não funcionais;
3. Maneirismos motores repetitivos e estereotipados (por exemplo, torção de dedos, *flapping* de mãos ou movimentos complexos envolvendo o corpo todo);
4. Preocupação persistente com partes de objetos.

**C. O distúrbio causa comprometimento clinicamente significativo na socialização, na profissionalização, ou em outras áreas importantes da adaptação do indivíduo.**

**D. Não há atraso clinicamente significativo na aquisição da linguagem (ou seja, o uso de palavras isoladas deve ocorrer até os dois anos de idade e o de frases até os três).**

**E. Não há atraso clinicamente significativo no desenvolvimento cognitivo ou no desenvolvimento de habilidades de auto-ajuda adequadas para a idade, comportamento adaptativo (outro que não a interação social) e curiosidade sobre o ambiente que cerca o indivíduo.**

**F. Os critérios não devem explicar outros distúrbios abrangentes do desenvolvimento ou a esquizofrenia.**

Referência:

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, Committee on Nomenclature and Statistics. - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Washington, DC, 1994.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME DE RETT (DSM-IV)

### A. Todos os seguintes:

- (1) desenvolvimento aparentemente normal nos períodos pré e perinatal;
- (2) desenvolvimento psicomotor aparentemente normal nos primeiros cinco meses de vida;
- (3) perímetro cefálico normal ao nascimento.

### B. Todos os seguintes, com início após período de desenvolvimento normal:

- (1) desaceleração do crescimento craniano entre cinco e 48 meses;
- (2) perda do uso propositado das habilidades manuais entre cinco e 30 meses, com o subsequente desenvolvimento de movimentos estereotipados das mãos;
- (3) perda precoce do relacionamento social no curso do distúrbio (apesar da interação social poder se desenvolver mais tarde);
- (4) aparecimento de coordenação pobre de movimentos de tronco e marcha;
- (5) comprometimento grave no desenvolvimento da linguagem expressiva e receptiva com grave retardamento psicomotor.

### Referência:

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, Committee on Nomenclature and Statistics. - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Washington, DC, 1994.

## ENSAIOS BIOQUÍMICOS PARA DETECÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os testes bioquímicos para detecção de erros inatos do metabolismo constaram de uma bateria de reações colorimétricas baseadas nos métodos de Renuart (1966), Buist (1968), Davidsohn & Henry (1974) e Thomas & Howell (1973), especificadas a seguir:

- 1) Reação de Benedict (1909): para substâncias redutoras, utilizada para pesquisa de açúcares simples na urina.
- 2) Reação de dinitrofenil-hidrazina (DNPH) (Penrose & Quatsel, 1937): para a detecção de alfa-ceto-ácidos, sendo positiva em diversas aminoacidúrias e nas cetonúrias.
- 3) Reação da ninidrina (Buist, 1968): para pesquisa de aminoacidúrias em geral.
- 4) Reação do cianeto-nitroprussiato (Brand, 1930; Gerritsen & Waisman, 1972): para detecção especificamente da cistinúria e da homocistinúria.
- 5) Reação do cloreto férrico (Meulemans, 1960; Renuart, 1966): para a detecção de grupos hidroxila aromáticos, permitindo a triagem de distúrbios metabólicos como fenilcetonúria, tirosinemia, leucinose, histidinemia e acidose láctica.
- 6) Reação do nitrosonaftol (Perry *et al.*, 1966): para detectar aumento da concentração urinária de tirosina e seus metabólitos.
- 7) Reação da isatina (Buist, 1968): para pesquisa de prolina e hidroxiprolina urinárias.
- 8) Reação do azul de toluidina (Berry & Spinanger, 1960): para pesquisa de mucopolissacárides.
- 9) Reação da albumina bovina ácida (Dorfman, 1958): para pesquisa de mucopolissacárides.
- 10) Reação do brometo de cetil-trimetil-amônio (CTAB) (Renuart, 1966): para pesquisa de mucopolissacárides.
- 11) Reação de Ehrlich (Watson & Hawkinson, 1947): para pesquisa de urobilinogênio e porfobilinogênio na urina.

## CROMATOGRAFIA DE AMINOÁCIDOS

Cromatografia de aminoácidos em papel-filtro, em amostras de plasma e de urina, para pesquisa de aumento da concentração sérica ou urinária de aminoácidos (Mehta & Saini, 1974; Gregory et al., 1986; Sweetman, 1991).

### Referências:

- BENEDICT, S.R. – A reagent for the detection of reducing sugars. *J Biol Chem* 5:485, 1909.
- BERRY, H.K. & SPINANGER, J. – A paper spot test useful in the study of Hurler's syndrome. *J Lab Clin Med* 55:136, 1960.
- BRAND, E.; HARRIS, M.M.; BILOON, S. – Cystinuria: the excretion of a cystide complex which decomposes in the urine with the liberation of free cystine. *J Biol Chem* 86:315, 1930.
- BUIST, N.R.M. – Set of simple side-room urine tests for detection of inborn errors of metabolism. *Brit Med J* 2:745-749, 1968.
- DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B. – *Clinical diagnosis by laboratory methods*. W.B. Saunders Company, 1974.
- DORFMAN, A. – Studies on biochemistry of connective tissue. *Pediatrics* 22:576-589, 1958.
- GERRITSEN, T. & WAISMAN, H.A. – Homocystinuria. In: STANBURY, J.B.; WINGAARDEN, J.B. & PREDRICKSON, D.S. (eds.) – *The metabolic basis of inherited diseases*. 3<sup>rd</sup> edition, McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
- GREGORY, D.M.; SOVETTS, D.; CLOW, C.L.; SCRIVER, C.R. – Plasma free amino acid values in normal children and adolescents. *Metabolism* 35:967, 1986.
- MEHTA, H. & SAINI, A. – Separation of amino acids from untreated urine on thin-layers of silica gel. *J Chromat* 96:148-50, 1974.
- MEULEMANS, O. – The ferric chloride test for phenylpyruvic acid in urine. *Clin Chem Acta* 5:152-153, 1960.
- PENROSE, L. & QUATSEL, J.H. – Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J* 31:266-274, 1937.
- PERRY, T.L.; HANSEN, S.; McDOUGALL, L. – Urinary screening tests in the prevention of mental deficiency. *Can M A J* 95:89-95, 1966.
- RENUART, A.W. – Screening for inborn errors of metabolism associated with mental deficiency or neurologic disorders or both. *N Eng J Med* 274:384-387, 1966.
- SWEETMAN, L. – Organic acid analysis. In: HOMMES, F.A. (ed.). *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. New York, Wiley-Liss, 1991, p. 143.
- THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R. – *Selected screening tests for genetic metabolic diseases*. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1973.
- WATSON, C.J. & HAWKINSON, V. – Studies on urobilinogen VI. Further experiences with the simple quantitative Ehrlich reaction. *Am J Clin Path* 17:108, 1947.

## 8.5. ANEXO 5

---

### EXAME DE CARIÓTIPO SEGUINDO TÉCNICA PARA DETECÇÃO DE SÍTIOS FRÁGEIS SENSÍVEIS AO FOLATO

Os pacientes foram submetidos a exame de cariótipo, por meio de cultura temporária de leucócitos do sangue periférico, sendo levados em conta os diversos fatores que parecem favorecer a expressão dos sítios frágeis sensíveis ao folato, entre os quais o fra(X) (Sutherland, 1977;1979).

Foi utilizado o meio de cultura M-199, complementado com soro fetal bovino a 5% e fitohemaglutinina, ao qual foi acrescentado trimetoprim ou 5-flúor-desoxiuridina (FUdR). O pH do meio foi controlado, no início do processo, sendo elevado para 7,5-7,8, às custas de NaOH 0,1M. As culturas foram interrompidas após cerca de 96 horas de incubação a 37°C. O tempo de exposição à colquicina  $4 \times 10^{-5}$  M (0,1ml) foi de 30 a 40 minutos, não ultrapassando o limite de 60 minutos. Apesar de a maior exposição à colquicina favorecer a condensação cromossômica, estado que facilita a visualização do fra(X), a opção foi a de evitar chegar a esse limite, pois isso poderia prejudicar a análise e dificultar a detecção de outras anormalidades cariotípicas.

Após os processos de hipotonia e fixação, as preparações foram submetidas a técnica de bandamento G (Beiguelman, 1982) sendo analisadas, em média, 50 metáfases nos pacientes do sexo masculino, e de 100 a 200 nos do sexo feminino. Foram considerados positivos os casos com 4% ou mais de suas metáfases apresentando o fra(X)(q27.3), conforme Jacky *et al* (1991).

#### Referências:

- BEIGUELMAN, B. – Citogenética humana. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1982, pp. 86-87.
- JACKY, P.B.; AHUJA, Y.R.; ANYANE-YEBOA, K. *et al.*- Guidelines for the preparation and analysis of the fragile X chromosome in lymphocytes. *Am J Med Genet* 38:400-403, 1991.
- SUTHERLAND, G.R.- Fragile sites of human chromosomes: Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 197:265-266, 1977.
- SUTHERLAND, G.R.- Heritable fragile sites on human chromosomes I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am J Hum Genet* 31:125-135, 1979.

## PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDO MOLECULAR DA MUTAÇÃO FRAXA PELA TÉCNICA DA PCR

O DNA genômico foi extraído de leucócitos de sangue periférico, seguindo o método clássico do fenol/clorofórmio (Sambrook *et al.*, 1989), obtidos a partir da coleta de 10 a 20 ml de sangue estéril, em EDTA. O estudo molecular seguiu a técnica descrita por Fu *et al.* (1991).

A solução "master" para a PCR foi feita a partir de 9  $\mu$ l de água estéril, 2,5  $\mu$ l de tampão A, 2,5  $\mu$ l de tampão Be 1  $\mu$ l da enzima elongase®, seguindo as recomendações do fabricante, além de 4  $\mu$ l de dNTP, 2  $\mu$ l de primer 1C (GCTCAGCTCCGTTTCGGTTTCACTTCCGGT), 2  $\mu$ l de primer 2F (AGCCCCGCACTTCCACCACCAGCTCCTCCA) e de 2  $\mu$ l de amostra de DNA genômico do paciente na concentração de 1 $\mu$ g/ $\mu$ l. A essa solução, foi adicionada a solução de "enhancer" (8,5  $\mu$ l em igual quantidade de água estéril). A programação da PCR compreendia 30 ciclos (1' a 95°C, 1'30" a 54°C, 2' a 72°C), precedida de um ciclo de 5' a 95°C e sucedida de um ciclo de 5' a 72°C.

O produto da PCR foi submetido a eletroforese em gel de agarose a 1,8%, em baixa voltagem (24V) por aproximadamente 15h. Após isto, cada gel foi corado por 10' em uma solução de brometo de etídio a 0,0025 mg/dl em TBE 1x e fotografado.

Os fragmentos de DNA separados pela eletroforese foram transferidos para membranas de nylon, com base no método descrito por Southern (1975). Logo após as fotografias, os géis foram submetidos a desnaturação, pela imersão em uma solução de NaOH 0,4M e NaCl 0,6M, sob agitação. Em seguida, foi feita a neutralização, pela imersão em solução Tris-HCl 0,5M e NaCl 1M, pH 7,0, também sob agitação.

Sobre uma cuba contendo solução de transferência (NaCl 3M e citrato trissódico 0,3M), foi apoiado um suporte de vidro seguido de três tiras de papel de filtro, com largura similar a do gel, cujas extremidades ficaram mergulhadas na solução. Sobre essas tiras foi colocado o gel, seguido da membrana de nylon e de quatro camadas de papel de filtro, cortadas nas mesmas dimensões do gel e previamente embebidas em 2xSSC. As bordas do gel foram vedadas com filme PVC e o

dispositivo foi coberto por uma camada de papel absorvente, com cerca de 10cm de altura e tamanho aproximadamente igual ao do gel. Após pelo menos uma noite, o dispositivo foi desmontado e a membrana foi lavada em 2xSSC. Em seguida, foi secada a temperatura ambiente para fixação do DNA.

Após a fixação do DNA, as membranas foram transferidas para cilindros vítreos para serem incubadas com a solução de pré-hibridação e a sonda (CGG)<sub>6</sub> marcada radioativamente com P<sup>32</sup> pela reação com a enzima TdT e hibridizados em estufa a 42°C por uma noite. Após a incubação, elas eram removidas para a lavagem em soluções de 20xSSC e 10% de SDS a 65°C por 30 minutos até que a radioatividade atingisse poucas contagens acima da radiação ambiente. Após, as membranas foram rapidamente secas ao ar, sobre papel de filtro, embaladas em filme de PVC e colocadas em chassis para filmes de raios-X, juntamente com dois filmes de raios-X Kodak X-OMAT. Os chassis foram mantidos em congelador a -70°C, até a revelação dos filmes, prevista após 24 horas e até uma semana de exposição. Os filmes foram revelados em processadora de filmes de raios-X.

Após a revelação era feita análise da presença dos fragmentos medindo entre 250 e 500 pares de bases, o que indicava negatividade para a mutação FRAXA. A ausência de fragmento desse tamanho indicava resultado inconclusivo.

#### Referências:

- FU, Y-H; KUHL, D.P.A.; PIZZUTI, A.; PIERETTI, M.; SUTCLIFFE, J.S.; RICHARDS, S. et al. – Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* **67**:1047-58, 1991.
- SAMBROOK, J.; FRITSCH, E.F. & MANIATIS, T.- *Molecular cloning: A laboratory manual*. 2nd. ed, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- SOUTHERN, E.M.- Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.* **98**:503-517, 1975.

## 8.7. ANEXO 7

---

### PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDO MOLECULAR DAS MUTAÇÕES FRAXA, FRAXE E FRAXF PELA TÉCNICA DE SOUTHERN BLOTTING

O DNA genômico foi extraído de leucócitos do sangue periférico, seguindo o método do fenol/clorofórmio (Sambrook *et al.*, 1989), a partir de 10 a 20 ml de sangue estéril, em EDTA.

Cerca de 10µg de DNA genômico foram digeridos com as enzimas de restrição *Pst* I e *Eco* RI. O volume final da reação de digestão foi de 50µl. A seguir, as amostras foram incubadas a 37°C por, pelo menos, uma noite.

Após a digestão de DNA, as amostras foram submetidas a separação eletroforética, juntamente com um marcador de peso molecular. Os fragmentos foram separados em géis de agarose a 0,8%. Para a corrida eletroforética, foi utilizado tampão TBE 1x (Tris 0,089M, ácido bórico 0,089M e EDTA 2mM - pH 8,0), a 15V durante 16 horas. Os géis foram então fotografados.

Os fragmentos de DNA separados pela eletroforese foram transferidos para membranas de nylon, conforme método descrito por Southern (1975). Logo após fotografados, os géis foram submetidos a desnaturação, pela imersão em uma solução de NaOH 0,4M e NaCl 0,6M, sob agitação. Em seguida, foi feita a neutralização, pela imersão em solução Tris-HCl 0,5M e NaCl 1M, pH 7,0, também sob agitação.

Sobre uma cuba contendo solução de transferência (NaCl 3M e citrato trissódico 0,3M), foi apoiado um suporte de vidro e três tiras de papel de filtro, com largura igual à do gel, cujas extremidades ficaram mergulhadas na solução. Sobre essas tiras foi colocado o gel, seguido da membrana de nylon e de quatro camadas de papel de filtro, cortadas nas mesmas dimensões do gel e previamente embebidas em 2xSSC. As bordas do gel foram vedadas com filme PVC e o dispositivo foi coberto por uma camada de papel absorvente, com cerca de 10cm de altura e tamanho semelhante ao do gel. Após uma noite, o dispositivo foi desmontado e a membrana foi lavada em 2xSSC. Em seguida, foi secada a temperatura ambiente para fixação do DNA.

Após a fixação do DNA, as membranas foram transferidas para cilindros vítreos para serem incubadas com a solução de pré-hibridação e a sonda pfxa3 (Oncor) marcada radioativamente com  $P^{32}$  (Yu et al., 1992) utilizando-se o "kit" Megaprime™ DNA (Amershan Life Science) e hibridizados em estufa a 42°C por uma noite. Após a incubação, elas eram removidas para a lavagem em soluções de 20xSSC e 10% de SDS a 65°C por 30 minutos até que a radioatividade atingisse poucas contagens acima da radiação ambiente. Após, as membranas foram rapidamente secas ao ar, sobre papel de filtro, embaladas em filme de PVC e colocadas em chassis para filmes de raios-X, juntamente com dois filmes de raios-X Kodak X-OMAT. Os chassis foram mantidos em congelador a -70°C, até a revelação dos filmes, prevista após 24 horas e até uma semana de exposição. Os filmes foram revelados em processadora de filmes de raios-X.

Após a revelação e análise dos filmes, foi determinado o tamanho dos fragmentos com base na fotografia, sendo traçados gráficos de migração do DNA de acordo com o padrão fornecido pelo marcador de peso molecular. A partir desses gráficos foram determinados os tamanhos dos fragmentos de restrição que hibridaram com a sonda pfxa3.

Para análise das demais mutações usou-se o mesmo protocolo, apenas substituindo a enzima de restrição pela *Hind* III e as sondas OxE20 e OxF14 para detecção, respectivamente, das mutações FRAXE e FRAXF (Knight et al., 1993; Parrish et al., 1994; Ritchie et al., 1994).

## Referências:

- KNIGHT, S.J.L.; FLANNERY, A.V.; HIRST, M.C.; CAMPBELL, L.; CHRISTODOULOU, Z.; PHELPS, S.R. *et al.* – Trinucleotide repeat amplifications and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell* **74**: 127-134, 1993.
- PARRISH, J.E.; OOSTRA, B.A.; VERKERK, A.J.M.H.; RICHARDS, C.S. *et al.* – Isolation of a GCC repeat showing expansion in FRAXF, a fragile site distal do FRAXA and FRAXE. *Nat Genet* **8**: 229-239, 1994.
- RITCHIE, R.J.; KNIGHT, S.J.L.; HIRST, M.C. *et al.* – The cloning of FRAXF: trinucleotide repeat expansion and methylation at a third fragile site in distal Xqter. *Hum Mol Genet* **3**:2115-2121, 1994.
- SAMBROOK, J.; FRITSCH, E.F. & MANIATIS, T.- *Molecular cloning: A laboratory manual*. 2nd. ed, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- SOUTHERN, E.M.- Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.* **98**:503-517, 1975.
- YU, S; MULLEY, J.; LOESCH, D. *et al.*- Fragile-X syndrome: Unique genetics of the heritable unstable element. *Am J Hum Genet* **50**:968-980, 1992.

## 8.8. ANEXO 8

---

### PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DE EXAME DE ELETROENCEFALOGRAMA

Os exames foram realizados em vigília e em sono, com fotoestimulação intermitente nas frequências de 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 20 e 30 Hz, sendo os pais ou responsáveis legais orientados a, na noite anterior ao exame, realizar privação de sono nos pacientes. Aqueles que não estavam colaborativos foram sedados pela administração, via oral, de hidrato de cloral a 10%, na dose de 30 a 50 mg/kg de peso em dose única, podendo ser repetido até 3 vezes. Os pacientes eram, então, colocados em salas com luminosidade e nível de ruído baixos.

A colocação dos eletrodos de superfície seguiu o padrão internacional do sistema 10-20 (Jasper, 1958; AEEGS, 1986) e a nomenclatura dos mesmos seguiu a preconizada pela Sociedade Americana de Eletroencefalografia (AEEGS, 1991). Os traçados foram obtidos em aparelhos de 14 canais Neurofax® (Nikon-Kohden, Japão) ou de 16 canais Berger® (Berger, Brasil) usando filtro de frequência de 70 Hz, sensibilidade de 10  $\mu$ V/mm, numa constante de tempo de 0,3 e velocidade do papel de 30 mm/s.

A análise dos registros eletroencefalográficos consistiu na interpretação visual não computadorizada e não quantitativa pela descrição do traçado seguindo sistemática (Lüders & Lesser, 1987) por médico neurologista.

#### Referências:

- AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY. Guideline seven: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *J Clin Neurophysiol* 3:158-165, 1986.
- AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY. Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 8:200-202, 1991.
- JASPER, H.H. – The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10:371-375, 1958.
- LÜDERS, H.O. & LESSER, R.P., eds. *Epilepsy. Electroclinical syndromes*. Springer Verlag, Berlin, 1987.

## PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DE EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO

Os pacientes e seus responsáveis legais foram encaminhados ao setor de Ressonância Magnética do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Após pelo menos oito horas de jejum, os pacientes não colaborativos foram submetidos a procedimento anestésico utilizando-se hidrato de cloral a 10%, via oral, na dose de 30 a 50 mg/kg de peso em dose única, podendo ser repetido até 3 vezes, ou midazolam, via endovenosa, na dose de 0,15 mg/kg de peso em dose única. Uma vez sedados e desprovidos de objetos magnéticos, eram então conduzidos à sala do exame e posicionados em decúbito dorsal no aparelho, com a linha média da cabeça alinhada com o plano sagital do aparelho e imobilizada com faixas de velcro.

As imagens foram obtidas num aparelho Elscint Prestige® (Haifa, Israel) 2.0 Tesla incluindo a aquisição de imagens pelo seguinte protocolo (Montenegro *et al.*, 2001)

- a) plano sagital T1 *spin echo*, cortes com espessura de 6 mm, tempo de repetição (TR) = 430 e tempo de eco (TE) = 12.
- b) plano coronal T1 com reconstrução inversa, cortes com espessura de 3 mm, angulação de 200°, TR = 2800-3000, TE = 14, tempo de inversão = 840, matriz 130 x 256, FOV = 16 x 18 cm.
- c) plano coronal T2 *fast spin echo*, cortes com espessura de 3 a 4 mm, angulação de 120°, TR = 4800, TE = 129, matriz 252 x 320, FOV = 18 x 18 cm.
- d) plano axial, paralelo ao eixo longo do hipocampo, com gradiente T1 *echo*, cortes com espessura de 3 mm, angulação de 70°, TR = 200, TE = 5, matriz = 180 x 232, FOV = 22 x 22 cm.
- e) plano axial T2 *fast spin echo*, com cortes de 4 mm, angulação de 120°, TR = 6800, TE = 129, matriz = 252 x 328, FOV = 21 x 23 cm.

f) volumétrica (3D) T1 GRE, com aquisição no plano sagital com reconstrução multiplanar de 3 mm, angulação de 35°, TR = 22, TE = 9, matriz 256 x 220, FOV = 23x 25 cm.

Posteriormente, as imagens foram transferidas para o equipamento de revelação fotográfica, sendo impressas em filmes de raios-X Kodak X-OMAT e reveladas em processadora de filmes de raio-X. Os dados obtidos foram analisados e interpretados por médico(s) radiologista.

Referência:

MONTENEGRO, M.A.; GUERREIRO, M.M.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. - Bilateral posterior parietal polymicrogyria: a mild form of congenital bilateral perisylvian syndrome? *Epilepsia* 42(7):845-9, 2001.

## 8.10. ANEXO 10

---

### PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DE EXAME DE CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO SANGÜÍNEA CEREBRAL (SPECT)

Os pacientes e seus responsáveis legais foram encaminhados ao setor de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Após pelo menos oito horas de jejum, os pacientes não colaborativos foram submetidos a procedimento anestésico utilizando-se hidrato de cloral a 10%, via oral, na dose de 30 a 50 mg/kg de peso em dose única, podendo ser repetido até 3 vezes, ou midazolam, via endovenosa, na dose de 10 a 20 mg/kg de peso em dose única.

Após a sedação, procedia-se à punção de uma veia periférica com soro fisiológico de manutenção, em um recinto sem estímulos sensoriais. A seguir, era administrado o radiofármaco hexametilpropilaminoxima marcado com Tecnécio 99 (Tc99m-HMPAO ou Ceretec®) por via endovenosa. Após 10 a 30 minutos, iniciava-se a aquisição das imagens no aparelho.

As imagens foram adquiridas em uma gama-câmara tomográfica rotacional, com colimador de alta resolutividade. Posteriormente, as imagens tomográficas do cérebro eram reconstituídas nos planos transversal, sagital, coronal, temporal e em três dimensões, obedecendo à linha de orientação supra-órbito-meatal (Devous, 1989), sendo a seguir impressas em papel fotográfico.

A interpretação dos resultados foi feita por interpretação visual das imagens reconstituídas pela equipe de médicos do serviço. A quantificação do fluxo sangüíneo cerebral regional foi obtida através de cálculos computadorizados, considerando a relação entre a quantidade de radiação existente nas regiões cerebrais e cerebelares. As regiões quantificadas foram determinadas por região anatômica, ou seja, lobo frontal (regiões inferior, média e superior), lobo temporal (regiões inferior, média e superior), lobo parietal, área visual, giro do cíngulo e gânglios da base, além de especificação hemisférica (direita ou esquerda).

#### Referência:

DEVOUS, M.D. – *Imaging Brain Function by Single-Photon Emission Computer Tomography*. In: ANDREASEN, N.C., ed. *Brain Imaging: application in Psychiatry*. Washington, American Psychiatry Press, 1989, 384 p, pp. 147-234.

**RESUMOS CLÍNICOS**

## **Caso 1: T.L.B.S., masculino, 11 anos e 8 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Paciente anteriormente atendido no serviço por atraso de fala, hiperatividade e distúrbio de comportamento. Foi reencaminhado em 1997 pela AMAI por apresentar comportamento autístico como não se relacionar com outras pessoas, apego a objetos redondos, ausência de linguagem verbal e não verbal, maneirismos motores e fixação por objetos luminosos.

**AGO:** ndn; peso de 4.020 g e comprimento de 52, com alta no 3º dia.

**AMP:** Evoluiu com RDNPM

**AF:** um meio-irmão materno e um meio-irmão paterno com dificuldade escolar.

**EF:** macrossomia, obesidade, fronte ampla, orelhas grandes e com lóbulos aderidos. Hiperativo.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) presente em 1%
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT: inconclusivo
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**diagnóstico associado:** macrossomia, retardo mental (sindrômico?)

## **Caso 2: D.S.L., masculino, 9 anos 1 mês, encaminhado pela AMAI**

---

Paciente freqüente a AMAI por autismo. Quando nasceu sua irmã, três anos e meio mais nova, cujo “teste do pezinho” resultou alterado, foi dado diagnóstico de fenilcetonúria e iniciado o tratamento dietético. Não fala, não interage com outras pessoas, estranha mudanças de rotina desenvolvendo comportamento agressivo.

**AGO:** ndn; nasceu de parto normal, a termo, pesando 2.800 g e medindo 47 cm, com alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM

**AF:** pais consangüíneos (em grau não definido), irmã com PKU tratada (sem seqüelas neurológicas)

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3c

### **Exames:**

- **BEIM:** positiva para as provas de cloreto férrico, cetoácidos e tirosina
- cromatografia de aminoácidos (urina): fenilalanina ++ e tirosina traços
- cromatografia de aminoácidos (plasma): fenilalanina ++
- dosagem de fenilalanina no plasma: 18,01 mg%
- dosagem de tirosina no plasma: 0,90 mg%
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais); homocigoto para mutação IVS10nt-11G/A no gene da hidroxilase de fenilalanina
- EEG: sinais de atividade irritativa no hemisfério cerebral esquerdo
- SPECT:
- CT: retificação e afastamento dos corpos dos ventrículos laterais

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** fenilcetonúria não tratada

### **Caso 3: D.A.P., feminino, 8 anos 1 mês, encaminhada pela ADACAMP**

---

Encaminhada por autismo associado a quadro sindrômico a esclarecer, com recorrência na irmandade. Relaciona-se quase que exclusivamente com a irmã gêmea; tem linguagem verbal deficitária com ecolalia e passa o dia a girar um pedaço de barbante ou uma bola.

**AGO:** gestação gemelar sem intercorrências; parto cesáreo pois uma das gêmeas tinha apresentação pélvica.

**AMP:** evoluiu com RDNPM.

**AF:** irmã gêmea e irmão mais novo com quadro semelhante, prima e tia com deficiência mental, primo com dificuldade de aprendizagem e primo e prima com s. de Down.

**EF:** macrocrania importante com abaulamento frontal e parietal, hipertelorismo, base nasal alargada, narinas levemente antevertidas com columela curta e discreta hipoplasia alar, retrognatismo leve, palato alto, incisivos centrais proeminentes, peito escavado, falanges distais levemente achatadas, distância aumentada entre hálux e segundo artelho, diversos nevos de coloração azulada medindo entre 0,3 e 0,5 cm de diâmetro no couro cabeludo e na região frontal, uma pequena mancha café-com-leite na panturrilha esquerda. Irmã com fenótipo idêntico e irmão com quadro dismorfológico parecido e com deficiência mental (porém com melhor interação social do que as gêmeas).

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT: déficit funcional no lobo frontal à direita, porção inferior
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** heredopatia autossômica recessiva

#### **Caso 4: E.C.C., masculino, 12 anos, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Mãe refere que o propósito freqüentou escola comum, com dificuldade de aprendizagem e socialização, sendo transferido para classe especial, depois APAE e finalmente escola para autistas. Começou a falar com mais de três anos, tem ecolalia e uso do pronome reverso, não gosta de estar com outras pessoas (relaciona-se quase que exclusivamente com a mãe).

**AGO:** mãe refere etilismo social ocasionalmente; parto normal, a termo, com 3050 g, 42 (?) cm e alta no 2º dia de vida.

**AMP:** RDNPM; convulsões tônico-clônicas de início aos 15 meses de idade.

**AF:** filho de casal não consanguíneo, tem dois irmãos com síndrome de Down (por translocação robertsoniana materna).

**EF:** Frontal proeminente, implantação em "V" dos cabelos na fronte, hipertelorismo (racial), filtro nasolabial curto e apagado e lábios volumosos (racial).

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2c, 3c

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 45,XY,rob(15;21)(q10;q10)mat com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: distúrbio inespecífico leve a moderado nas regiões frontais, sem atividade epileptiforme
- SPECT: normal
- CT: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** portador de translocação robertsoniana 15/21

## **Caso 5: T.V., feminino, 11 anos 1 mês, encaminhada pela ADACAMP**

---

Criança freqüente a ADACAMP desde os oito anos, após ter recebido diagnóstico de síndrome de Rett de um neurologista. Mãe refere que o desenvolvimento neurológico era normal até os oito meses, depois disso passou a ser menos ativa, parou de sorrir, de acompanhar com os olhos, de pegar objetos. Passou a ficar apenas deitada, apática e chorando pouco. Até os cinco anos não interagiu com o meio e, a partir dessa idade, voltou a andar e passou a apresentar maior interesse pelo ambiente, especialmente por sons. Não fala e tem movimentos estereotipados de mãos.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto vaginal, a fórcepe, pesando 2.650 g e medindo 44 cm, com perímetro cefálico de 33 cm, Apgar 8/10.

**AMP:** desenvolvimento neurológico inicialmente normal, depois estacionário.

**AF:** pais consanguíneos (primos em primeiro grau); meio-irmão paterno com dificuldade escolar.

**EF:** antropometria normal, lóbulos auriculares um pouco aumentados e mal delimitados, fendas palpebrais alongadas, base nasal alargada (racial), dedos afilados, leve clinodactilia de 5os quirodáctilos, hiperextensibilidade articular principalmente em interfalangeanas, nódulo cutâneo em face lateral da falange média do 5º quirodáctilo esquerdo (polidactilia frustra?), aumento da distância entre hálux e 2º artelho, uma mancha café-com-leite na face lateral do joelho esquerdo, fovea coccígea.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: déficit funcional no córtex cerebelar
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** heredopatia autossômica recessiva

## **Caso 6: E.A.V.B., masculino, 13 anos, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado da ADACAMP com diagnóstico de autismo. Mãe refere que desde o nascimento achava-o diferente dos outros filhos. Até os 15 meses o desenvolvimento neurológico era aparentemente normal; depois, parou de falar sem motivo. Desde pequeno não procurava brincar com outras crianças. Aos poucos, foi se tomando cada vez mais introspectivo e agressivo (auto e hetero).

**AGO:** tentativa de interrupção?; parto cesáreo para laqueadura, 2800 g, 48 cm, alta no 4º dia.

**AMP:** ndn

**AF:** ndn

**EF:** occipital plano, palato alto, uma mancha café-com-leite com 5 x 2 cm no braço esquerdo e um nevo pigmentado de 0,7 cm de diâmetro no hemitórax direito.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 7: D.B., masculino, 14 anos 4 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Pais referem que desde o 1º ano notaram que a criança não reagia muito a sons, chegando a pensar em problema auditivo, o qual foi posteriormente descartado. Desde os 2 anos passou a freqüentar escolas especiais, com fono, psico, pedagogia e musicoterapia, sem resultados. Aos 7 anos a família se mudou para a Alemanha, onde foi feito o diagnóstico de autismo.

**AGO:** ndn; parto cesáreo (iterativa), 3.500 g, 49 cm.

**AMP:** Evoluiu com RDNPM acentuada

**AF:** ndn

**EF:** Face alongada, nariz levemente bulboso e com ponte alta, palato alto, aumento da distância intermamilar, mamilos invertidos, hipoplasia de 4º e 5º metacarpianos, obesidade de tronco.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: tirosina +
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular:
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

## **Caso 8: E.V.M., masculino, 4 anos 10 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado para pesquisa de X frágil por apresentar RDNPM e distúrbio de comportamento com características autísticas.

**AGO:** mãe teve doença hipertensiva no 3º trimestre; nasceu de parto cesáreo, pesando 2.890 g e medindo 48 cm, com alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM

**AF:** ndn

**EF:** manchas mongóis em região lombo-sacral, sem outros dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: atividade epileptiforme na região temporal esquerda
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 9: A.A.P., masculino, 4 anos e 8 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por apresentar RDNPM. Mãe refere que é muito agitado, “nervoso”, não brinca com outras crianças, prefere brincar sozinho, faz movimentos estereotipados com as mãos (“flapping”) e de auto-estimulação. Não pede comida; se acostumou com o horário das refeições e se senta à mesa; se a mãe mudar o horário, não se alimenta e fica com distúrbio de comportamento. Não come em lugares estranhos e recusa alimentos diferentes dos que está habituado; se mudar o caminho para a escola, recusa-se a seguir adiante e inicia crise de birra. Sempre fica girando um fio em suas mãos. Tem interesse apenas em objetos que fazem barulho, como videogame.

**AGO:** ndn. Parto normal, 2980 g, 48 cm, PC de 34 cm, alta no 3º dia.

**AMP:** desenvolvimento neurológico atrasado desde o início.

**AF:** ndn

**EF:** orelhas levemente dismórficas, epicanto, fendas palpebrais alongadas (semelhante à mãe), palato alto, leve clinodactilia de 5<sup>os</sup> quirodáctilos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- **cromatografia de aminoácidos (urina):** normal
- **cromatografia de aminoácidos (plasma):** normal
- **cariótipo:** 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- **estudo molecular:** triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- **EEG:** anormalidade grau I; complexo poliponta temporal não sensível à fotoestimulação
- **SPECT:**
- **RM:**

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 10: B.S.S., masculino, 10 anos, encaminhado por médico neurologista**

---

Paciente encaminhado por RDNPM e “bloqueios emocionais” (autismo) para pesquisa de X frágil. Apresenta isolamento social, ausência de linguagem verbal e não verbal, movimentos estereotipados de mãos e interesse por objetos giratórios.

**AGO:** mãe teve exantema no couro cabeludo, no 7º mês, não investigado. Parto vaginal, com fórceps de alívio, pesando 2970 g e medindo 49 cm, Apgar 9/?, alta no 2º dia.

**AMP:** desenvolvimento motor normal, mas atraso de fala. Iniciou com crises convulsivas aos 9 anos, atualmente sem.

**AF:** caso isolado, pais não consanguíneos, pai apresenta sinais sugestivos de síndrome de Tourette.

**EF:** orelhas em abano, lesões por mordedura na palma da mão direita.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: atividade epileptiforme generalizada
- SPECT: déficit perfusional em córtex cerebelar
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 11: D.G.M.D., masculino, 8 anos 6 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado por apresentar hiperatividade, atraso de fala e agressividade, já com diagnóstico de autismo feito em outro serviço por brincar sozinho, ter autoestimulação e autoagressão (como socos na cabeça), bem como movimentos de balanço de tronco.

**AGO:** ndn; parto vaginal a fórcepe por distócia de progressão, peso 3.360 g, comprimento de 50 cm, perímetro cefálico 36 cm, Apgar 9/10.

**AMP:** desenvolvimento motor normal, com atraso de fala.

**AF:** ndn

**EF:** macrocrania relativa discreta, fendas palpebrais oblíquas para cima (semelhante à mãe), palato alto, distância aumentada entre hálux e segundo artelho, mamilos invertidos, leve obesidade de tronco.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XYqh+ com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: hipoperfusão nos núcleos da base e no cerebelo
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 12: L.G.K.R., masculino, 11 anos 8 meses, encaminhado por psicólogo clínico**

Paciente encaminhado por apresentar RDNPM grave com características autísticas. A mãe refere que o paciente teve desenvolvimento neurológico normal até os nove meses de idade, quando passou a apresentar regressão neurológica e distúrbio de comportamento (agressividade, hiperatividade, perda de contato com o meio, movimentos estereotipados, fixação por objetos redondos). Mãe atribui o quadro a traumatismo craniano sofrido após queda de desnível nessa época.

**AGO:** ndn; parto cesáreo, peso 3.150 g, comprimento 50 cm.

**AMP:** ndn.

**AF:** tio materno com quadro psiquiátrico (esquizofrenia) após os 30 anos de idade; pai com epilepsia.

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2c, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: discreta hipoperfusão no hemisfério cerebelar esquerdo
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 13: O.H.O., masculino, 10 anos 5 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Mãe refere que o filho sempre foi agitado, insatisfeito, inventava ou queria coisas que não existiam, renomeava objetos (linguagem idiossincrática) e passou a ficar agressivo recentemente. Prefere ficar sozinho, não gosta da companhia de outras pessoas, sente-se incomodado com a presença de estranhos e tem reações paradoxais em situações de estresse.

**AGO:** ndn, parto normal, a termo, pesando 2.660 g e medindo 47 cm, com alta no 2º dia.

**AMP:** ndn

**AF:** pais consangüíneos (primos duplos em terceiro grau)

**EF:** sem distorções significativas.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: assimetria perfusional na região frontal (discreta hipoperfusão à direita) de discutível significado clínico
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 14: M.V.S., masculino, 6 anos 2 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Mãe refere que, aos dois anos, o pediatra notou que não estava desenvolvendo a fala e encaminhou para fonoterapia, época em que foi feito o diagnóstico de autismo. Prefere ficar sozinho, em um canto, brinca sozinho, tem movimentos repetitivos de abrir e fechar as mãos e de tapar os ouvidos, não responde ao ser chamado.

**AGO:** ndn; parto normal, pesando 3.580 g e medindo 50 cm, com alta no 2º dia.

**AMP:** desenvolvimento motor normal, com atraso na fala.

**AF:** ndn

**EF:** sem distúrbios significativos

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 15: T.K.S., masculino, 7 anos 6 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Obs.: não foi possível colher história detalhado pois o paciente foi abandonado pelos pais biológicos, sendo criado pela avó a partir dos quatro anos de idade. A avó é má informante, porém refere que o paciente apresentava desenvolvimento neurológico aparentemente normal até os quatro anos de idade quando, após a morte de seu irmão, parou de falar e apresentou involução no relacionamento interpessoal e distúrbio de comportamento com características autísticas.

**AGO:** ?

**AMP:** ?

**AF:** ndn

**EF:** occipital plano, olhos amendoados (racial), leve prognatismo (racial?), prega palmar única incompleta à esquerda.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- **cromatografia de aminoácidos (urina):** normal
- **cromatografia de aminoácidos (plasma):** normal
- **cariótipo:** 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- **estudo molecular:** triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- **EEG:** normal
- **SPECT:** normal
- **RM:** normal

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 16: R.S.S., masculino, 12 anos 6 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Criança adotada aos 19 meses de idade; falava naquela época, até ter crise convulsiva, quando perdeu a fala, deixou de caminhar, de brincar, de se comunicar e de interagir com outras pessoas.

**AGO:** desconhecidos

**AMP:** RDNPM

**AF:** desconhecidos

**EF:** dolicocefalia, hipoplasia maxilar, boca entreaberta, aparente aracnodactilia, excesso de pregas palmares, uma mancha café-com-leite de 2 cm de diâmetro no hemitórax esquerdo e outra com 5 cm de diâmetro na região escapular direita.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1c, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT: déficit perfusional na porção anterior dos giros do cíngulo, cápsula interna à esquerda e nos lobos temporais (maior à esquerda)
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:**

Obs.: excluído da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

## **Caso 17: A.L.M.R., masculino, 13 anos 9 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado da ADACAMP por autismo. Pai refere que desde pequeno era agitado, não falava, quando queria algo usava os pais como objeto para conseguir o que desejava, tinha movimentos de balanço de tronco. Atualmente repete palavras ou textos, principalmente quando decora coisas de seu interesse, como a programação do guia da TV. Tem hiperlexia, caracterizada como compulsão por leitura de jornais.

**AGO:** ndn; peso ao nascimento de 3.800 g, alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM

**AF:** um primo materno com distúrbio psiquiátrico e outro com síndrome de Down.

**EF:** biotipo longilíneo, excesso de pregas palmares e interfalangeanas; pés planos; hiperativo.

**Crítérios diagnósticos (DSM-IV):** 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 18: L.F.O.A., masculino, 14 anos, encaminhado pela ADACAMP**

---

Mãe refere que aos dois anos percebeu que a criança era hiperativa: não parava, só corria, não falava frases (apenas palavras e somente quando necessário). Além disso, evita contato com outras pessoas, incluindo contato visual, tem movimentos estereotipados de corpo inteiro.

**AGO:** ndn

**AMP:** ndn

**AF:** pai apresenta hiperkeratose palmoplantar.

**EF:** hiperkeratose palmoplantar tipo Unna-Thost (igual a seu pai), sem outros distúrbios significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2d, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** hiperkeratose palmo-plantar tipo Unna-Thost (autossômica dominante)

### **Caso 19: M.J.G.C., masculino, 9 anos 8 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado para avaliação por suspeita de autismo. Criança adotada aos 4 meses de vida.

**AGO:** desconhecidos; sabe-se que o parto foi domiciliar, assistido por leigo.

**AMP:** RDNPM

**AF:** desconhecidos; a mãe é, possivelmente, portadora de deficiência mental e contava com 27 anos à época da concepção.

**EF:** esboço de pregas epicânticas, fendas palpebrais oblíquas para cima, lesões por mordeduras no dorso das mãos, efélides em face.

Como não preencheu os critérios diagnósticos para autismo, consideramos que o quadro seja de deficiência mental associada a distúrbio de comportamento, de etiologia indefinida (podendo tratar-se de seqüela de encefalopatia hipóxico-isquêmica no período neonatal, tendo em vista os antecedentes do parto).

**Diagnóstico funcional:** não autista

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter diagnóstico de autismo.

## **Caso 20: A.M.O., masculino, 15 anos 11 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado da ADACAMP por autismo. Mãe refere que desde bebê era uma criança calma, que quase não chorava. O desenvolvimento motor foi normal, havendo atraso de fala. Tem grande fixação por música e organizou suas fitas cassete em um ordem própria, sabendo a seqüência delas em sua prateleira.

**AGO:** gestação sem intercorrências, parto cesáreo por distócia de progressão, pesando 3250 g e Apgar 7/10, com alta no 3º dia.

**AMP:** crises convulsivas de início na infância.

**AF:** tio paterno com esquizofrenia; primo paterno falecido por “tumor no cerebelo”.

**EF:** occipital plano, face alongada, lábios volumosos, palato alto, lesão hiperkeratótica por mordedura no dorso do antebraço esquerdo e região hipotenar direita, cúbito valgo.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: déficit funcional nos lobos frontais bilateralmente e porção inferior do lobo temporal direito
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 21: V.B., masculino, 8 anos, encaminhado por médico neurologista**

---

Paciente encaminhado por RDNPM e distúrbio de comportamento, para pesquisa de X frágil, sendo evidenciado comportamento autístico como: evita contato visual, isolamento social, reações paradoxais, ecolalia, idiosincrasias de linguagem, estereotípias motoras, fixação por carros (especialmente pelas calotas, volantes e rodas, ou seja, objetos redondos e giratórios); além disso, é detalhista e organizado com seus objetos.

**AGO:** ndn; parto normal, pesando 3.210 g, medindo 49,5 cm e perímetro cefálico de 35 cm, Apgar 8/9 e alta no terceiro dia.

**AMP:** ndn

**AF:** pai com sinais sugestivos de síndrome de Tourette; tio e avó maternos com distúrbio psiquiátrico de início na vida adulta (esquizofrenia).

**EF:** sem dismorfismos significativos

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: déficit perfusional acentuado na região têmporo-parietal direita
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 22: D.S., masculino, 7 anos 1 mês, encaminhado pela ADACAMP**

---

Paciente encaminhado por autismo. Pai refere que notou atraso de fala, mas que aos dois anos e meio o propósito reconhecia letras e aprendeu a ler antes dos três anos e meio. Tem habilidade em desenhar automóveis, recortar tais desenhos e montá-los tridimensionalmente (tem obsessão por carros). Tem excelente memória visual. Apresenta isolamento social; ocasionalmente demonstra crises de birra, quando apresenta autoagressividade, quebra objetos e fala que vai embora de sua casa.

**AGO:** ndn

**AMP:** ndn

**AF:** pai refere ter habilidade manual excelente para montar e desmontar peças e veículos; primo paterno em segundo grau com dificuldade escolar e uma tia-avó paterna apresentando déficit intelectual após ter tido sarampo.

**EF:** occipital plano, uma mancha café-com-leite de aprox. 5 x 2 cm no abdome e uma mancha hipocrômica de 1,5 cm de diâmetro na região mentoniana.

**Crítérios diagnósticos (DSM-IV):** 1a, 1b, 2a, 2c, 3a

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- **cromatografia de aminoácidos (urina):** normal
- **cromatografia de aminoácidos (plasma):** normal
- **cariótipo:** 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- **estudo molecular:** triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- **EEG:** atividade epileptiforme focal na região têmporo-proximal occipital direita
- **SPECT:** normal
- **RM:** normal

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 23: P.S.D.B., masculino, 10 anos 3 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado por autismo. Mãe refere que até os 18 a 24 meses era uma criança normal, tendo apenas atraso de fala. A partir de então foi notado comportamento estranho, com isolamento social, hiperatividade, movimentos vermiformes de dedos, apego a cordões e pedaços de madeira.

**AGO:** mãe refere ter sofrido um “trauma psicológico” no início do terceiro trimestre, tendo notado diminuição dos movimentos fetais. Parto normal, a termo, pesando 2.800 g, medindo 46,5 cm e com perímetro cefálico de 33 cm, Apgar 8/9 e alta no 2º dia.

**AMP:** ocasionalmente apresenta encoprese.

**AF:** pais consanguíneos (primos em 2º grau).

**EF:** palato alto e estreito, incisivos centrais um pouco proeminentes, cúbito valgo.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: observa-se hiperconcentração do radiofármaco nos lobos frontal e tálamos, e hipoconcentração no cerebelo
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 24: F.S., feminino, 13 anos 4 meses, encaminhada pela AMAI**

---

Encaminhada por apresentar retardamento neuropsicomotor com características autísticas. Vem acompanhada da madrastra, que não sabem especificar dados de história. Apresenta isolamento social, ausência de linguagem verbal ou não-verbal (repete sons como uma escala musical), tem fixação por música, cheira objetos e apresenta movimentos estereotipados de balanço de tronco. Apresenta grave quadro de ruminação pós-alimentar (bulimia) desde o 2º ano de vida.

**AGO:** gestação aparentemente normal, com história de intensa hemorragia antes do nascimento.

**AMP:** RDNPM

**AF:** irmão com atraso de fala, dois tios maternos com deficiência mental.

**EF:** importante déficit pântero-estatural, microcefalia relativa, face delicada, lóbulos auriculares hipoplásicos, nistagmo, filtro nasolabial curto e apagado, palato alto, aumento da distância intermamilar, escoliose, aumento da convexidade ungueal, clinodactilia de 4º e 5º quirodáctilos, cúbito e geno valgo, pés varos, hipotonia muscular, atraso puberal.

**Crítérios diagnósticos (DSM-IV):** 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2d, 3a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: sob sono com excesso de atividade lenta sugerindo distúrbio inespecífico leve difuso. Não observamos atividade epileptiforme
- SPECT: hipoperfusão discreta dos lobos frontais; nota-se, ainda, hipodesenvolvimento das circunvoluções cerebrais
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** bulimia

## **Caso 25: A.M.J., masculino, 12 anos 3 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Criança encaminhada da AMAI por autismo. Adotado logo após o nascimento, os pais inicialmente suspeitaram ser portador de deficiência auditiva porque não respondia ao ser chamado, não falava e não se relacionava com eles.

**AGO:** desconhecidos

**AMP:** RDNPM

**AF:** desconhecidos (os pais eram indigentes, tiveram provavelmente outros 12 filhos além do propósito, incluindo uma menina com deficiência mental)

**EF:** aparente macrossomia (faltam dados familiares para o cálculo do canal de crescimento), aceleração da puberdade, hipertelorismo (racial), epicanto (racial), estrabismo divergente, implantação anômala dos incisivos laterais (posteriormente aos centrais).

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: distúrbio inespecífico focal
- SPECT: normal
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 26: N.C.S., masculino, 4 anos 7 meses, encaminhado por neuropediatra**

---

Encaminhado da neuropediatria por atraso de fala, além de dificuldade de interação social, movimentos estereotipados e preocupação com objetos giratórios. Mãe refere, também, que o paciente parece ignorar as outras pessoas, só se envolvendo em atividades coletivas quando é de seu interesse, freqüentemente canta uma música própria (sem letra, com um ritmo criado por ele) e tem interesse exagerado em animais, principalmente cachorros e bezerras, pelos quais demonstra excitação sexual chegando a, recentemente, desenvolver atividade masturbatória com os mesmos.

**AGO:** gestação não planejada, havendo ingesta de etanol em pequena quantidade no 1º trimestre; parto cesáreo (por apresentação pélvica), a termo, pesando 2.250 g e com 48 cm, com alta no 2º dia.

**AMP:** evoluiu com RDNPM; chegou a falar palavras soltas com 18 meses, mas aos 3 anos já não se comunicava verbalmente.

**AF:** primo materno com atraso de fala.

**EF:** microcefalia relativa, epicanto, estrabismo convergente, filtro apagado, leve clinodactilia de 5os quirodáctilos, cúbito valgo.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: déficit funcional no cerebelo
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** zoofilia

## **Caso 27: E.C.S., masculino, 10 anos 7 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Paciente encaminhado com diagnóstico de autismo. Mãe refere, ainda, RDNPM, ausência de fala, isolamento social e agressividade (obs.: mãe é má informante).

**AGO:** mãe foi atingida por descarga elétrica (raio atmosférico) no 7º mês, com perda de consciência por 10 minutos, referindo apenas diminuição passageira dos movimentos fetais; nasceu a termo, pesando 2.650 g, 46 cm e perímetro cefálico de 33 cm, com alta no 4º dia.

**AMP:** RDNPM

**AF:** pai e tia paterna com distúrbio psiquiátrico não especificado, mãe e primo materno com déficit intelectual.

**EF:** sem dismorfismos significativos; avaliação dificultada por falta de colaboração e hiperatividade psicomotora.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2d, 3a, 3b

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) presente em 4%
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: excesso de atividade beta que é compatível com a grande dose de hidrato de cloral (conclusão: normal)
- SPECT: hiperperfusão cortical difusa discreta, em relação ao cerebelo
- RM: malformação do corpo caloso, com redução acentuada das dimensões do tronco e diminuição do esplênio; agenesia do rostro do corpo caloso.

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** malformação do corpo caloso

## **Caso 28: J.R.A., masculino, 12 anos, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado da AMAI por autismo. Mãe refere, também, RDNPM, epilepsia a partir dos 5 anos, microcefalia, estrabismo, auto e heteroagressão e agitação psicomotora. Diz que parece ter hipersensibilidade auditiva, pois qualquer ruído mínimo o incomoda e gera distúrbio de comportamento.

**AGO:** gestação complicada por hiperemese gravídica desde o 1º trimestre, com internações por desidratação e distúrbio hidroeletrólítico; parto normal, pesando 3.700 g e medindo 51 cm, alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM; crises convulsivas tônico-clônicas de difícil controle (aos 11 anos realizou hipotálamotomia, com melhora do quadro epilético por curto período de tempo)

**AF:** avô paterno etilista; tia e avô materno com depressão e tentativa de suicídio; bisavó materna com distúrbio psiquiátrico não especificado.

**EF:** obesidade generalizada, clinodactilia discreta de 5<sup>os</sup> quirodáctilos, mãos e pés relativamente pequenos, hipoplasia da bolsa escrotal.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais); estudo de metilação da região PWS/AS do cromossomo 15 (normal)
- EEG: com ritmo rápido para o sono mas sem anormalidades definidas (normal)
- SPECT: hipoperfusão discreta no lobo temporal inferior esquerdo e acentuada hiperperfusão na região parietal alta esquerda (esta última correspondendo à movimentação do paciente logo após a injeção do radiofármaco)
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 29: F.H.C.C., masculino, 4 anos 2 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Paciente encaminhado pela ADACAMP para avaliação diagnóstica de autismo por apresentar RDNPM, atraso de fala e movimentos estereotipados de mãos.

**AGO:** ndn; nasceu a termo, com peso de 2.700 g e comprimento de 46 cm, alta no 2º dia.

**AMP:** o desenvolvimento neurológico é referido como normal até os 12 meses, tomando-se estacionário a partir de então, com início da fala após os 3 anos de idade.

**AF:** pai teve dificuldade escolar, primo paterno com atraso de fala e avó materna com internação psiquiátrica por distúrbio não especificado.

**EF:** discreto espessamento metópico, orelhas dismórficas e com eixo de implantação inclinado, palato alto, boca entreaberta, prega palmar incompleta à esquerda, pés planos, cúbito valgo, hirsutismo leve em frente e dorso.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3b, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 30: C.D.M., masculino, 4 anos 2 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Mãe refere que aos 18 meses começou a apresentar crises de susto, diagnosticado inicialmente como “disritmia cerebral” e depois como síndrome de Lennox-Gastaut. Nessa época não tinha contato visual com os pais e exibia movimentos estereotipados com as mãos.

**AGO:** mãe apresentou doença hipertensiva no 3º trimestre; parto cesáreo por distócia de progressão, pesando 3.330 g, medindo 47 cm e com perímetro cefálico de 36 cm.

**AMP:** o desenvolvimento neurológico estava adequado até a época do surgimento das crises, com exceção da fala.

**AF:** o casal teve duas perdas gestacionais antes do nascimento do propósito.

**EF:** sem dismorfismos relevantes, porém apresentando uma mancha café-com-leite de 2,5 cm de diâmetro no abdome, uma mancha hipocrômica de 10 x 7 cm com bordos nítidos no abdome, uma mancha hiperocrômica de 2,5 cm de diâmetro com bordos irregulares na fossa ilíaca esquerda e uma mancha hipocrômica na coxa direita.

CrITÉRIOS diagnÓSTICOS (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo em linfócitos do sangue periférico: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- cariótipo em fibroblastos de áreas hipo e normocrômicas: 46,XY
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: atividade epileptiforme multifocal e generalizada
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** mosaico pigmentar tipo Ito

### **Caso 31: F.M.S., masculino, 9 anos 9 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Paciente avaliado por neuropediatra, tendo hipótese de “autismo leve”. O DNPM foi lento desde o primeiro ano de vida. Demonstrou falta de interação social, ausência de linguagem, movimentos estereotipados, interesse por músicas.

**AGO:** ndn; parto normal, domiciliar, sem dados de peso e comprimento ao nascimento.

**AMP:** DNPM aparentemente normal até os três meses; lento principalmente para aquisição da fala.

**AF:** tio materno com distúrbio psiquiátrico de início na vida adulta (esquizofrenia)

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2b, 3c

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal (em vigília, pois não reagiu ao hidrato de cloral)
- SPECT: hipoperfusão do radiofármaco em regiões frontais
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 32: L.B.R., masculino, 5 anos 1 mês, encaminhado por médica psiquiatra**

---

Encaminhado por distúrbio de comportamento. Mãe refere que, com um ano de idade, o propósito já falava. Parou de se comunicar verbalmente desta idade até os 3 anos, época em que também foi notado isolamento social. Após ingresso na escola, vem apresentando melhora da socialização e grande habilidade para leitura (alfabetizou-se sozinho, lê de ponta-cabeça, decorou seus livros de literatura infantil).

**AGO:** mãe apresentou doença hipertensiva no 2º trimestre; o parto foi cesáreo por distância de trajeto, pesando 3.440 g e medindo 48 cm, com alta no 3º dia de vida.

**AMP:** ndn

**AF:** ndn

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: hipoperfusão da porção mesial do lobo temporal direito
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 33: F.B.A., feminino, 9 anos 6 meses, encaminhada pelo CEDAP**

---

Paciente encaminhada do CEDAP por retardamento neuropsicomotor com características autísticas. Mãe refere que aos seis meses notou que era hipotônica e aos oito meses a propósito iniciou movimentos estereotipados de mãos.

**AGO:** ndn; peso 3.350, comp. 49 cm, PC 35 cm, Apgar 9/10

**AMP:** convulsões mioclônicas de início aos 15 meses de idade.

**AF:** segunda filha de casal consanguíneo (primos em primeiro grau)

**EF:** biotipo longilíneo (semelhante à mãe), face alongada (idem), incisivos centrais proeminentes (ibidem), discreto cúbito valgo. Hiperativa, tremores de intenção, dismetria, marcha levemente atáxica.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

#### **Exames:**

- **BEIM:** positiva para fenilalanina e cetoácidos, negativa para as demais provas
- **cromatografia de aminoácidos (urina):** moderado aumento de fenilalanina
- **cromatografia de aminoácidos (plasma):** moderado aumento de fenilalanina
- **dosagem de fenilalanina no plasma:** 19,67 mg%
- **cariótipo:** 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- **estudo molecular:** triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais); homozigota para a mutação IVS10nt-11G/A no gene da hidroxilase de fenilalanina
- **EEG:** atividade irritativa difusa nos hemisférios cerebrais
- **SPECT:** normal
- **RM:**

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** fenilcetonúria não tratada

### **Caso 34: S.G.A., feminino, 6 anos 1 mês, encaminhada pelo CEDAP**

---

Até os dois anos tinha boa interação social e desenvolvimento motor adequado, apenas com atraso na fala. Aos dois anos teve infecção pulmonar e a 1ª convulsão; a partir daí teve crises convulsivas de difícil controle. Parou de sorrir, de sentir cócegas, de sentir dor, de falar, de se relacionar

**AGO:** mãe refere etilismo ocasional de um copo de vinho; parto normal, domiciliar, sem dados de medidas ao nascimento.

**AMP:** DNPM inicialmente normal depois estacionário; convulsões.

**AF:** ndn

**EF:** perímetro cefálico no limite inferior da normalidade, ptose palpebral, uma mancha café-com-leite de 1,5 cm de diâmetro abaixo do mamilo esquerdo.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo:
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluída da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

### **Caso 35: J.C.M.P., masculino, 3 anos 9 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

A única anormalidade detectada no 1º ano de vida foi atraso de fala. Aos 30 meses, ainda não falava e foi encaminhado à APAE. Quando tinha 3 anos e meio, a mãe se separou do pai e o propósito começou a mostrar problemas de comportamento incluindo hiperatividade e agressividade. Antes disso, não gostava da companhia de outras crianças, não via TV, tinha fixação por instrumentos musicais e apresentou ecolalia.

**AGO:** mãe pode ter feito uso de drogas endovenosas ilícitas na gestação; parto cesáreo por desproporção céfalo-pélvica, com 4.110 g, 51 cm, perímetro cefálico de 38 cm, Apgar 9/10 e alta no 3º dia.

**AMP:** atraso de fala.

**AF:** pai e tio paterno com epilepsia.

**EF:** implantação alta de cabelos na fronte, aparente hipertelorismo, filtro longo e apagado.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 3b, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 36: P.R.R.L., masculino, 4 anos 4 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Teve desenvolvimento neurológico lento até os dois anos. Quando atingiu essa idade, teve “virada” no desenvolvimento: parou de falar, de brincar com os pais, só brincava com objetos de giravam, estranhava mudanças, ficava agressivo, sempre isolado e evitando contato com outras crianças. Além disso, mãe acha que tem diminuição da sensibilidade à dor.

**AGO:** parto cesáreo por desproporção cefalo-pélvica; peso de 4.350 g, comprimento 54 cm, perímetro cefálico 38 cm, Apgar 9/10, alta no 3º dia.

**AMP:** ndn

**AF:** ndn

**EF:** macrocrania, orelhas dismórficas, epicanto, leve inversão peno-escrotal, uma mancha café-com-leite de 4 x 5 cm no abdome, duas manchas hipocrômicas na face interna da coxa direita.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 2d, 3a, 3c

#### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: foco convulsivógeno de projeção em ambos os lobos temporais
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 37: F.H.D.M., masculino, 11 anos 8 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Criança adotada com dois dias de vida. Desde pequeno era uma criança “parada”, que quase não se mexia, não interagia com outros.

**AGO:** desconhecidos (parece que houve demora no atendimento ao parto).

**AMP:** RDNPM. Crises convulsivas parciais complexas.

**AF:** desconhecidos.

**EF:** pregas epicânticas, fendas palpebrais oblíquas para cima, estrabismo convergente, comissuras bucais desviadas para baixo, dedos compridos e finos, uma mancha café-com-leite de 6 x 4 cm no dorso, uma mancha discretamente hipocrômica de bordos irregulares no hipocôndrio direito.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo:
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

### **Caso 38: P.R.F.T., masculino, 12 anos 3 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Criança freqüente instituição para autistas. Mãe refere que sempre teve DNPM atrasado, obstipação intestinal e criptorquidia. Gosta de objetos que fazem barulho, morde o dorso das mãos, tem movimentos estereotipados de extremidades quando excitado.

**AGO:** parto cesáreo para a laqueadura; peso de 3.300 g, comprimento 50 cm, perímetro cefálico de 35 cm.

**AMP:** RDNPM

**AF:** um primo materno com RDNPM, outro com dificuldade escolar e uma tia materna com síndrome de Down.

**EF:** crânio assimétrico, plagiocefalia, fronte alta, hipoplasia maxilar, prognatismo, palato alto, dedos compridos, polegares de implantação proximal, pés planos e varos, criptorquidia à direita, sem alteração estrutural anal.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: hipertelorbitismo, assimetria de ventrículos laterais, sendo maior à esquerda

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** síndrome FG

### **Caso 39: C.R.T.S., masculino, 17 anos, encaminhado pelo CEDAP**

---

Mãe refere que, aos sete meses, o propósito teve queda de desnível (carrinho) com traumatismo crânio-encefálico, ficando internado. Após isso, passou a superprotegê-lo de modo que, com 1a8m, ainda não andava. Com dois anos, suspeitou de deficiência auditiva porque não respondia ao ser chamado e era indiferente ao ambiente. Fez avaliação audiológica por potenciais evocados auditivos, que resultou normal. Não brincava com outras crianças, chorava sem motivo aparente, era hiperativo, brincava exclusivamente de rodar bola, não tinha medo de altura e fugia de casa.

**AGO:** mãe refere etilismo ocasional durante a gestação; nasceu de parto normal, a termo, pesando 4.100 g e medindo 52 cm, com alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM

**AF:** uma tia avó materna com epilepsia e internações psiquiátricas.

**EF:** macrossomia, macrotia, aparente macroorquidia (não permitiu avaliação adequada), obesidade, calosidades por mordedura no dorso das mãos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) presente em 2%
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** macrossomia, retardo mental (sindrômico?)

## **Caso 40: E.O.C., masculino, 20 anos 1 mês, encaminhado pelo CEDAP**

---

Mãe refere que o desenvolvimento neurológico foi normal no primeiro ano de vida. Com 12 meses, teve primeira crise de gritos, parou de falar dissílabos e iniciou com movimentos estereotipados de girar pratos. A partir dos cinco anos não falou mais nada e então, aos 17 anos, ao ver um comercial na TV, repetiu exatamente as palavras do comercial e voltou a falar, sempre com ecolalia. Repete músicas e fatos que aconteciam na época em que tinha cinco anos. Tinha isolamento social na escola.

**AGO:** parto cesáreo por distócia de progressão; peso de 3.070 g e comprimento 50 cm.

**AMP:** DNPM aparentemente normal no 1º ano, seguido de parada.

**AF:** uma prima com epilepsia, um tio-avô materno com deficiência mental e dois primos em 2º grau materno com distúrbio psiquiátrico não especificado de início na juventude (esquizofrenia).

**EF:** braquicefalia leve, peito discretamente escavado, leve clinodactilia de 5ºs quírodáctilos, ausência do testículo à direita.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

**Caso 41: M.V.R.S., masculino, 13 anos 7 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Mãe refere que desde pequeno chamava a atenção o fato de não querer brincar com seus brinquedos no berço e agir como surdo. Não tem linguagem verbal e desenvolveu ritualismo estranhos, como dar passos para o lado e voltas antes de ir para algum lugar.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto com fórceps de alívio, a termo, em boas condições, pesando 2.910 g, medindo 45 cm, perímetro cefálico de 32 cm, Apgar 7/9 e alta no 3º dia.

**AMP:** RDNPM

**AF:** avó e tios-avós paternos com mal de Alzheimer.

**EF:** baixa estatura, leve micrognatia, palato alto, excesso de pregas palmares, uma mancha hipercrômica de 5 x 2 cm no dorso.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3b

**Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: distúrbio inespecífico focal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 42: J.A.B.G., masculino, 15 anos 3 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Encaminhado por síndrome de Down e autismo. Não se relaciona bem com outras pessoas, não fala, às vezes se comunica por sinais, tem mania de rasgar papel, organizar suas coisas, não gosta de mudar sua rotina, tem movimento estereotipado de balanço de tronco.

**AGO:** gestação sem intercorrências, parto cesáreo eletivo, pesando 3.850 g, alta no 4º dia

**AMP:** RDNPM

**AF:** ndn

**EF:** sinais dismórficos compatíveis com síndrome de Down.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 47,XY,+21 com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** síndrome de Down

### **Caso 43: E.L.B., masculino, 20 anos 2 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Desenvolvimento neurológico normal até pouco mais de um ano de idade; depois foi “parando”: parou de pedir coisas, não se alimentava, não olhava para as pessoas. Tem reações paradoxais a barulhos e estímulos visuais. Tem ritual de encostar nas pessoas. Obedece a comandos, mas com um tempo de latência de alguns minutos.

**AGO:** mãe foi etilista e tabagista na gravidez; parto pré-termo por trabalho de parto prematuro, a fórcepe, pesando 2.460 g, medindo 45 cm e com perímetro cefálico de 32 cm, alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM.

**AF:** há referência a um caso semelhante na família, em uma prima em 4º grau (falecida).

**EF:** sem distorções significativas.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

#### **Caso 44: A.M.S., masculino, 12 anos 10 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Mãe refere que o propósito, aos 3 anos, não prestava atenção em nada, demorou para falar e andar, sempre foi agitado (mas nega agressividade). Tem ritualismos, como dispor os alimentos (especialmente o feijão) em determinados lugares do prato. Tem labilidade emocional e reações paradoxais. Apresenta pronome reverso. Tem fixação por chaves, fios e tomadas, e adora desmontar e remontar objetos elétricos. Habilidade especial para memória: guarda nomes, datas, marcas de carros; no CEDAP tem desempenho além dos outros alunos.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto com período expulsivo prolongado; pesou 2.700 g, comprimento 45 cm, alta com 1 dia de vida.

**AMP:** ndn

**AF:** ndn

**EF:** sem distúrbios significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2c, 3a, 3b, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM:

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 45: C.G.P., masculino, 10 anos 10 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Aos 3 meses começou a ter crises convulsivas de difícil controle, até cerca de 20 por dia. Evoluiu com RDNPM, dificuldade de interagir com outras pessoas (por outro lado relaciona-se com diversos tipos de animais, incluindo cobras e aranhas), teve atraso de fala, apresenta ecolalia, imita sons, tem rotinas e manias, apresenta movimentos estereotipados de balanço de cabeça e reações paradoxais (tem medo de chuva, mas não de animais peçonhentos).

**AGO:** ndn; nasceu a termo, pesando 3.250, com alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM e epilepsia.

**AF:** ndn

**EF:** sem distúrbios significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2c, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: desorganização difusa dos ritmos cerebrais; surtos lentos de 06 Hz e 200 microvolts na região fronto-temporal predominantemente à direita que se acentuam na hiperventilação
- SPECT: normal
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 46: J.M.G., masculino, 10 anos 6 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Criança foi abandonada pela mãe com um mês de vida, sendo criado pelos avós paternos. Desde pequeno, só fala duas ou três palavras, tem mania de desfazer o que os outros fazem, tem fixação por brinquedos de encaixar, rodas ou bolinhas, tem auto e heteroagressividade e movimentos de balanço de tronco.

**AGO:** desconhecidos; suspeita-se que a mãe tenha feito uso de álcool e de drogas ilícitas durante a gravidez; além disso, é epilética e pode ter usado fenobarbital. Ao nascimento, apresentou cianose generalizada e ausência de choro.

**AMP:** RDNPM.

**AF:** ndn

**EF:** incisivos proeminentes e unhas hiperconvexas nos háluces.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 47: C.H.S., masculino, 16 anos 7 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Encaminhado por autismo. Vem acompanhado do pai, que é mau informante. Refere que com duas semanas de vida apresentou crise convulsiva, ficando internado por 5 a 6 meses e sendo “desenganado pelos médicos”. Durante o primeiro ano, morou junto com a mãe e sofreu maus tratos, como ficar amarrado, sofrer agressão física e uma tentativa de afogamento; o desenvolvimento neurológico era praticamente ausente. Após essa idade passou a morar com o pai e apresentou aquisições neurológicas, porém com RDNPM importante. Não se comunica verbal ou não-verbalmente, passa o dia inteiro a brincar com uma bola ou a fazer furos na parede, tem movimentos estereotipados de bater os pés e balançar a cabeça e apresenta aparente insensibilidade à dor (transforma pequenos machucados em grandes feridas, ingere qualquer substância – como xampu ou detergente, sem demonstrar que seja desagradável – e realizou autopostectomia com suas unhas).

**AGO:** desconhecidos

**AMP:** RDNPM importante, convulsões no primeiro ano de vida; autopostectomia.

**AF:** ndn

**EF:** microbraquicefalia, orelhas de abano, fendas palpebrais oblíquas para cima, hipoplasia maxilar leve, braquidactilia, dedos em fuso, hiperkeratose em região ulnar por atrito.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- **BEIM:** cistina positivo
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 48: S.M.B.F., feminino, 8 anos 7 meses, encaminhado por neuropediatra**

---

Encaminhada por suspeita de síndrome de Asperger. Pais referem que, aos três anos, mostrava sinais de alfabetização espontânea (lia e reconhecia números). Aos quatro anos não queria ir para a pré-escola porque achava as aulas desinteressantes e tinha dificuldade em se relacionar com outras crianças. Tem dificuldade de coordenação motora e não gosta de esportes, porém é boa aluna e além da escola tem aulas de inglês, piano, natação e dança. Adora leitura e se faltar aos compromissos ou deixar de fazer suas lições se torna extremamente ansiosa. Tem ecolalia imediata, preocupação com horários e comportamento estranho, como conversar com pedras e flores.

**AGO:** mãe teve metrorragias freqüentes na gestação; o parto foi cesárea iterativa, pesando 3.340 g, medindo 51 cm, estando em boas condições porém apresentando icterícia prolongada com necessidade de fototerapia.

**AMP:** DNPM aparentemente normal.

**AF:** um primo paterno com dificuldade pra fala; recorrência de abortamentos na irmandade.

**EF:** sem distorções significativas.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2c, 3a, 3b

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: atividade epileptiforme focal na região centro-temporal direita
- SPECT: hipoperfusão moderada dos lobos frontais bilateralmente, principalmente em suas porções inferiores e nos lobos occipitais bilateralmente
- RM: alargamento dos espaços perivasculares nos centros semi-ovais; demais normal

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 49: D.S.L., masculino, 8 anos 7 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado por distúrbio de comportamento com traços autistas, déficit de linguagem e de aprendizado, com início dos sintomas aos 3 anos de idade.

**AGO:** ndn; parto normal, 3.400 g.

**AMP:** desenvolvimento motor aparentemente normal, com atraso de fala.

**AF:** irmão mais velho com deficiência mental profunda de etiologia não-genética (meningite aos 6 meses de idade).

**EF:** orelhas discretamente em abano, leve clinodactilia de 5<sup>os</sup> quirodáctilos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2d

#### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: tonsilas cerebelares abaixo do forame magno, cerca de 0,3 cm (ectopia tonsilar); discreta redução do giro temporal superior direito com alargamento da fissura silvyana adjacente; demais normal

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 50: D.B.F., feminino, 14 anos, encaminhada pela AMAI**

---

Encaminhada por suspeita de autismo. Mãe refere que a paciente apresentava agitação psicomotora desde o 1º ano de vida e atraso na fala. Até os dois anos mostrava aquisições no desenvolvimento neuropsicomotor, depois houve estagnação do mesmo e perda de algumas habilidades adquiridas, refletindo-se principalmente em sua independência pessoal.

**AGO:** mãe refere um episódio de hipotensão grave no 1º trimestre, necessitando de internação por um dia; relata também quadro de sintomatologia gripal por quase toda a gestação. Parto cesáreo por distócia de progressão, pesando 3.150 g e medindo 50 cm.

**AMP:** vide resumo acima.

**AF:** um primo materno em 4º grau com deficiência mental (não síndrome de Down).

**EF:** déficit estatural, perímetro cefálico de 53 cm (normal), cifose torácica, limitação articular em cotovelos, cúbito um pouco valgo, extremidades hipotróficas, obesidade de tronco, hipertonia muscular em membros superiores, dermatite por contato com saliva nas mãos e lesões em unhas por onicofagia.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Rett

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluída da amostra final por apresentar diagnóstico de síndrome de Rett.

## **Caso 51: F.R.L., feminino, 20 anos 11 meses, encaminhada pelo CEDAP**

---

Pais referem que a consideravam normal. Aos cinco anos entrou na escola e foi verificado que não tinha bom desempenho e nem se relacionava com outras crianças. Fala sozinha, de forma verborreica, com ecolalia. Tem movimentos vermiforme de dedos e de autoagressão, além de fixação por objetos em miniatura e se queixa de dor de ouvido de um modo estereotipado. Sua memória é fantástica, sabendo datas, feriados e números de telefones; é perfeccionista e detalhista em seus desenhos.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto cesáreo por distócia de progressão, pesando 3.250 g e medindo 55 (?) cm.

**AMP:** desenvolvimento neuropsicomotor dentro da normalidade.

**AF:** uma prima paterna com síndrome de Down.

**EF:** déficit pômbero-estatural, cifose torácica, sem outros distormorfismos.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 52: A.P.S., feminino, 8 anos 11 meses, encaminhada pelo CEDAP**

---

Encaminhada por autismo. Pais referem que tem dificuldade em se relacionar com outras pessoas, não tem amigos, prefere brincar sozinha usando objetos rotatórios, tem movimentos estereotipados como bater nos ouvidos, balanço de tronco e autoagressão, além de marcha digitígrada.

**AGO:** gestação sem intercorrências, parto normal, a termo, pesando 3.640 g e medindo 51 cm, com alta no segundo dia.

**AMP:** desenvolvimento motor aparentemente normal, com atraso de fala.

**AF:** tia e tia-avó materna com epilepsia.

**EF:** implantação baixa dos cabelos na fronte, leve sinofre, estrabismo divergente, hipoplasia maxilar, aparente macrostomia, esterno curto.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- **BEIM:**
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: discretamente desorganizado de forma difusa durante o sono medicamentoso
- SPECT:
- RM: discreta dilatação e assimetria ventricular

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 53: L.F.S., masculino, 9 anos 3 meses, encaminhadoa pela AMAI**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Mãe refere que aos dois anos de idade tinha dificuldade para andar e falar; às vezes é agitado, às vezes parado. Não tem dificuldade em se relacionar com outras pessoas, tem preguiça de se comunicar verbalmente (mas o faz quando necessário), repete frases ouvidas na televisão porém pela metade, não tem movimentos estereotipados ou ritualismos.

**AGO:** gestação sem intercorrências, parto cesáreo por distócia de apresentação, pesando 3.800 g e medindo 48 cm.

**AMP:** desenvolvimento aparentemente normal até os seis meses, quando começou a apresentar crises convulsivas.

**AF:** uma prima materna com dificuldade escolar.

**EF:** depressão em região de sutura coronal, filtro nasolabial apagado, lábio superior fino e discreta clinodactilia de 5<sup>os</sup> quirodáctilos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1c, 2a, 3c

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo: 46,XY
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** não autista

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter diagnóstico de autismo.

### **Caso 54: V.L.N., masculino, 13 anos 7 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Vem acompanhado do irmão, que conta que o paciente apresentou febre alta por vários dias, aos nove meses de idade, sem atendimento médico na época. Mais tarde, foi falado à família que ele teve meningite.

**AGO:** não sabe referir

**AMP:** não sabe referir

**AF:** pai com distúrbio psiquiátrico de início na vida adulta; prima paterna com dificuldade escolar.

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 2a, 2d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo:
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** não autista

**Diagnóstico associado:** deficiência mental não genética

Obs.: excluído da amostra final por não ter diagnóstico de autismo.

## **Caso 55: M.A.A., masculino, 3 anos 9 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Mãe refere que o que chamou sua atenção primeiro foi o fato de não falar nada aos 18 meses, sequer lalação. Depois percebeu que agia como surdo, ignorando outras pessoas, não se interessava por nada e parecia não perceber os ruídos ao seu redor. Com dois anos e meio começou a falar dissílabos e a repetir sons (ecolalia), desenvolveu ritualismos e movimentos estereotipados de girar o corpo e vermiformes de dedos.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto cesáreo para laqueadura, pesando 3.900 g, medindo 51 cm, com alta no segundo dia.

**AMP:** atraso de fala, com desenvolvimento motor normal.

**AF:** dois avós e um tio materno etilistas, tia materna com esquizofrenia, mãe e tios maternos com depressão, mãe, tia e prima maternas com atraso de fala (mãe falou aos 5 anos, tia aos 7 anos e prima aos 4 anos).

**EF:** sem dismorfismos significativos, exceto por uma mancha levemente hipocrômica medindo 4 x 6 cm na face posterior da perna direita.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 56: S.C.A., feminino, 19 anos 11 meses, encaminhada pelo CEDAP**

---

Encaminhada por suspeita de autismo por ter RDNPM e autoagressividade. Não tem dificuldade em se relacionar com outras pessoas, mantém diálogo com outros, porém apresenta ecolalia e pronome reverso (usando a 3ª pessoa), tem atividade imaginativa e simbólica, movimentos estereotipados de apertar as mãos e balanço de tronco, além de fixação por objetos luminosos e rotatórios.

**AGO:** gestação sem intercorrências, parto domiciliar, sem informações detalhadas (“tudo normal”)

**AMP:** RDNPM; crises convulsivas tipo atônicas com início aos 12 anos de idade.

**AF:** ndn

**EF:** aparente macrocefalia, face alongada, leve sinofrismo, fendas palpebrais oblíquas para cima, prognatismo, palato alto, língua levemente plicada, cifose, mãos largas, hálux valgo à esquerda, cúbito valgo, hiperplasia de pequenos lábios, uma mancha café-com-leite de 1 x 2 cm em região infraaxilar e outra de 2,5 cm de diâmetro no glúteo esquerdo, além de calosidades por mordedura no dorso das mãos e região tenar.

**Crítérios diagnósticos (DSM-IV):** 1a, 2a, 2c, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo:
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:-**

**Obs.:** excluída da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

## **Caso 57: D.M.F., masculino, 3 anos 9 meses, encaminhado pelo CEDAP**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Apresenta RDNPM, não interage com outras pessoas (“olha e resmunga”), tem fixação por tampas de potes plásticos, movimentos estereotipados de manuseio e balanço de objetos, não aceita contato físico, não tem linguagem verbal.

**AGO:** mãe refere quadro gripal com febre alta no 3º trimestre, além de polidrâmnio; nasceu de parto normal, a termo, pesando 3.050 g e medindo 49 cm, com alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM; crises oculógiras de início aos 12 meses de idade; refluxo gastroesofágico.

**AF:** prima materna com epilepsia e outro primo materno com epilepsia e dificuldade de aprendizagem.

**EF:** pregas epicânticas, hipertelorismo, microretrognatia, comissuras bucais desviadas para baixo, polidactilia pós-axial frustra nos membros superiores e articulada nos membros inferiores, prepúcio redundante e testículos no canal inguinal.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3c

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- **cromatografia de aminoácidos (urina):** normal
- **cromatografia de aminoácidos (plasma):** normal
- **cariótipo:** 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- **estudo molecular:** triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- **EEG:**
- **SPECT:**
- **RM:** alargamento assimétrico dos ventrículos laterais, mais à esquerda e principalmente dos cornos posteriores, alargamento discreto do 3º ventrículo e moderado do 4º ventrículo, alargamento dos sulcos semilunares, alargamento dos sulcos vermianos generalizado, principalmente do folium, declive e tuber; alargamento das cisternas da fossa posterior; não há anormalidades de giração ou migração; redução das dimensões do giro temporal superior bilateralmente; afilamento do corpo caloso no seu terço posterior.

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** síndrome acrocalosal

## **Caso 58: A.A.B., masculino, 5 anos 11 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Paciente encaminhado para avaliação já com diagnóstico de autismo. Apresenta movimentos de “flapping” e de bater palmas, gosta de brinquedos que fazem barulho, tem dificuldade em interagir com outras pessoas.

**AGO:** parto cesáreo por desproporção céfalo-pélvica, pesando 3.550 g e medindo 52 cm.

**AMP:** RDNPM

**AF:** mãe com déficit intelectual, dois primos em 5º grau com hidrocefalia congênita, avós maternos consangüíneos.

**EF:** macrocrania absoluta com fronte proeminente, calosidade por mordeduras no dorso das mãos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: hipoperfusão cerebelar à esquerda, vérmis cerebelar, lobo temporal e porção inferior do lobo frontal à esquerda
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 59: A.M.S., masculino, 16 anos 7 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Mãe refere que, aos 3 anos, notou que o filho não falava. Foi encaminhado para diversos serviços, até que recebeu o diagnóstico de autismo. Apresenta grave dificuldade de se relacionar com outras pessoas, não se comunica verbalmente, tem movimentos estereotipados de balanço de tronco e brinca apenas com a roda do carrinho.

**AGO:** mãe apresentou metrorragia no 3º mês; parto cesáreo por miomatose uterina.

**AMP:** desenvolvimento motor normal, com atraso na fala.

**AF:** uma tia-avó materna com deficiência mental, falecida aos 16 anos.

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: atividade epileptiforme focal na região temporal média esquerda
- SPECT: hipoperfusão cortical difusa e heterogênea, mais acentuada na região parieto-occipital, bilateralmente.
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 60: F.S.S., feminino, 5 anos 2 meses, encaminhada pelo CEPRE**

---

Apresenta dificuldade de comunicação verbal e não-verbal, falha no desenvolvimento de relacionamentos interpessoais, manutenção de padrões estereotipados de interesse e maneirismos motores repetitivos e estereotipados. Foi encaminhada a uma escola de surdos por apresentar disacusia neurosensorial e RDNPM.

**AGo:** mãe refere quadro gripal com febre no 3º trimestre; parto normal, a termo, pesando 1.850 g, sendo considerada pequena para idade gestacional, com alta no 2º dia de vida.

**AMP:** RDNPM; surdez neurosensorial

**AF:** ndn

**EF:** microcefalia, orelhas levemente em abano, epicanto, comissuras bucais desviadas para baixo, hipoplasia de 4º e 5º metacarpianos.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM:
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo:
- estudo molecular:
- EEG: atividade de base própria das fases II e III do sono; atividade irritativa occipital à esquerda
- SPECT:
- CT: calcificação no hemisfério cerebelar esquerdo

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** surdez neurosensorial

Obs.: excluída da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

## **Caso 61: C.F., feminino, 28 anos 7 meses, encaminhada por médico psiquiatra**

---

Mãe refere que desde os 20 dias de idade chamava a atenção o fato de não fixar o olhar em outras pessoas. Até os 2 anos de idade teve desenvolvimento neurológico normal: falava, cantava músicas, andava, brincava. Com 2 anos, a mãe sentiu “que começava a perdê-la”, pois se tornou distante, isolada de outras pessoas e tinha choro constante, dia e noite; ficava parada em um lugar e não fazia nada, tendo apego apenas a um determinado cobertor e uma garrafa plástica; não pedia mais alimentos. Aos 4 anos entrou na APAE, quando foi considerado o diagnóstico de síndrome de Rett, sendo que mais tarde foi firmado o diagnóstico de autismo.

**AGO:** mãe refere hiperemese durante toda a gestação; o parto foi normal, a termo, referindo cianose generalizada; peso 3.330 g , comprimento 48 cm, perímetro cefálico 35 cm, alta no 3º dia.

**AMP:** DNPM inicialmente normal, depois estacionário.

**AF:** ndn

**EF:** presença de sinais dismórficos interpretados como variantes familiares da normalidade, incluindo obesidade.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT: discreta hipoperfusão dos lobos frontais e giros do cíngulo
- CT: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 62: F.K.K., masculino, 5 anos 11 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Mãe refere que o DNPM foi normal até os 2 anos e meio, inclusive com fala e atividades sociais e imaginativas. Nessa idade, parou de falar e começou a gaguejar, parou de sorrir, pedia apenas o necessário e começou a se isolar de seus pais e de outras pessoas. Em dois meses “parou completamente”; a partir daí desenvolveu linguagem monossilábica ininteligível e se comunica apenas por puxões, ou pegando sozinho o que lhe interessa. No momento do início do quadro, a família morava no Japão e dividia o apartamento com um tio paterno do paciente; após o nascimento de um primo, os pais associam o início dos sintomas a fatores psicológicos como “ciúmes”. O diagnóstico de autismo foi sugerido pelo serviço de Psiquiatria Infantil da Universidade de Nagoya.

**AGO:** ndn; parto vaginal, a termo, com circular de cordão, pesando 3.275 g e 47 cm, perímetro cefálico de 33 cm, alta no 7º dia de vida (por ser rotina no Japão).

**AMP:** DNPM inicialmente normal, depois regressivo

**AF:** tios-avós maternos com distúrbio psiquiátrico não especificado.

**EF:** uma mancha café-com-leite de 5 x 1,5 cm no joelho direito.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2b, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM:
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo:
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

### **Caso 63: M.C.O., masculino, 7 anos 3 meses, encaminhado por neurologista**

---

Paciente apresenta dificuldade de relacionamentos interpessoais, aversão a manifestações de carinho, distúrbios de linguagem como ecolalia, perseveração e voz monotônica, fixação por empinar "pipa"; não tem estereotípias motoras, mas tem mania de organização. Quando pequeno, parecia surdo, pois não olhava, não respondia e não sorria para outras pessoas.

**AGO:** ndn; parto cesáreo emergencial (motivo não especificado), pesando 3.920 g, 50 cm, perímetro cefálico de 34 cm, Apgar 9/10, alta no 2º dia de vida.

**AMP:** DNPM aparentemente normal.

**AF:** ndn

**EF:** leve clinodactilia de 5<sup>os</sup> quirodáctilos, uma mancha café-com-leite de 6 x 4 cm no antebraço esquerdo e outra de 3 x 2 cm no abdome.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1b, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: cisto aracnóide, demais normal

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 64: J.V.S.A., masculino, 12 anos 6 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por comportamento autístico e suspeita de síndrome de Down. Não gosta da companhia de outras pessoas, fica isolado em seu quarto, fazendo movimentos de vai-e-vem com o tronco, não fala, não se comunica de forma alternativa (os pais tem que adivinhar o que quer), não brinca com nada nem com ninguém (incluindo as irmãs), percebe manifestações de carinho de seus pais mas não retribui e demonstra ritualismos como fazer a mesma seqüência de atos.

**AGO:** ndn; nasceu de parto vaginal, pesando 3.175 g.

**AMP:** RDNPM acentuada; não controla esfíncteres, não tem linguagem oral.

**AF:** pais consangüíneos (primos em primeiro grau).

**EF:** compatível com síndrome de Down.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- **cromatografia de aminoácidos (urina):** normal
- **cromatografia de aminoácidos (plasma):** normal
- **cariótipo:** 47,XY,+21 com pesquisa de fra(X) negativa
- **estudo molecular:** triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- **EEG:** normal
- **SPECT:** normal
- **RM:** hipoplasia do vérmis cerebelar, comprometendo principalmente a porção inferomedial – pirâmide e úvula.

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** síndrome de Down

## **Caso 65: W.F.L.F., masculino, 7 anos 5 meses, encaminhado por neurologista**

---

Encaminhado por “autismo infantil, RDNPM com atraso na aquisição da fala e hiperatividade controlada”. Pais referem que até inicia atividades em grupo, mas logo se isola, prefere brinquedos que fazem barulho ou tenham música, tem movimentos estereotipados de mãos e tem manias como everter as pálpebras, morder o dorso das mãos, organizar seus objetos e só comer em uma determinada posição na mesa. A fala foi atrasada e atualmente emite poucas palavras, com ecolalia ocasional.

**AGO:** mãe teve infecção de trato uterino no 6º mês, tratada com Bactrim®; parto normal, sem intercorrências, pesando 3.300 g e medindo 49 cm, perímetro cefálico de 34 cm; apresentou 3 crises convulsivas no 1º dia de vida, ficando internado por 15 dias (chegou a receber diagnóstico de sofrimento fetal agudo, perdeu 50% do peso de nascimento e teve pneumonia aspirativa tratada com oxigenio e antibioticoterapia).

**AMP:** RDNPM, crises convulsivas.

**AF:** ndn

**EF:** occipital plano, base nasal alargada (racial), lesões por mordeduras no dorso das mãos, uma mancha hipocrômica de bordos irregulares medindo 8 x 10 cm no flanco esquerdo e diversas lesões papulares hipercrômicas na face (“adenomas sebáceos”).

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2b, 2d, 3c

### **Exames:**

- BEIM: traços de cetoácidos e de azul de toluidina
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- CT: calcificações subependimárias em topografia de ventrículos laterais
- ecocardiograma: normal
- ultrassonografia abdominal: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** esclerose tuberosa

## **Caso 66: G.V.O.P., masculino, 6 anos 6 meses, encaminhado por neurologista**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Mãe refere que desde pequeno estranhou o fato de ser uma criança apática, quieta, diferente dos outros filhos. Teve um DNPM lento até 20 meses de idade, quando parou de falar; nessa época, pensou que fosse surdo, mas fez um teste de audição que resultou normal.

**AGO:** mãe refere etilismo ocasional durante a gestação; parto cesáreo (“para refazer a laqueadura”), pesando 3.150 g e medindo 51 cm, com alta no 1º dia.

**AMP:** desenvolvimento neurológico inicial aparentemente normal, tomando-se estacionário aos 20 meses; crises convulsivas com início aos 3 anos e meio.

**AF:** primos e tios avós com epilepsia; irmão com dificuldade escolar; primo materno em 3º grau com deficiência mental.

**EF:** uma mancha discretamente hipercrômica de aproximadamente 6 cm de diâmetro no abdome.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 2a, 2d, 3c

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: atividade epileptiforme focal na região parietotemporal à direita
- SPECT: déficit funcional nos lobos frontais inferiores, mais à direita; déficit funcional cerebelar
- RM: calcificação nodular occipital direita de 0,5 cm de diâmetro com ausência de sinal em todas as seqüências, hipoplasia do vérmis cerebelar inferior

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 67: D.W.S.S., masculino, 3 anos 9 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por RDNPM e comportamento autístico. Pais referem que notaram atraso no desenvolvimento aos 14 meses, ao perceberem que o filho não ficava sentado. Além disso, não fala nada, é agitado, não dorme à noite e vive acordando aos gritos. Recusa alimentos estranhos, sólidos ou pastosos, e só aceita mamadeira. Tem movimentos estereotipados de bater as mãos na cabeça e arrancar os cabelos.

**AGO:** mãe refere etilismo ocasional durante a gravidez; parto cesáreo por distócia de progressão, pesando 3.700 g e medindo 48 cm, com alta no 3º dia e reinternação aos 7 dias por icterícia acentuada (tratada com fototerapia e exsangüíneo-transfusão).

**AMP:** RDNPM

**AF:** primo, tio e tia maternos com deficiência mental.

**EF:** macrocrania, retração bitemporal, orelhas em abano, fendas palpebrais discretamente oblíquas para baixo, boca entreaberta, filtro apagado, palato alto e estreito, excesso de pregas palmares e plantares, hipoplasia de bolsa escrotal.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: assimetria perfusional dos núcleos da base, com hiperperfusão dos núcleos da base à esquerda em relação à direita e hipoperfusão da porção anterior de ambos os lobos frontais
- RM: discreto alargamento ventricular difuso, sem sinais de hipertensão liquórica; demais normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 68: A.L.E., masculino, 10 anos 1 mês, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por RDNPM e autismo, para pesquisa de X frágil.

**AGO:** diminuição dos movimentos fetais no 3º trimestre; parto normal, a termo, pesando 2.040 g e medindo 46 cm, apresentando quadro grave de anemia neonatal necessitando de transfusão sanguínea; além disso, apresentou 2 testes do pezinho alterados e um 3º normal.

**AMP:** RDNPM

**AF:** dois tios e dois tios-avós paternos com distúrbio psiquiátrico não especificado; um dos tios apresenta, também, epilepsia.

**EF:** face alongada, orelhas dismórficas, excesso de tecido subcutâneo periorbitário, filtro apagado, palato alto e estreito, aparente braquidactilia, obesidade de tronco, criptorquidia corrigida à direita, anorquia à esquerda, hérnia inguinal corrigida, uma mancha café-com-leite de bordos irregulares na coxa direita.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 69: F.H.T.B., masculino, 9 anos 1 mês, encaminhado pela ADACAMP**

---

Mãe refere que, até os 3 anos de idade, nada chamava a atenção em seu filho. A partir dessa idade, foi perdendo a fala, iniciou com movimentos estereotipados de bater nas orelhas, passou a dormir pouco e se tornou mais dependente de seus pais (mãe atribui o início desses comportamentos a queda de desnível – 15 degraus de uma escada – sofrida nessa época). Chegou a ser matriculado em escola para deficientes auditivos antes de freqüentar a ADACAMP.

**AGO:** parto cesáreo (emergencial) por metrorragia, a termo, 2.720 g, 48,7 cm, PC 34 cm, Apgar 9/10, alta no 3º dia.

**AMP:** ndn

**AF:** um primo materno com surdo-mudez

**EF:** fendas palpebrais levemente oblíquas para cima, leve micrognatia, incisivos centrais um pouco proeminentes, criptorquidia corrigida.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: déficit funcional no hemisfério cerebral esquerdo
- RM: focos esparsos de sinais incomuns nos centros semi-ovais, regiões parietais e frontal esquerda; alargamento do sistema ventricular supratentorial.

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 70: A.L.O., masculino, 8 anos 7 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado por autismo. Mãe refere que nos primeiros 3 dias de vida teve meningite e convulsões, sendo reinternado por 13 dias. Iniciou terapias de apoio com 3 meses de idade. No primeiro ano de vida não fazia contato com outras pessoas, brincava apenas sozinho, balançava o corpo, brincava com fios de linha. Além disso, não fala, tem ritualismos, não dorme se a cama for mudada de lugar, não come se tiver que sentar em um lugar diferente do que está habituado, tem rigidez com horários e fica agitado e agressivo diante de situações novas.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto cesáreo por ansiedade materna, pesando 3.800 g e medindo 53 cm.

**AMP:** vide resumo acima. Evoluiu com RDNPM.

**AF:** ndn

**EF:** orelhas discretamente em abano, lesões por mordeduras no dorso das mãos, biotipo longilíneo (semelhante ao pai), cabelos ruivos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1d, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** seqüela de meningite neonatal

## **Caso 71: G.S.M., masculino, 7 anos 4 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Mãe refere que notou comportamentos estranhos no filho quando ele tinha um ano de idade: ficava horas olhando as próprias mãos e evitava contato visual ou físico com outras pessoas. Na festa de dois anos, devido a presença de muitas pessoas em sua casa, começou a apresentar comportamento autoagressivo que piorou após o nascimento do segundo filho do casal. Atualmente gosta de fazer correntes com cliques metálicos e girar frascos vazios de desodorante. Torna-se agressivo se a disposição dos móveis dentro de casa for mudada ou na presença de estranhos.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto vaginal, a fórcepe, com história de demora no atendimento do parto; nasceu com 3.030 g e 46 cm.

**AMP:** desenvolvimento motor normal, atraso na fala.

**AF:** tia paterna com transtorno obsessivo-compulsivo.

**EF:** exame físico de difícil realização devido a falta de cooperação; sem distúrbios significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM:
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo:
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

## **Caso 72: K.R.L., masculino, 6 anos 9 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Mãe refere que até os dois anos de idade tinha comportamento normal, tendo demorado um pouco para começar a falar. Com dois anos e meio parou de falar, começou a bater panelas, bater a cabeça na parede e ficar batendo a porta repetidas vezes. Adquiriu humor instável, ora afetuoso com as pessoas, ora agressivo. Passa o dia todo assistindo televisão e balançando na rede.

**AGO:** ndn; parto cesáreo (motivo não informado), pesando 3.600 g, alta no 2º dia.

**AMP:** DNPM motor normal, atraso de fala, depois regressivo.

**AF:** ndn

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 73: R.H.M, masculino, 15 anos, encaminhado pela ADACAMP**

---

Encaminhado por autismo. A irmã refere que o propósito teve RDNPM. Além disso, chamou a atenção da família o fato dele ser um bebê irritado, que chorava dia e noite. Diz que ele entende palavras, tanto em português quanto em japonês, mas que não articula nada ou tenta criar uma linguagem própria. Tem dificuldade em se relacionar com outras pessoas, movimentos estereotipados, mania de fechar gavetas ou girar barbante.

**AGO:** mãe teve diabetes não tratado durante a gestação; parto cesáreo por distócia de apresentação e para laqueadura, pesando 4.070 g, sem intercorrências neonatais, com alta no 3º dia de vida.

**AMP:** RDNPM; crises convulsivas tipo tônico-clônicas generalizadas com início no 1º ano de idade.

**AF:** tia paterna com lábio leporino unilateral corrigido; mãe e tio paterno (falecido) com diabetes melitus.

**EF:** sem dismorfismos, apenas sinais raciais. Exames dificultado por extrema falta de colaboração pois o paciente não admite ser tocado.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM:
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo:
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

## **Caso 74: R.A.C., feminino, 7 anos 7 meses, encaminhada pela AMAI**

---

Mãe refere que até os 9 meses era normal. Nessa idade, tomou vacina tríplice e para sarampo, desencadeando, de imediato, febre acima de 39°C e convulsões tipo crises tônicas, de curta duração, com apnéia, seguidas de longos períodos de sonolência pós-ictal. Ficou internada vários dias após esse fato. Quando de sua alta, parou de fazer coisas que já realizava, como sentar, engatinhar, falar dissílabos, se relacionar com outras pessoas. Só voltou a andar após os 5 anos e até agora não fala. Continua apresentando crises convulsivas, principalmente na presença de febre.

**AGO:** mãe refere hipertensão arterial durante toda a gestação; o parto foi cesáreo devido a pré-eclâmpsia, pesando aproximadamente 2.800 g, tendo alta no 4º dia de vida, sem intercorrências.

**AMP:** vide resumo acima.

**AF:** dois primos paternos com epilepsia.

**EF:** biotipo longilíneo (semelhante ao pai), discreto enoftalmo, filtro naso-labial apagado e mamilos hipoplásicos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2d, 3a

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (negativa); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: paroxismos freqüentes de espículas e ondas agudas de projeção nas regiões parietal direita e parietal mediana, com difusão para áreas vizinhas, acentuadas pela percussão plantar (principalmente no pé direito)
- SPECT: hipoperfusão do hemisfério cerebelar esquerdo e núcleos da base à esquerda
- RM: sinais de atrofia cortical (alargamento do espaço subaracnóide nos polos temporais bilateralmente); observa-se múltiplas áreas de hipersinal em T2 em projeção de substância branca subcortical que podem corresponder a microleucoencefalopatias ou gliose

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** encefalite pós-natal

## **Caso 75: S.M.R., feminino, 2 anos e 7 meses, encaminhada pelo CIRVA**

---

Encaminhada para investigação de atraso do DNPM. Mãe refere que ela nasceu prematura e sempre teve o desenvolvimento atrasado. Não fala, não se relaciona com outras pessoas, sequer fixa o olhar para alguém pois seu olhar “atravessa as pessoas”. Pega apenas objetos de seu interesse e possui maneirismos motores de girar os pulsos.

**AGO:** gestação complicada por hipertensão arterial materna grave e dores intensas, com rompimento da bolsa no 6º mês desencadeando trabalho de parto prematuro. Nasceu pré-termo, de parto vaginal, pesando 1.300 g e medindo 34 cm, tendo permanecido os primeiros 23 dias de vida em incubadora (incluindo alguns dias em ventilação mecânica).

**AMP:** RDNPM

**AF:** ndn

**EF:** leve abaulamento frontal, orelhas com eixo de implantação levemente rodado, discreto hipertelorismo, clinodactilia de 5<sup>os</sup> quirodáctilos, hipotonia muscular, contato com o examinador bastante reduzido.

Critérios diagnósticos: 1a, 1b, 1c, 2a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: persistência do cavo do septo pelúcido; demais normal.

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** seqüela de prematuridade

## **Caso 76: T.F.S., masculino, 10 anos 11 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Mãe refere que até os 3 anos de idade era normal, brincava, falava e cantava. Próximo aos 3 anos parou de falar, iniciou isolamento social, evitava lugares públicos, desenvolveu fobia a vasos sanitários e ônibus, tornou-se irritado, agitado e agressivo. A mãe atribui a alteração de comportamento a quatro fatos que teriam ocorrido com 1a9m: pneumonia (tratada em casa), traumatismo craniano com lesão corto-contusa na glabella, atropelamento (sendo internado para observação e liberado no dia seguinte, sem problemas) e o fato de ter engolido uma moeda (desencadeando cianose, perda de consciência e liberação de esfíncter, tendo expelido a moeda espontaneamente em seguida).

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto normal (cócoras), pesando 3.500 g e medindo 49 cm, com alta no 3º dia.

**AMP:** DNPM inicial normal e depois regressivo.

**AF:** ndn

**EF:** occipital plano, orelhas levemente em abano, estrabismo convergente.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1b, 1d, 2b, 2c, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 77: D.A.T.F., masculino, 13 anos 9 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Mãe refere que ele começou a falar de forma clara com menos de um ano de idade e que, já nessa idade, era agitado (tendo recebido diagnóstico de hiperatividade de um neurologista). Aprendeu a ler e escrever sozinho antes dos cinco anos e tem habilidades especiais para cálculo, memória (recorda-se de detalhes do “Programa do Chacrinha”, época em que tinha menos de 3 anos, e lembra de datas). Seu tom de voz é sempre constante, às vezes “cantado”; tinha pronome reverso e ecolalia. Tem compulsão por leitura.

**AGO:** mãe teve pneumonia no 4º mês, ficando internada para repouso (nega antibioticoterapia); parto cesáreo iterativo, pesando 3.720 g e medindo 53 cm, com alta no 3º dia.

**AMP:** desenvolvimento motor normal, com atraso e alterações da fala

**AF:** irmã falecida por hidrocefalia congênita

**EF:** aparente macroorquidia, aceleração da puberdade (pilificação facial, torácica e axilar tipo adulto).

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 78: R.L.J.S., masculino, 10 anos 9 meses, encaminhado pela ADACAMP**

---

Mãe refere que o DNPM foi normal até os 18 meses. Nessa época começou a ficar gripado com frequência, tendo otites e pneumonias de repetição, sendo internado em uma ocasião, apresentando crise convulsiva e coma. Ficou 4 meses na UTI em coma. Após a alta, saiu vegetando (sic): não andava, não falava, parecia não enxergar, só batia com as mãos. Apesar disso, mãe acha que “nasceu autista” e que “a meningite só piorou”, pois antes do coma era uma criança hiperativa, não desviava de objetos ao caminhar e não prestava atenção nas pessoas. Além disso, após o nascimento do segundo filho, pode comparar o desenvolvimento inicial dos dois, percebendo que o propósito era bem diferente.

**AGO:** mãe refere etilismo ocasional durante a gestação; o parto foi cesáreo (iterativo), pesando 2.800 g e medindo 49 cm, com alta no 2º dia de vida.

**AMP:** vide resumo acima.

**AF:** tio e tia maternos com epilepsia.

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos: 1c, 2b, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM:
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma):
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X)
- estudo molecular:
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

## **Caso 79: H.R.O., feminino, 11 anos 10 meses, encaminhado por neurologista**

---

Encaminhada por suspeita de síndrome de Asperger. Pai refere que a propósita, com pouco mais de um ano de idade, começou a ler sozinha, aos 3 anos via filmes legendados e demonstrava sinais de memória excepcional para datas, horários e fatos. Por outro lado, demorou para falar (inicialmente apenas repetia o que lia) e tinha dificuldade em iniciar diálogos. Gosta de ler e escrever, atividades que faz o dia todo; às vezes acorda de madrugada e fica escrevendo e copiando trechos de livros. Tem balanço de tronco e movimentos de braços, além de correr e pular no mesmo lugar. Estranha mudanças de rotina. Frequenta escola comum, com bom desempenho em português e matemática.

**AGO:** ndn

**AMP:** desenvolvimento motor normal, com atraso na fala.

**AF:** irmã natimorta com microcefalia; avô paterno com quadro muito semelhante ao da propósita (segundo as crenças da família, a propósita é a reencarnação do avô); primo materno com deficiência mental; primo materno suicidou-se; tio paterno teve dificuldade escolar e atualmente tem limitação intelectual.

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: distúrbio epileptiforme pouco freqüente em regiões temporais de predomínio à direita e distúrbio inespecífico em regiões temporais
- SPECT: hipoperfusão moderada do córtex parieto-occipital bilateralmente
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 80: D.L.A.A., masculino, 18 anos 9 meses, encaminhado por neurologista**

---

Encaminhado por suspeita de síndrome de Asperger. Mãe refere que iniciou a falar de forma "enrolada", geralmente puxando ou mostrando as coisas que lhe interessavam. Mais tarde, passou a falar incessantemente, muitas vezes sozinho, contando como foi seu dia, o que se passava com seus colegas e repetindo o que ouvia no rádio ou na TV. Desde cedo demonstra ter memória fantástica para datas, nomes e lugares, além de conseguir ler de ponta-cabeça. Tem fixação por carros, motocicletas e noticiários policiais, que não admite deixar de assistir (vê tudo o que se refere a violência, tóxicos, assassinatos e seu ídolo era o Leonardo Pareja). Pula frequentemente no mesmo lugar e tem estereotipia de tapar os ouvidos com as mãos. Frequentou escola comum, com rendimento regular devido a déficit de atenção.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto cesáreo (iterativo), pesando 2.640 g, com alta no 5º dia de vida (ficou as primeiras 24 horas em incubadora por dificuldade respiratória).

**AMP:** desenvolvimento motor normal, com alteração da fala.

**AF:** pai e primo materno com quadro semelhante; tio materno com distúrbio psiquiátrico não especificado.

**EF:** sem distorções significativas, exceto uma mancha levemente hipercrômica no punho direito.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: déficit funcional nos hemisférios cerebelares e lobo temporal esquerdo
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 81: W.H.A.N., masculino, 7 anos 4 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por RDNPM e autismo. Gosta de brincar com água e com tampas de panela (batendo-as), tem estereotípias de bater palmas e contar dedos, não brinca com bonecos mas brinca com carrinhos, não fala (apenas resmunga baixo), não se socializa, não sabe se comunicar verbalmente ou de forma alternativa.

**AGO:** gestação sem intercorrências, parto cesáreo por indicação não especificada, pesando 3.400 g e medindo 49 cm, com alta no 3º dia.

**AMP:** RDNPM

**AF:** ndn

**EF:** orelhas discretamente em abano, epicanto e fendas palpebrais oblíquas para cima (racial), excesso de pregas palmares.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 3a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: afilamento do corpo caloso

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 82: J.A.C., masculino, 8 anos 2 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por suspeita de autismo para pesquisa de X frágil. Abandonado pela mãe aos três anos de idade, passou a ser criado pela avó, que não sabe detalhar dados de história prévia.

**AGO:** desconhecidos

**AMP:** RDNPM

**AF:** irmão com dificuldade escolar; mãe com limitação intelectual.

**EF:** implantação alta de cabelos na fronte, discreta clinodactilia de 5<sup>os</sup> quirodáctilos, lordose lombar.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: área de hipoperfusão da porção lateral do lobo temporal esquerda
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 83: L.C.S., feminino, 5 anos 2 meses, encaminhada por geneticista**

---

Encaminhada por suspeita de autismo. Pais referem que perceberam atraso na fala e hiperatividade. Quando começou a freqüentar a pré-escola, notaram que ela não participava de atividades em grupo e a própria diretora da escola suspeitou de autismo. Além disso, usa as pessoas como objeto, tinha pronome reverso (tendendo a desaparecer atualmente), tem movimentos vermiformes de dedos e preocupação constante com suas vestimentas.

**AGO:** mãe teve hiperemese no 1º trimestre e trabalho de parto prematuro no 6º mês; o parto foi cesáreo devido a desproporção céfalo-pélvica, pesando 3.300 g e medindo 48 cm, Apgar 7/8, alta no 2º dia.

**AMP:** desenvolvimento motor normal, atraso de fala.

**AF:** ndn

**EF:** uma mancha café-com-leite de aproximadamente 1 cm de diâmetro no ombro esquerdo e outra de 1 cm de diâmetro no tomozelo esquerdo.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1b, 2a, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:**

## **Caso 84: T.A.S.L., feminino, 7 anos 7 meses, encaminhada por neuropediatra**

---

Encaminhada por suspeita de autismo. Mãe refere que o DNPM sempre foi atrasado. Aos 3 anos de idade ficou internada por 16 dias devido a anemia e desidratação, sendo que nos últimos 3 dias de internação apresentou diversas crises convulsivas na vigência de febre.

**AGO:** gestação sem intercorrências; parto cesáreo por distócia de apresentação, pesando 2.400 g, com alta no 4º dia de vida (a mãe refere que após a alta apresentou icterícia “cor de abóbora”, sem procurar equipe médica).

**AMP:** RDNPM, crises convulsivas aos 3 anos de idade, na vigência de febre.

**AF:** ndn

**EF:** déficit pôndero-estatural, microcefalia, retração bitemporal, assimetria facial (de partes moles), palato alto e estreito, hipertrofia gengival, aparente aracnodactilia (referida como semelhante à família paterna), diástase de músculos retos abdominais, unhas hiperconvexas.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina):
- cromatografia de aminoácidos (plasma): aumento acentuado de alanina e leve de arginina
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: atividade epileptiforme focal na região temporal esquerda
- SPECT:
- RM: Megacisterna magna? Cisto aracnóide em fossa posterior? Hidrocefalia comunicante. Hipoplasia do hemisfério cerebelar esquerdo.
- potenciais evocados auditivos: limiar auditivo de 25 dB à direita e audição normal à esquerda

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** erro inato do metabolismo do ciclo da uréia?

Obs.: excluída da amostra final por não ter concluído os exames de investigação diagnóstica.

## **Caso 85: T.M.F., masculino, 11 anos 7 meses, procura espontânea**

---

A mãe do paciente procurou o serviço espontaneamente para aconselhamento genético, pois o filho tem diagnóstico de autismo (apresenta isolamento social importante, ausência de linguagem verbal ou não verbal, movimentos vermiformes de dedos; refere, ainda, que desde o primeiro ano de vida era apático e evitava olhar de frente).

**AGO:** ndn

**AMP:** desenvolvimento neurológico aparentemente normal até os 6 meses, depois sendo evidenciado RDNPM.

**AF:** tio-avô paterno com esquizofrenia; tia avó materna com atraso de fala e distúrbio de comportamento (tipo esquizóide).

**EF:** biotipo longilíneo, aparente macrocrania (não permitiu medida adequada do perímetro cefálico), uma mancha café-com-leite de bordos irregulares no joelho direito. Exame dificultado por falta de colaboração.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 3a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 86: D.R.J.F., masculino, 23 anos, procura espontânea**

---

Paciente procurou espontaneamente o serviço informando diagnóstico de síndrome de Asperger. Refere ter dificuldade para se relacionar com outras pessoas, tanto em nível pessoal quanto profissional. Diz que as coisas não são normais para ele e o que as outras pessoas falam não lhe fazem sentido; diz também que não entende as regras sociais que regulam a convivência entre as pessoas. Refere ter sensações diferentes como sentir cheiros e ouvir ruídos que outros não conseguem perceber, e que tem momentos em que consegue “se desligar do mundo”. Se autodefine como uma pessoa “fechada”, pois não consegue olhar diretamente para o outro quando está conversando. Tem fala perseverativa, às vezes passa meses discursando sobre um assunto. Adora leitura, especialmente astronomia e biologia. Apresenta movimentos de balanço de tronco e movimentos involuntários (principalmente de braços) se tocado por outra pessoa. Tem distúrbio do sono, tendência a depressão e dificuldade em se relacionar com pessoas do sexo oposto, com as quais sente desejo em se relacionar (apenas não sabe como abordá-las).

**AGO:** mãe refere metrorragias freqüentes desde o primeiro trimestre, tratadas com repouso ao leito e hipertensão arterial durante a gestação; o parto foi cesáreo (a pedido materno), pesando 2.770 g e medindo 47 cm, Apgar 8/?, alta no 4º dia.

**AMP:** DNPM dentro da normalidade.

**AF:** primo com síndrome de Asperger e tia-avó materna com deficiência mental.

**EF:** sem dismorfismos significativos.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2b, 2c, 3a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 87: R.C.F.L., masculino, 5 anos 9 meses, encaminhado por geneticista**

---

Encaminhado por suspeita de autismo, por apresentar hiperatividade, distúrbio de comportamento e déficit de integração sensorial-motora. Apresenta tendência ao isolamento social (na realidade, diz que não gosta da companhia de crianças), tem movimentos de "flapping", repete várias vezes a mesma pergunta (para irritar a outra pessoa), tem interesse por buracos, não gosta de usar roupas em casa (mas recusa-se a tirar as sandálias), defeca apenas no chuveiro e não no vaso sanitário, gosta de recortar miniaturas e não permite mudança na disposição dos móveis em casa.

**AGO:** ndn; parto cesáreo por opção materna, pesando 2.400 g e medindo 45 cm, com perímetro cefálico de 32,5 cm, Apgar 9/10 e alta no 5º dia por causa materna (deiscite).

**AMP:** apresenta movimentos tipo espasmos durante o sono (terror noturno?)

**AF:** mãe com comportamento introspectivo; tio-avô materno com esquizofrenia; alguns familiares maternos com tendência à depressão e ao etilismo.

**EF:** sem dismorfismos significativos.

CrITÉRIOS diagnÓsticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2c, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** psicose infantil

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter diagnóstico de autismo.

## **Caso 88: A.S.O., masculino, 5 anos 2 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado por autismo. Pais referem que o desenvolvimento neurológico parecia normal até o primeiro ano de idade, incluindo lalação, mas que depois se tornou estacionário. Aos dois anos procuraram neurologista, que diagnosticou “comportamento autista”. É hiperativo, gosta de brincar com água, não brinca com outras crianças, não mostra alegria quando o pai retorna à casa após passar a semana toda fora, tem ecolalia (“repete tudo o que a gente fala”), tem dificuldade em lidar com mudanças de rotina (“chora quando não vai para a escola”), gosta de ordenar e enfileirar pedras, tem fixação por sinais de trânsito e pela logomarca do banco Itaú; quando contrariado tem autoagressividade.

**AGO:** nega intercorrências na gravidez; parto vaginal, a termo, com provável broncoaspiração, pesando 2.730 g e medindo 51 cm, alta no 3º dia.

**AMP:** DNPM inicial normal, depois estacionário.

**AF:** tio e primos paternos com déficit intelectual.

**EF:** sem dismorfismos significativos.

**Crítérios diagnósticos (DSM-IV):** 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: distúrbio epileptiforme na região centro-temporal esquerda
- SPECT: normal
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 89: C.S.P.F., masculino, 3 anos 7 meses, encaminhado por neurologista**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Mãe refere que o DNPM foi normal, exceto por atraso de fala; acha, também, que o propósito é “seletivo”, pois só faz contato visual e se comunica com quem ele quer; afirma ser carinhoso e se relaciona com outras pessoas (brinca com os irmãos, mas tende a se isolar na escola). Gosta de brincar com carrinhos, enfileirando-os, desarrumando e novamente enfileirando, inúmeras vezes; não suporta quando alguém inverte a posição do carrinho e às vezes os ordena por cores. Tem movimentos vermiformes de dedos. Tem medo de bonecos e gosta de objetos que fazem barulho, como CD's e video-game (que tenta jogar sem entender as regras). Durante a consulta inicial mostrou sinais de hiperatividade, estando extremamente agitado e choroso ao exame físico.

**AGO:** mãe refere ter sido detectada taquiarritmia fetal no terceiro trimestre; o parto foi cesáreo pela taquiarritmia e também por haver circular de cordão, pesando 3.650 g e medindo 51 cm, Apgar 9/9 e alta no 2º dia.

**AMP:** atraso de fala.

**AF:** tio materno com comportamento introspectivo; primos maternos com atraso de fala (com início em média aos 5 anos para os homens e aos 3 anos para as mulheres) porém inteligência normal; um deles é considerado “superdotado” pela família

**EF:** sem distorções significativas.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 2a, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** atraso de fala familiar ? (monogênico??)

## **Caso 90: T.V.S., masculino, 9 anos 9 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por comportamento autista. Mãe refere RDNPM, ausência de fala, distúrbio de comportamento com agressividade em determinadas situações (bebês chorando, muito barulho no ambiente, quando chega da escola), interesse por brincar com o cordão do sapato ou picotando papel, tampas de panela (joga no chão e fica observando-as rodar) e movimentos estereotipados de torcer as mãos.

**AGO:** refere diminuição dos movimentos fetais em comparação com outras gestações; foi tabagista de 4 cigarros de palha por dia; parto vaginal, com período expulsivo prolongado, cianose generalizada e choro demorado, pesando 2.650 g e medindo 47 cm, alta no 3º dia.

**AMP:** RDNPM; cardiopatia em acompanhamento médico.

**AF:** tia e primo paternos com déficit intelectual.

**EF:** compatível com síndrome de Down.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2d, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 47,XY,+21 com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: discreta hipoperfusão da porção inferior do lobo temporal direito. Nota-se, ainda, sinais de dilatação ventricular bilateral
- RM: assimetria ventricular; discreta redução do lobo temporal esquerdo

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** síndrome de Down

## **Caso 91: G.D.B., masculino, 8 anos 10 meses, encaminhado por neurologista**

---

Encaminhado por quadro sugestivo de síndrome de Asperger. Mãe refere que notou atraso de fala, tendo o propósito começado a falar após os dois anos de idade, porém sem usar o “eu”, mas sim a 2ª pessoa para se referir a si mesmo. Além disso, conta que ele é “superdesenvolvido” para fazer contas, gravar coisas e lugares. Por outro lado, tem atitudes estranhas, como apego a objetos que fazem barulho, mania de mexer no cabelo e uma forma peculiar de brincar com o carrinho (girando apenas as rodas). Tem dificuldade para se relacionar com outras pessoas e é segregado na escola. Não tem malícia, e acata tudo o que outras pessoas pedem para que ele faça. Apresenta movimentos vermiformes de dedos.

**AGO:** parto cesáreo por provável pós-datismo e distócia de partes moles, pesando 4.250 g e medindo 51,5 cm, com alta no 4º dia.

**AMP:** atraso de fala.

**AF:** ndn

**EF:** face arredondada e fendas palpebrais levemente alongadas (semelhante à mãe), leve clinodactilia de 5<sup>os</sup> quirodáctilos, “finger-pads”, obesidade de tronco. Nota-se certa aversão ao contato físico durante o exame, além de ansiedade.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2c, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- **BEIM:** negativa (normal)
- **cromatografia de aminoácidos (urina):** normal
- **cromatografia de aminoácidos (plasma):** normal
- **cariótipo:** 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- **estudo molecular:** triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- **EEG:** normal
- **SPECT:** hipoperfusão do lobo temporal esquerdo
- **RM:** discreta assimetria de ventrículos laterais, sendo maior à esquerda; demais sem alterações

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 92: S.L.B., feminino, 4 anos 8 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Pais referem que aos seis meses o pediatra notou que tinha macrocefalia, tendo solicitado uma tomografia computadorizada que revelou "alteração do lado esquerdo". Teve RDNPM, andou com mais de 2 anos e falou depois dessa idade. Não gosta de usar roupas, não possui noção de perigo e há períodos em que não quer se alimentar. Repetia várias vezes, tanto na fala quanto em suas atividades motoras (principalmente movimentos de "flapping"). Não brinca com bonecas, apenas com painéis. Quando pequena, tinha autoagressividade, batendo a cabeça contra a parede. Parece, ainda, ter insensibilidade ao frio e à dor.

**AGO:** mãe teve quadro gripal com prostração durante a gravidez; parto cesáreo por bradicardia fetal e distócia de trajeto, pesando 3.100 g e medindo 48 cm.

**AMP:** RDNPM, principalmente para fala.

**AF:** tio-avô paterno referido como tendo deficiência mental leve.

**EF:** macrocrania absoluta, sem outros distormorfismos.

Crítérios diagnósticos (DSM-IV): 1b, 2a, 2c, 3a, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XX com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusiva); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: hipoperfusão dos hemisférios cerebelares, dos núcleos da base, principalmente à direita, e dos lobos parieto-occipitais bilateralmente
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** -

### **Caso 93: M.C.X.A., masculino, 6 anos 2 meses, encaminhado por neuropediatra**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Pais referem que o desenvolvimento neurológico era aparentemente normal até os 17 meses de idade, havendo apenas discreto atraso na aquisição da marcha. Aos 18 meses foi submetido a postectomia; já na recuperação pós-cirúrgica, teria apresentado diminuição do contato visual e da socialização, deixou de falar (só se comunicando através de "puxões" de braço), passou a ter fixação pelo aparelho de TV e não chorava mais ao se machucar.

**AGO:** metrorragia no 1º trimestre, tratada com repouso ao leito. Parto cesáreo por pré-eclâmpsia, pesando 3.510 g, 50,5 cm de comprimento, PC 37, Apgar 9/9 e alta no 2º dia.

**AMP:** ndn

**AF:** um primo paterno em 3º grau com RDNPM, uma prima paterna em 2º grau com síndrome de Down e uma tia materna com provável diagnóstico de distúrbio bipolar.

**EF:** sem dismorfismos significativos, exceto uma mancha hiperocrômica levemente azulada com aprox. 10 cm de diâmetro no dorso.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1c, 1d, 3ª

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY,inv(9)(p11q11)mat com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT: discreta hipoperfusão na porção inferior do lobo temporal esquerdo
- RM: estruturas encefálicas de dimensões e características de sinal normais; observa-se angioma venoso no córtex piramidal direito de baixa convexidade

**Diagnóstico funcional:** autismo atípico

**Diagnóstico associado:** portador de inversão pericêntrica do cromossomo 9

**Caso 94: M.D.S., feminino, 4 anos 4 meses, encaminhada pela APAE**

---

Encaminhada por apresentar RDNPM, movimentos estereotipados de mãos e comportamento autístico. Mãe refere que a propósa apresentou desenvolvimento neurológico normal até aproximadamente os 8 meses de idade, quando houve atraso progressivo e perda de habilidades já adquiridas. Parou de utilizar as mãos e desenvolveu movimentos estereotipados de linha média. Não se comunica verbalmente ou por sinais. Além disso, o perímetro cefálico está se tornando estacionário.

**AGO:** mãe refere metrorragia no 4º mês, ficando internada por 3 dias; tabagista de 3 cigarros de papel por dia. Parto cesáreo eletivo, pesando 4.100 g, medindo 49,5 cm, Apgar 8/9, Capurro 39 semanas.

**AMP:** vide história acima

**AF:** prima paterna com epilepsia; outra prima paterna com RDNPM de provável etiologia não genética.

**EF:** occipital plano, fendas palpebrais oblíquas pra cima, aparente macrostomia, lábio superior fino, sem outros dismorfismos significativos.

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Rett

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluída da amostra final por ter diagnóstico de síndrome de Rett.

### **Caso 95: V.M., masculino, 17 anos 7 meses, encaminhado pela AMAI**

---

Encaminhado já com diagnóstico de autismo. Mãe refere que inicialmente notou atraso na fala; com o passar dos anos, percebeu também dificuldade de interação social.

**AGO:** ndn; parto cesáreo por distócia de partes moles, peso de 4.800 g.

**AMP:** evoluiu com RDNPM

**AF:** um primo paterno com deficiência mental e física (provável teratogênese)

**EF:** obesidade, fendas palpebrais alongadas e com leve eversão do 1/3 externo, calosidades por mordeduras na palma da mão esquerda, uma mancha café-com-leite de aproximadamente 5 x 2 cm no dorso da mão esquerda, um hemangioma vinhoso de aproximadamente 10 cm de diâmetro na região poplíteia esquerda.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 1d, 2b, 2d, 3a, 3b, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 96: G.A.H., masculino, 5 anos 4 meses, encaminhado por neuropediatra**

---

Mãe refere que percebeu que o filho era “diferente” quando tinha 1 ano e 8 meses e começou a apresentar gestos estranhos com as mãos e linguagem anormal. Conta números em ordem crescente e decrescente, fala alto, não se entrosa com outras crianças. Gosta de montar e alinhar objetos (como feijões e prendedores de roupa), tem manias (como vestir-se sempre com a mesma roupa) e apresenta labilidade afetiva, principalmente chorar sem motivo aparente.

**AGO:** ndn; parto cesáreo para LTB, pesando 3.850 g e 48 cm.

**AMP:** desenvolvimento motor normal porém com atraso na fala.

**AF:** pai apresenta comportamento introspectivo; primo paterno com atraso na fala.

**EF:** discreto hipertelorismo, espaço de pregas epicânticas bilateralmente, um sulco plantar longitudinal profundo à esquerda e dois à direita; hiperatividade psicomotora.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 97: A.L.L., masculino, 8 anos 1 mês, encaminhado por neuropediatra**

---

Mãe refere que desde os seis meses de idade notou que era diferente: não sorria, não se interessava por brinquedos, parecia indiferente ao ambiente. Atualmente conta histórias repetindo mínimos detalhes, decorou 225 cânticos religiosos por letra, assunto e acordes iniciais, não se enturma com crianças, apenas com adultos, tem memória fantástica e segue rituais específicos.

**AGO:** mãe refere edema no final do 3º trimestre; parto cesáreo iterativo, pesando 3.260 g e medindo 51 cm; permaneceu 15 dias no berçário devido a icterícia prolongada e dificuldade respiratória (laringotraqueomalácia).

**AMP:** teve crises convulsivas dos 19 aos 24 meses, sem fator desencadeante aparente.

**AF:** diversos familiares paternos e bisavô materno com distúrbios psiquiátricos não especificados; pai tem comportamento introspectivo.

**EF:** perímetro cefálico no limite superior da normalidade, aparente hipertelorismo, prega palmar única completa à esquerda (como sua mãe); hiperativo, taquilálico, ansioso.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 3a, 3b, 3c, 3d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: atividade irritativa de projeção parietal direita, constituída por ondas agudas
- SPECT:
- RM: áreas de gliose/desmielinização em substância branca periventricular, podendo representar seqüela de insultos isquêmicos progressos

**Diagnóstico funcional:** síndrome de Asperger

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 98: R.O.C., masculino, 6 anos 7 meses, encaminhado por neuropediatra**

---

Encaminhado por apresentar distúrbio de comportamento com algumas características autísticas. Mãe refere que o desenvolvimento neurológico era aparentemente normal até os 18 meses, quando se tornou estacionário. Apresenta atraso na fala, sempre chorava em eventos sociais (festas, lugares públicos), dificuldade de atenção/concentração estranha mudanças, tem autoagressão quando contrariado. Houve piora do comportamento após o nascimento do irmão.

**AGO:** ndn; parto vaginal, a termo, 3.300 g, 49 cm.

**AMP:** ndn

**AF:** diversos casos de esquizofrenia pelo lado materno e de depressão/suicídio pelo lado paterno; avó materna apresentava déficit intelectual.

**EF:** orelhas levemente em abano, lábios superiores finos, hipertelorismo aparente, pés planos e varos, uma mancha café-com-leite na região cervical posterior e outra na região escapular. Obs.: exame dificultado por falta de colaboração.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** psicose infantil

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter diagnóstico de autismo.

## **Caso 99: R.L.L.S., masculino, 9 anos 3 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por apresentar RDNPM com características autísticas. Mãe refere que o desenvolvimento sempre foi atrasado, especialmente para fala; além disso, apresenta movimentos estereotipados de "flapping" e "jactatio caputis", tem heteroagressividade, não procura a companhia de outras pessoas, não se comunica de maneira alternativa e gosta apenas de objetos que fazem barulho. Obs.: a mãe é má informante.

**AGO:** ndn; não sabe referir dados de nascimento, contando que apresentou fezes sanguinolentas nos primeiros dias de vida.

**AMP:** ndn

**AF:** mãe freqüentou a APAE e tem manchas cutâneas; irmã freqüenta a APAE.

**EF:** macrocrania relativa, occipital plano, estrabismo convergente, uma mancha hiperocrômica no hemitórax direito (aproximadamente 3 cm diâmetro), outra no epigástrico (aproximadamente 1,5 cm diâmetro) e outra hiperocrômica no abdome esquerdo, respeitando linha média.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2d, 3a, 3b, 3c.

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: normal

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** mosaico pigmentar tipo Ito

## **Caso 100: E.C.M., masculino, 5 anos 5 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Apresenta RDNPM e hiperatividade, não fala, tem calosidades por mordedura nos dedos das mãos.

**AGO:** gripe no 5º mês; parto cesáreo por pós-datismo, 3.150 g.

**AMP:** DNPM motor normal, com atraso de fala.

**AF:** dois tios e um tio-avô materno com deficiência mental; tio paterno com paraplegia sem deficiência mental; irmã com hidrocefalia congênita.

**EF:** orelhas em abano, fendas palpebrais oblíquas para cima (racial), estrabismo convergente, palato alto e estreito, calosidades por mordeduras nos dedos, prega palmar única incompleta à D, acavalgamento de artelhos, hiperativo, aversão ao contato físico, timidez; não permitiu exame adequado dos genitais.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 3a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) positiva em 17%
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (inconclusivo); Southern blotting para mutações FRAXE e FRAXF demonstrou alelos normais, porém para a mutação FRAXA revelou alelo expandido variando de 100 a 900 repetições de CGG.
- EEG: normal
- SPECT:
- RM: alargamento dos espaços perivasculares na topografia dos núcleos da base.

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** síndrome do cromossomo X frágil

## **Caso 101: M.T.S.S., masculino, 2 anos 9 meses, encaminhado por neuropediatra**

Encaminhado por suspeita de autismo. Mãe refere que o desenvolvimento neurológico foi normal até os nove meses, quando começou a apresentar crises de ausência, de difícil controle. Notou-se atraso no DNPM desde então, principalmente para fala. Além disso, tornou-se "estranho", "aéreo", com olhar distante e aparentemente sem compreensão dos acontecimentos ao seu redor, com piora do quadro após o nascimento do irmão.

**AGO:** refere ingesta ocasional de cerveja; parto cesáreo (iterativo), 3.400 g, 51 cm, 35,5 cm de perímetro cefálico, Apgar 10/10, alta no terceiro dia.

**AMP:** convulsões (vide história)

**AF:** um tio paterno com diagnóstico de distúrbio bipolar; tia-avó materna com déficit intelectual e grande habilidade musical.

**EF:** occipital plano, dedos delicados e compridos (semelhantes aos da mãe), pés planos, um nevo hiperpigmentado de aproximadamente 2,5 cm na região escapular direita, hipotonia muscular.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 3c

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG: normal
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -

## **Caso 102: T.D.M., masculino, 13 anos, encaminhado por psiquiatra**

---

Paciente encaminhado da psiquiatria com hipótese diagnóstica de autismo. Apresenta retardamento neuropsicomotor e distúrbio de comportamento (extremamente agressivo quando contrariado, ameaça física e psicologicamente seus pais, usa termos vulgares, defeca e urina em lugares públicos ou em outras pessoas, não compartilha objetos pessoais, tem obsessão por morte e não aceita contato físico ou verbal).

**AGO:** Mãe refere gestação sem intercorrências. O parto foi cesáreo emergencial devido a sofrimento fetal, estando aparentemente em más condições ao nascimento (cianose generalizada e ausência de choro espontâneo); peso de 4.300 g, comprimento de 51 cm. Recebeu alta no sexto dia de vida por motivo materno (deiscência de sutura).

**AMP:** crises de ausência desde a infância e, no ano passado, uma crise convulsiva parcial complexa

**AF:** Segundo filho de um casal consanguíneo (provavelmente primos em terceiro grau), sem antecedentes familiares significativos.

**EF:** Orelhas um pouco proeminentes, palato discretamente alto, leve obesidade de tronco, eféides em face, um nevo vinho de bordos irregulares na face anterior do antebraço esquerdo.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1b, 1d, 2b, 2d

### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT: discreta hipoperfusão do lobo temporal E e dos núcleos da base
- RM:

**Diagnóstico funcional:** psicose infantil

**Diagnóstico associado:** -

Obs.: excluído da amostra final por não ter diagnóstico de autismo.

### **Caso 103: A.C.S.F., masculino, 4 anos 5 meses, encaminhado pela APAE**

---

Encaminhado por suspeita de autismo. Criança evoluiu com RDNPM, com atraso de fala, dificuldade em se relacionar com outras pessoas, aversão ao contato visual, uso de pessoas como objetos, atualmente ecolalia, déficit de atividades imaginativas e simbólicas, apego a partes de objetos e movimentos estereotipados de balanço de tronco e vermiforme de dedos.

**AGO:** mãe refere sintomatologia gripal no início do terceiro trimestre; parto cesáreo por distócia de partes moles, pesando 3.150 g e medindo 50 cm, com alta no 2º dia.

**AMP:** RDNPM

**AF:** pai, tia e tios-avós paternos com tendência a depressão; avô paterno com doença psiquiátrica não especificada; tios-avós maternos com provável deficiência mental. O pai provavelmente tem esquizofrenia.

**EF:** sem dismorfismos significativos, exceto por uma mancha hipocrômica de bordos irregulares na falange proximal do index esquerdo e outra circular de bordos nítidos, medindo cerca de 1 cm de diâmetro, na pube.

Critérios diagnósticos (DSM-IV): 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 3c, 3d

#### **Exames:**

- BEIM: negativa (normal)
- cromatografia de aminoácidos (urina): normal
- cromatografia de aminoácidos (plasma): normal
- cariótipo: 46,XY com pesquisa de fra(X) negativa
- estudo molecular: triagem para mutação FRAXA por PCR (alelo normal); Southern blotting para mutações FRAXA, FRAXE e FRAXF (alelos normais)
- EEG:
- SPECT:
- RM:

**Diagnóstico funcional:** autismo típico

**Diagnóstico associado:** -