

BC/34758
IB/80202

Carlos Eduardo Steiner

Aspectos genéticos e neurológicos do autismo;
proposta de abordagem interdisciplinar na avaliação diagnóstica
do autismo e distúrbios correlatos

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biologia da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Biológicas, na área de
Genética.

Orientadora: Prof^a Dr^a Antonia Paula Marques-de-Faria

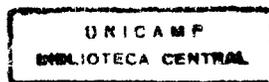
Co-orientadora: Prof^a Dr^a Marilisa Mantovani Guerreiro

Campinas

1998

T/UNICAMP

St35_a



Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo (a) candidato a)
Carlos Eduardo Steiner
aprovada pela Comissão Julgadora.
20/05/98
A. Mantovani

UNIDADE	IB
N.º CHAMADA:	T/Unicamp
	St35a
V.º	EX
TOMADA Nº	34758
PREC.	395/98
C	0 <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	11/08/98
N.º C.F.D.	01001154824

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA - UNICAMP

Steiner, Carlos Eduardo

St35a Aspectos genéticos e neurológicos do autismo; proposta de abordagem interdisciplinar na avaliação diagnóstica do autismo e distúrbios correlatos/ Carlos Eduardo Steiner. -- Campinas, SP: [s.n.],1998.
193f.: ilus.

Orientadora: Antonia Paula Marques de Faria
Co-orientadora: Marilisa Mantovani Guerreiro
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Biologia.

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



Campinas, 20 de maio de 1998.

Banca examinadora

Titulares

Profa. Dra. Antonia Paula Marques-de-Faria

Handwritten signature of Antonia Paula Marques-de-Faria on a horizontal line.

Profa. Dra. Vanda Maria Gimenes Gonçalves

Handwritten signature of Vanda Maria Gimenes Gonçalves on a horizontal line.

Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo

Handwritten signature of Paulo Dalgalarondo on a horizontal line.

Suplente

Profa. Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato

Handwritten signature of Denise Yvonne Janovitz Norato on a horizontal line.

A meus pais.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Antonia Paula Marques-de-Faria, chefe, amiga e **orientadora** nessa dissertação e em meu trabalho, sempre minha principal **inspiração** profissional.

À Profª Drª Marilisa Mantovani Guerreiro, por sua ajuda e **co-orientação**.

Aos colegas do Departamento de Genética Médica, especialmente Dani e Carlos André, e aos colegas da república Parczamparc (Ju, Nê, Lee, Pô, Ed, Tê e Lu), por sua **amizade** e seu **companheirismo** nos bons e maus momentos...

...com um especial **obrigado** aos *Lee Bros.* e ao Amós, pelo uso dos computadores, e também à Roberta, pela assessoria informática ☺.

Ao Departamento de Genética Médica, que cedeu as **fotos** que ilustram essa dissertação.

Ao CNPq, pelo **patrocínio** financeiro desse trabalho.

A todos que, de diferentes maneiras, me auxiliaram, mas especialmente aos pacientes e seus pais, **motivo** maior de estarmos aqui.

**“O que cresce além dos muros alegra os olhos;
em todos existe uma tênue esperança.”**

Birger Sellin, autista

PREÂMBULO

Certa vez perguntaram ao pai de um autista: “Você gosta de seu filho? E ele gosta de você?”, ao que foi respondido “Gosto muito. E ele me ama tanto quanto pode”.

O neurologista e escritor Oliver Sacks, autor de diversos livros, confessa ter contado esse episódio centenas de vezes em entrevistas. E pretende continuar contando, enquanto encontrar quem lhe pergunte o que é o autismo e como se lida com ele: “Essa história é uma lição de vida, que serve não apenas para explicar o que é o autismo, mas também todas as manifestações neurológicas. Piores que as síndromes neurológicas são as síndromes do afeto e é isso que precisa ser compreendido.”

Sacks acredita que as manifestações neurológicas são particularmente dolorosas porque muitas vezes os pacientes são culpabilizados por suas doenças. Esse é o caso dos autistas.

Os novos avanços no estudo do autismo tranquilizam os pais dos autistas, até recentemente considerados responsáveis por esse distúrbio. Sabemos que não é por falta de cuidado ou carinho que uma criança se torna autista, mas sim por uma disfunção cerebral, que não depende apenas de uma das partes do cérebro, mas que pode atingir vários elementos dele. A melhor notícia é que a sociedade os aceita melhor, mostrando-se mais tolerante, sem culpar os pais. Não foram as drogas ou as experiências clínicas que ajudaram autistas a se inserir na sociedade, mas a compreensão da comunidade diante desse distúrbio. Um autista é sobretudo um ser merecedor de respeito e ajuda, diz Sacks.

“A face humanitária das síndromes neurológicas”
O Estado do Paraná, Curitiba, 4 de janeiro de 1998.

SUMÁRIO

I -	INTRODUÇÃO	1
II -	OBJETIVOS	4
III -	REVISÃO DA LITERATURA	6
III - 1.	ASPECTOS GERAIS DO AUTISMO	7
III - 2.	QUADRO CLÍNICO DO AUTISMO	12
III - 2.1.	Déficit na interação social	12
III - 2.2.	Déficit de linguagem e comunicação	14
III - 2.3.	Padrões restritos de atividades e interesses	16
III - 2.4.	Outras características	18
III - 2.4.1.	Inteligência.....	18
III - 2.4.2.	Humor e afeto.....	20
III - 2.4.3.	Atenção, vigília e sono.....	21
III - 2.4.4.	Habilidades sensoriomotoras.....	21
III - 2.4.5.	Epilepsia.....	22
III - 2.4.6.	Outros.....	22
III - 3.	CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DO AUTISMO	25
III - 3.1.	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais (DSM)	30
III - 3.2.	<i>Autism Diagnostic Interview (ADI e ADI-R)</i>	31
III - 3.3.	Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID)	32
III - 3.4.	Considerações adicionais	33
III - 4.	SÍNDROME DE ASPERGER	35
III - 4.1.	Histórico e aspectos clínicos	35
III - 4.2.	Definição e critérios diagnósticos	41
III - 4.3.	Semelhanças e diferenças entre a SA e o autismo	44
III - 5.	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DO AUTISMO	48
III - 5.1.	Síndrome de Rett	48
III - 5.2.	Doença desintegrativa da infância	52
III - 5.3.	Outros diagnósticos diferenciais	56
III - 6.	FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS AO AUTISMO	58
III - 7.	FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO AUTISMO	67
III - 7.1.	Anomalias cromossômicas	67
III - 7.2.	Síndromes monogênicas e outras entidades	75
III - 7.2.1.	Esclerose tuberosa.....	75
III - 7.2.2.	Hipomelanose de Ito.....	78
III - 7.2.3.	Neurofibromatose tipo I.....	80
III - 7.2.4.	Fenilcetonúria.....	80
III - 7.2.5.	Síndrome de Williams.....	81

III - 7.2.6.	Outras.....	81
III - 8.	AUTISMO E A SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL.....	83
III - 8.1.	Manifestações clínicas.....	85
III - 8.2.	A associação da SXF com o autismo.....	87
III - 9.	DEFININDO A IMPORTÂNCIA DOS FATORES GENÉTICOS E UM POSSÍVEL MECANISMO DE HERANÇA PARA O AUTISMO.....	97
III - 9.1.	Estudos populacionais.....	98
III - 9.2.	Estudos em famílias.....	99
III - 9.3.	Estudos em gêmeos.....	101
III - 9.4.	Mecanismo de herança.....	103
III - 9.5.	Genes candidatos.....	107
III - 10.	ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS DO SNC NO AUTISMO.....	112
III - 11.	AVALIAÇÃO POR NEUROIMAGEM E ANATOMIA PATOLÓGICA.....	117
III - 11.1.	Estruturas cerebrais.....	118
III - 11.1.1.	Córtex cerebral e sistema ventricular.....	118
III - 11.1.2.	Corpo caloso.....	121
III - 11.1.3.	Lobo temporal.....	121
III - 11.2.	Estruturas cerebelares.....	124
III - 11.3.	Achados anatomopatológicos.....	128
III - 12.	ALTERAÇÕES NEUROFISIOLÓGICAS NO AUTISMO: INDICADORES DE FUNCIONAMENTO NEUROLÓGICO.....	132
III - 12.1.	Eletroencefalograma.....	132
III - 12.2.	Potenciais evocados.....	133
III - 12.3.	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons.....	134
III - 12.4.	Cintilografia de perfusão sanguínea cerebral.....	136
IV -	COMENTÁRIOS E PROPOSTA DE PROTOCOLO.....	139
V -	SUMMARY.....	146
VI -	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	148
VII -	ANEXOS.....	169

LISTAS

Lista de figuras:

Figura 1: L.G.K.R., demonstrando olhar vago e falta de contato visual com o examinador.....	13
Figura 2: V.B., nove anos, sem dismorfismos cranio-faciais.....	23
Figura 3: J.A.B.G., adolescente com síndrome de Down e autismo.....	69
Figura 4: C.D.M., com diagnóstico de Hipomelanose de Ito, apresentando manchas hiper e hipocrômicas no tronco.....	79
Figura 5: Fotomicrografia de cariótipo mostrando o sítio frágil no cromossomo X.....	84

Lista de tabelas:

Tabela 1: Relação de instrumentos e critérios diagnósticos para os distúrbios abrangentes do desenvolvimento.....	25
Tabela 2: Estimativa da freqüência da SA em diferentes populações.....	40
Tabela 3: Distribuição da razão e sexo em indivíduos com SA.....	40
Tabela 4: Comparação entre os sinais clínicos utilizados para o diagnóstico da SA	43
Tabela 5: Relação de condições ótimas, modificada de Gillberg.....	65
Tabela 6: Anomalias cromossômicas associadas ao autismo.....	73
Tabela 7: Freqüência de indivíduos com SXF em amostras de autistas, conforme sexo e instrumento diagnóstico utilizado.....	98
Tabela 8: Prevalência de autistas em amostras de indivíduos com SXF, segundo sexo e critérios diagnósticos.....	94
Tabela 9: Condições associadas a expansões de trinucleotídeos.....	112
Tabela 10: Alterações do SPECT em doenças gênicas e distúrbios psiquiátricos.....	140

Lista de gráficos:

Gráfico 1: Distribuição do número de instrumentos diagnósticos utilizados em 128 publicações sobre o autismo.....	29
Gráfico 2: Número de citações de cada instrumento em 128 publicações sobre o autismo.....	29

Lista de anexos:

Anexo 1: Critérios diagnósticos para autismo (DSM-IV).....	160
Anexo 2: Critérios diagnósticos para autismo (DSM-III-R).....	172
Anexo 3: Listas de sinais e sintomas utilizados no ADI.....	174
Anexo 4: Listas de sinais e sintomas utilizados no ADI-R.....	176
Anexo 5: Critérios diagnósticos para síndrome de Asperger (DSM-IV).....	178
Anexo 6: Critérios diagnósticos para síndrome de Asperger (Gillberg & Gillberg).....	180
Anexo 7: Critérios diagnósticos para síndrome de Asperger (CID-10).....	181
Anexo 8: Critérios diagnósticos para síndrome de Rett (DSM-IV).....	182

Lista de abreviaturas utilizadas:

ADI: *Autism Diagnostic Interview*

APA: *American Psychiatric Association* (Associação Americana de Psiquiatria)

ATP: adenosina trifosfato

CID: Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas relacionados à Saúde

DADH: distúrbio do déficit de atenção com hiperatividade

DPE: déficit pômbero-estatural

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DZ: dizigóticos

EEG: eletroencefalograma

GABA: ácido gama-amino butírico

GH: hormônio do crescimento

MZ: monozigóticos

OMS: Organização Mundial da Saúde

PET: *positron emission tomography* (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons)

QI: quociente de inteligência

RDNPM: retardamento do desenvolvimento neuropsicomotor

RM: ressonância magnética

SA: síndrome de Asperger

SNC: sistema nervoso central

SPECT: *single photon emission computed tomography* (cintilografia de perfusão sanguínea cerebral)

SXF: síndrome do cromossomo X frágil

RESUMO

O autismo é um distúrbio do desenvolvimento neuropsicológico, o mais freqüente em um grupo de condições denominadas distúrbios abrangentes do desenvolvimento. Caracteriza-se clinicamente pela presença, antes dos três anos de idade, de alterações em três áreas: interação social, linguagem e comunicação, e interesses e atividades. Além dessas, são comuns as deficiências mental e auditiva, a epilepsia e a hiperatividade, bem como sinais neurológicos e dismórficos secundários.

Na presente dissertação, o autor discute as principais publicações que abordaram o autismo.

Diversas alterações laboratoriais têm sido descritas em associação com o autismo, incluindo anomalias cromossômicas, bioquímicas, neuroanatômicas e neurofisiológicas, mas nenhuma delas se mostrou útil como marcador desse distúrbio. Na ausência de marcadores biológicos para o autismo, seu diagnóstico continua exclusivamente clínico.

O autismo é etiologicamente heterogêneo. Causas genéticas e não genéticas têm sido relatadas, incluindo fatores pré, peri e pós-natais, bem como a associação com distúrbios geneticamente determinados, em especial a síndrome do cromossomo X frágil. Além disso, a recorrência familiar e o alto índice de concordância em gêmeos monozigóticos são evidências de bases genéticas no autismo, o qual, mais provavelmente, é de determinação multifatorial.

Como resultado desta revisão, propõe-se um protocolo de avaliação clínica para indivíduos com hipótese diagnóstica inicial de autismo, o qual compreende diagnóstico baseado em critérios bem estabelecidos, avaliação neurológica e genético-clínica, realização de exames de triagem para erros inatos do metabolismo, cariótipo, estudo molecular do gene FMR-1 e avaliação audiológica, bem como ressonância magnética e SPECT.

I. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O autismo é um distúrbio do desenvolvimento neuropsicológico complexo, tanto em seus aspectos clínicos quanto etiológicos, no qual o indivíduo acometido permanece voltado para si mesmo, com grave prejuízo do relacionamento interpessoal. Além dessa manifestação principal, há prejuízo em outras áreas, como menor habilidade em comunicação verbal e não verbal, tendência a realizar atividades repetitivas e ritualísticas, dificuldade em se adaptar a mudanças de rotina, bem como comprometimento cognitivo, resultando, em geral, em deficiência mental.

Como entidade clínica, o autismo foi definido inicialmente na década de 40, graças sobretudo aos estudos de Leo Kanner. Foi, entretanto, a partir da década de 80 que essa condição passou a ser mais conhecida das comunidades científica e leiga, quando foram definidos critérios diagnósticos e de avaliação clínica que possibilitaram sua melhor descrição. Mais recentemente, os avanços no campo da neuroimagem, incluindo o desenvolvimento de instrumentos acurados de análise do sistema nervoso central, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada com mapeamento da perfusão sanguínea cerebral, permitiram uma melhor compreensão desse e de diversos outros distúrbios cerebrais. Desde então, muitos estudos vêm mostrando os diferentes aspectos do autismo, em descrições que abordam suas características clínicas e neurológicas, bem como aspectos eletroencefalográficos, neuroanatômicos, citogenéticos e bioquímicos. Contudo, em sua maioria, esses trabalhos analisam tais assuntos de forma isolada ou associando apenas parte deles. Além disso, as metodologias utilizadas nesses trabalhos,

principalmente no que concerne à caracterização do autismo, costumam ser divergentes, fato que, muitas vezes, inviabiliza a análise conjunta dos dados.

Isso evidencia a importância de que os casos com hipótese diagnóstica inicial de autismo sejam analisados de forma sistemática e integrada. Como em nosso serviço, e mesmo em nosso meio, de um modo geral, não existem critérios definidos para a investigação diagnóstica dos indivíduos supostamente portadores do autismo, a proposta da presente dissertação é estabelecer, a partir da revisão da literatura, um protocolo de avaliação desses casos.

II. OBJETIVOS

1. Realizar revisão da literatura sobre os distúrbios autistas, com especial destaque aos aspectos clínicos, genéticos e neurológicos, bem como os principais diagnósticos diferenciais.
2. Definir, a partir dos dados disponíveis na literatura, os exames complementares mais adequados para a investigação etiológica e o diagnóstico funcional de casos com hipótese diagnóstica inicial de autismo.
3. Desenvolver um protocolo para a investigação diagnóstica sistemática em casos com hipótese diagnóstica inicial de autismo.

III - REVISÃO DA LITERATURA

III - 1. ASPECTOS GERAIS DO AUTISMO

O termo autismo, derivado do grego *autos*, ou o próprio indivíduo, define bem esse distúrbio, no qual o indivíduo está voltado para si mesmo, aparentemente não distinguindo a identidade daqueles que o cercam e a sua própria.

Rapin (1991) define o autismo como “síndrome comportamental, presente desde as fases iniciais da vida e caracterizada por deficiência de interação social, linguagem, comunicação e atividades”. Esse distúrbio não apresenta etiologia única (Rappin, 1991; Gillberg, 1990a) e, nas palavras de Folstein e Rutter (1988), “parece ser condição heterogênea, com diferentes fatores causais operando em diferentes grupos de casos”.

De acordo com Ciaranello & Ciaranello (1995), o autismo infantil constitui a forma mais devastadora dentre as síndromes neurológicas designadas como “distúrbios abrangentes do desenvolvimento” (do inglês *pervasive developmental disorders*). Segundo a APA (1994), tais distúrbios são caracterizados por grave comprometimento em algumas áreas do desenvolvimento, representadas pela interação social, as habilidades comunicativas e atividades, interesses e comportamento. O grupo formado por esses distúrbios inclui o autismo, a síndrome de Rett, a síndrome de Asperger, o distúrbio desintegrativo da infância e o distúrbio abrangente do desenvolvimento não especificado de outra maneira.

Historicamente, várias descrições de indivíduos autistas puderam ser resgatadas da literatura. Maudsen, psiquiatra do século XIX, dedicou boa parte de sua vida ao estudo de crianças com distúrbios mentais graves e, em 1867, incluiu em seu livro um capítulo que abordava as insanidades de início precoce. No século XX, DeSantis criou o termo *dementia*

praecocissima para descrever distúrbios psiquiátricos de início muito precoce, sendo que, em 1906, Bleuler introduziu o termo autismo na literatura psiquiátrica, ao descrever pacientes com *dementia praecox*. Além deles, Heller, em 1928 publicou as observações que posteriormente definiriam a entidade que leva seu nome (a ser comentada no decorrer desta dissertação) e, em 1933, Potter sistematizou critérios diagnósticos para a esquizofrenia na infância, incluindo diversos sintomas do autismo (Suplicy, 1993).

O mérito das primeiras descrições clínicas detalhadas cabe a Leo Kanner, pediatra americano que, fascinado com suas descobertas, se voltou para o estudo da psiquiatria. Em 1943, Kanner publicou um artigo intitulado “Distúrbios autísticos do contato afetivo”, a partir da observação de 11 casos, os quais foram inicialmente considerados como representativos de uma forma incomum e precoce de esquizofrenia. Chamou ainda a atenção de Kanner o fato de que algumas crianças desenvolviam esses sintomas já a partir do nascimento, enquanto outras apresentavam um período normal de socialização e linguagem, seguidos de involução nessas áreas.

Foi somente em 1978, após publicação da Classificação Internacional das Doenças, que o autismo passou a ser considerado uma condição independente da esquizofrenia (Gillberg, 1990a).

As primeiras teorias sobre as causas do autismo postulavam que ele resultava de déficits específicos no cuidado e na interação dos pais com a criança, o que deu origem às chamadas “disfunções do ego”, e o tratamento recomendado era a psicoterapia do indivíduo, dos pais e(ou) de ambos (Gillberg, 1990a). Atualmente, a maior frequência do autismo em indivíduos do sexo masculino, bem como sua associação com a epilepsia e o retardamento mental, indicam possíveis bases neurobiológicas para essa condição, não mais considerada

como psicogênica, mas sim como um distúrbio do desenvolvimento neuropsicológico (Gillberg, 1990a; Happé & Frith, 1996). Além disso, vários estudos vêm demonstrando disfunções em tronco cerebral, lobo temporal e cerebelo, o que pode indicar a participação de grupos neuronais específicos, observações que também contrariam a teoria da causa psicogênica (Gillberg, 1988).

Em seus aspectos epidemiológicos, o autismo é um distúrbio raro, embora não tão incomum (Gillberg, 1990a). Sua incidência é de cerca de 4 casos para cada 10.000 habitantes, aparentemente similar entre áreas urbanas e rurais (Gillberg, 1988). É muito mais freqüente em homens, com uma razão de sexo de 3 a 4:1 (Simonoff & Rutter, 1996; Wolff, 1991; Gillberg *et al.*, 1991; Happé & Frith, 1996), sendo que as mulheres, quando afetadas, costumam ter comprometimento mais grave (Wing, 1981b; Volkmar & Cohen, 1988). Quando incluídos os casos atípicos, principalmente aqueles associados a deficiência mental profunda, sua incidência pode atingir 10 a 20 casos por 10.000, com redução do desvio da razão de sexo (Gillberg & Coleman, 1992; Gillberg, 1990a; Wolff, 1991; Happé & Frith, 1996).

Quanto à evolução, poucas generalizações podem ser feitas. Relata-se certa piora durante a puberdade, mas as explicações para isso ainda são falhas (Gillberg, 1988). Alguns sintomas precoces, como ecolalia, isolamento social e movimentos estereotipados tendem a desaparecer com o avanço da idade, enquanto a dificuldade no relacionamento social e anormalidades na linguagem costumam permanecer (Wolff, 1991).

O prognóstico depende de muitos fatores, sendo o principal deles a gravidade da disfunção cerebral e suas conseqüências sobre a cognição, a comunicação e o comportamento geral. As perspectivas são piores para os autistas que apresentam mutismo e

falta de socialização (Bagley & McGeein, 1989), assim como para aqueles com deficiência mental e(ou) epilepsia (Rapin, 1991; Simonoff & Rutter, 1996; Wolff, 1991; Happé & Frith, 1996), sendo que a maior parte dos autistas com QI inferior a 50 permanece incapacitada e dependente em suas atividades diárias (Volkmar & Cohen, 1988; Simonoff & Rutter, 1996). Apenas 1 a 2% dos autistas se tornam aptos a desenvolver atividades ocupacionais, tornando-se adultos independentes (Volkmar & Cohen, 1988). Por outro lado, existe uma chance próxima a 50% de que autistas com QI normal atinjam nível de ajuste social considerado bom quando adultos (Simonoff & Rutter, 1996). Outros dados, como idade de início da sintomatologia, têm pouca influência sobre o prognóstico (Rapin, 1991).

Em 1988, Gillberg referiu que a sobrevida média dos autistas era desconhecida. Todavia, em 1993, o mesmo autor relatou que ocorre um aumento relativo da taxa de mortalidade entre esses indivíduos, possivelmente como reflexo das altas taxas de distúrbios neurológicos associados, não havendo dados que especifiquem sua morbimortalidade.

A falta de compreensão sobre a fisiopatologia do autismo dificulta seu tratamento. Alguns sintomas específicos, como epilepsia ou déficit de atenção, parecem responder bem à terapia medicamentosa, à semelhança do que ocorre em crianças não autistas (Rapin, 1991). Segundo Gillberg (1990a), o tratamento adequado em casos de autismo depende de três aspectos básicos:

- 1) Diagnóstico correto, o qual depende de avaliação diagnóstica completa;
- 2) Educação especial, voltada principalmente para a modificação do comportamento e da comunicação, com o objetivo de melhorar a independência e o relacionamento social (Rapin, 1991);

3) Programa de apoio à família, incluindo o ensino de terapias comportamentais e de desenvolvimento, aconselhamento por profissionais habilitados, cuidados com o paciente a curto e a longo prazo, além de suporte financeiro, se necessário (Schroeder *et al.*, 1996).

O tratamento do autismo, apesar de determinar alguma melhora, ainda está longe de ser satisfatório na maioria dos casos e, freqüentemente, não se obtém cura, devendo ser considerado, portanto, como uma condição incapacitante por toda a vida, porém com grande variação individual em gravidade e curso, como ocorre na paralisia cerebral e na deficiência mental (Gillberg, 1990a). Vale mencionar que os múltiplos fatores causais possivelmente envolvidos na determinação do autismo deverão, no futuro, influenciar no estabelecimento de diferentes esquemas terapêuticos, envolvendo tratamento farmacológico, psico-educacional e, talvez até, dietético (Gillberg, 1988).

III - 2. QUADRO CLÍNICO DO AUTISMO

A gravidade e características do quadro clínico do autismo variam com a idade da criança e seu nível de desenvolvimento (Rapin, 1991). As alterações ocorrem nas áreas de interação social, linguagem e comunicação, e repertório de atividades e interesses, sendo que o prejuízo da primeira é considerado sua manifestação cardinal. É obrigatório que os sintomas sejam evidentes nos três primeiros anos de vida, apesar da aparente normalidade do desenvolvimento no primeiro ano em muitos casos (Wolff, 1991; Simonoff & Rutter, 1996).

III - 2.1. Déficit na interação social

Os indivíduos autistas podem esbarrar ou passar por outras pessoas como se não as vissem. Podem não se virar quando chamados e não olhar para a pessoa que está tentando estabelecer contato com eles, especialmente se estiverem entretidos com um brinquedo ou outra atividade de seu interesse (Sigman *et al.*, 1995). A aversão ao contato visual (figura 1) pode persistir na idade escolar ou até mesmo na idade adulta, sendo esse um dos sinais mais suscetível a melhora quando devidamente abordado. Durante muito tempo acreditou-se que existia uma diminuição do contato olho-a-olho porém, atualmente, sabe-se que o prejuízo não está na intensidade desse contato, mas sim no seu uso como sinalização social. As crianças autistas tendem, por exemplo, a não cumprimentar seus pais. Quando frustradas ou face a um objeto que desperta temores, em geral são incapazes de olhar para o rosto de um

adulto para buscar informações de como interpretar o que está acontecendo, ou ainda para decidir que atitude tomar. Esses sinais, frequentemente, não são percebidos até o segundo ano de vida (Simonoff & Rutter, 1996).



Figura 1: L.G.K.R., demonstrando olhar vago e falta de contato visual com o examinador.

Os autistas parecem ignorar seu próprio sentimento bem como o dos outros e, em geral, interpretam de maneira inadequada o tom de voz e a expressão facial. Ainda enquanto crianças, não sabem fazer amizades e, quando jovens, parecem não se incomodar com seu isolamento social mas, paradoxalmente, podem demonstrar afeto inapropriado a ponto de beijar uma pessoa completamente estranha. Adultos jovens muitas vezes demonstram desejo em estabelecer envolvimento social, mas suas atitudes para isso tomam formas não usuais (Sigman *et al.*, 1995). Algumas crianças relacionam-se exclusivamente com suas mães, não suportando a separação física ou mesmo insistindo em que elas as carreguem apesar de serem capazes de andar (Rapin, 1991; Sigman *et al.*, 1995).

Eles raramente apontam objetos de seu interesse ou compartilham o prazer em realizar atividades lúdicas com outras pessoas. Podem sorrir demonstrando satisfação quando atingem algum objetivo, mas não parecem ser capazes de olhar para um adulto buscando aprovação. É incomum que tragam objetos para seus pais mostrando o que fizeram, e existe tendência reduzida a imitação de atos ou atividades de outras pessoas (Simonoff & Rutter, 1996).

III - 2.2. Déficit de linguagem e comunicação

Rapin (1991) sugeriu que a queixa mais comum relativa a autistas em idade pré-escolar seria a falha no desenvolvimento da linguagem. De fato, todas as crianças em idade pré-escolar demonstram algum tipo de distúrbio da linguagem (disfasia), muito mais de expressão do que de compreensão. Mesmo antes da aquisição da linguagem falada, crianças normais tendem a usar o balbúcio, enquanto crianças autistas raramente o fazem (Simonoff & Rutter, 1996). Algumas podem permanecer mudas por toda a vida, outras adquirem fala tardiamente, ou demonstram fala ininteligível, ou com estrutura incorreta, ou, ainda, uso de jargões.

A ecolalia é freqüente e pode ser tardia (como, por exemplo, repetir trechos de músicas ou comerciais ouvidos anteriormente na televisão) ou imediata (como repetir uma pergunta que acabou de ser feita a si, ao invés de respondê-la adequadamente). A ecolalia imediata, mais comum na infância, está muitas vezes associada ao uso do pronome reverso,

ou seja, a criança utiliza a segunda pessoa ou seu nome para referir-se a si mesma, e não utiliza o “eu” (Rapin, 1991; Simonoff & Rutter, 1996).

Há ainda crianças que falam precoce e corretamente, mas de forma incessante ou em tom de voz constante, monotônico e monocórdio, ou “cantado” (*sing-song voice*), podendo centralizar o assunto durante horas em um único tema, desinteressante para quem está ouvindo. Podem mostrar perseverança e repetir uma mesma pergunta várias vezes ou recitar frases lidas ou ouvidas de outra pessoa, freqüentemente imitando com perfeição o tom de voz e o ritmo de quem as pronunciou primeiro.

A comunicação não-verbal (linguagem pragmática) também está deficiente no autista. Quando incapazes de se comunicar verbalmente, é raro que crianças autistas utilizem gestos ou pantomimas para chegar ao ponto de seu interesse. Enquanto as crianças normais aprendem o poder da comunicação por volta de um ano de idade, como apontar e sacudir a cabeça para indicar “não”, muitos autistas parecem incapazes disso. Ao invés de apontar, eles vão pegar objetos por si mesmos, ou usam a mão de suas mães para pegá-los para si. Quando não o fazem, podem chorar incessantemente até que os pais descubram, por tentativa e erro, o que desejam (Rapin, 1991).

Muitos autistas com capacidade de comunicação verbal não conseguem iniciar ou participar de conversas, manter ou retomar um assunto, estabelecer contato visual com o interlocutor ou interpretar tons de voz, expressões faciais e linguagem corporal. Eles também possuem habilidade deficiente no uso da prosódia, ou seja, no ritmo e na entonação da frase (Rapin, 1991).

Existem autistas que aprendem a ler precocemente sem a ajuda de outros. Contudo, tipicamente, demonstram pouca compreensão do que foi lido e não sabem utilizar essas informações para a comunicação com outras pessoas (Rapin, 1991).

III - 2.3. Padrões restritos de atividades e interesses

Indivíduos autistas, principalmente na infância, costumam apresentar movimentos repetitivos, geralmente estereotípias, definidas como atos motores repetitivos, aparentemente sem propósito definido, que ocupam grande parte da atividade da criança em vigília, desaparecendo durante o sono. Podem ser tão graves a ponto de causar automutilação e predominam entre os autistas com deficiência mental (Rapin, 1991). Comumente apresentam o bater de mãos tipo *flapping*, em geral quando excitados, além de rodopiar, correr em círculos, balançar ou bater a cabeça, torcer os dedos, simulando movimentos vermiformes, e enrolar cachos de cabelos, podendo causar alopecia.

Com frequência, também são descritos resistência veemente a mudanças de rotina ou de ambiente, bem como tolerância incomum à monotonia, com a manutenção, durante horas seguidas, de uma única atividade, que pode ser manual (como brincar com um objeto em especial ou realizar determinada atividade física) ou verbal (como repetir uma música ou uma piada seguidamente). Quando entretidos em tais atividades, eles parecem refratários à comunicação verbal ou visual, falhando muitas vezes em reconhecer a presença de outra pessoa no ambiente, ao contrário de crianças normais ou mesmo deficientes mentais (Sigman *et al.*, 1995). Tentativas de desviar o indivíduo de sua rotina ou de sua atividade repetitiva

podem ser vigorosamente rechaçadas, ou mesmo originar graves distúrbios de comportamento (Rapin, 1991).

Existe falha na criação de jogos de “faz-de-conta” ou de imitação social (APA, 1994). O autista muitas vezes não consegue entender que uma boneca representa uma figura humana, fato que ocorre, inclusive, nos chamados autistas de alto funcionamento, denominação freqüentemente empregada em indivíduos acometidos pela síndrome de Asperger (Rapin, 1991), conforme será apresentado oportunamente. Por outro lado, a despeito da inabilidade em realizar ou participar de jogos criativos, sua preferência por manipulação, ordenamento ou classificação de brinquedos costuma ser espantosa.

Autistas com linguagem preservada podem, durante semanas ou meses, estudar um tema único, como, por exemplo, dinossauros ou horários de programas de televisão, até saber tudo a respeito, falando incessantemente sobre o assunto, independente do tédio causado aos que estão ao seu redor. Eles podem se prender a detalhes, tornando-se meticulosos classificadores ou colecionadores de objetos, tais como pedras e tampinhas de garrafa (Rapin, 1991).

Repertório restrito de interesses e atividades são freqüentes também em deficientes mentais não autistas, sendo comuns os maneirismos motores, as estereotípias e os comportamentos autoestimulatórios. Nos autistas, tais atitudes costumam ocorrer de forma mais exacerbada, elaborada e restrita, resultando em rituais complexos e rotinas rígidas. Parece haver, além disso, maior tendência a tocar e cheirar pessoas e objetos, quando comparados aos deficientes mentais (Howlin *et al.*, 1995). Esses autores descreveram o caso de um autista que sempre escutava música antes de dormir e a última peça ouvida à noite

deveria ser a primeira a ser tocada pela manhã. Outra criança se recusava a desembarcar do ônibus escolar, caso tivesse feito um outro percurso que não o habitual.

Muitas vezes o interesse se limita a poucos, senão a um único objeto. Howlin *et al.* (1995) descreveram uma criança que tinha um quarto de brinquedos completamente vazio, havendo dentro dele apenas um toca-fitas. São comuns os autistas que se apegam a objetos redondos ou giratórios, como bolas, discos e rodas de carrinhos. Outros têm fixação por líquidos, podendo brincar um dia inteiro com uma mangueira de jardim. Esses autores também relataram o caso de um menino autista que, apesar de aos oito anos de idade ainda não ter controle esfinteriano, sempre que entrava em um lugar desconhecido procurava o banheiro para dar descarga no vaso sanitário. Além disso, bebia apenas líquidos claros, como água mineral ou limonada, em copos que precisavam estar colocados em uma determinada posição sobre a mesa.

III - 2.4. Outras características

III - 2.4.1. Inteligência:

A inteligência nos autistas tem uma variação ampla. Na maioria dos casos, a deficiência mental é óbvia, mas alguns possuem capacidade superior para diferentes habilidades como cálculo, montagem de quebra-cabeças e memória verbal, sendo muitas vezes denominados de “savants” ou, de forma mais infeliz, como “idiots savants” (Rapin, 1991).

Na década de 50, esses pacientes eram considerados como não passíveis de psicometria, mas “potencialmente inteligentes”. Na década de 70, a realidade da limitação cognitiva desses pacientes 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, existe um consenso de que os autistas apresentam variabilidade quanto aos níveis de inteligência, indo da deficiência mental profunda à inteligência superior (Rapin, 1991), sendo que cerca de 75%, ou até mais, possuem QI inferior a 70 (Gillberg, 1988; Lekman *et al.*, 1995; Sigman *et al.*, 1995; Simonoff & Rutter, 1996; Happé & Frith, 1996).

É importante ressaltar que a inteligência depende de diferentes habilidades relacionadas à atividade de diversos sistemas cerebrais (Rapin, 1991) e que “ilhas” de habilidades específicas não indicam inteligência superior, sendo mais sugestivas de que algumas áreas cerebrais tiveram suas funções preservadas (Gillberg, 1988). Smith & Bryson (1988) alertam ainda para o fato de que indivíduos com maior comprometimento intelectual não são necessariamente “mais autistas”.

As razões para o autismo geralmente estar acompanhado de retardamento mental ainda são desconhecidas, mas o mais provável é que o dano neurológico causador do autismo seja extenso o suficiente, na maioria dos indivíduos, para causar limitações em uma série de processos cognitivos (Sigman *et al.*, 1995). É oportuno destacar, entretanto, a possibilidade de ocorrer um viés na avaliação da capacidade intelectual de indivíduos autistas, pois eles muitas vezes 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).

O grau de comprometimento neurológico desses indivíduos deu origem a propostas de formação de subgrupos dentro do autismo. Assim, os pacientes com deficiência mental grave ou profunda foram ditos “de baixo funcionamento” e os que apresentam inteligência normal ou até mesmo superior, ditos “de alto funcionamento” (Rapin, 1991). Gillberg (1990), reconhecendo a continuidade clínica do autismo, introduziu o conceito de “espectro de distúrbios autísticos”. DeLong & Nohria (1994) sugeriram as denominações de autismo sintomático e autismo idiopático ou “puro” a partir da associação, ou não, com outros distúrbios neurológicos.

III - 2.4.2. Humor e afeto:

Muitos pais descrevem seus filhos como alegres, enquanto outros são visivelmente irritadiços, demonstram descontentamento crônico e podem chorar incessantemente. Alguns autistas, mais tardiamente na infância, parecem ter significativa labilidade emocional, chorando ou rindo sem estímulo externo aparente. Outros são bastante agressivos, podendo beliscar ou bater sem provocação. Outros, ainda, demonstram medo extremo e alto nível de ansiedade, geralmente relacionados a determinado tema ou situação (Rapin, 1991).

III - 2.4.3. Atenção, vigília e sono:

Praticamente todo indivíduo autista possui algum tipo de distúrbio da atenção. Muitos se distraem com facilidade, enquanto outros são hiperativos. Ocasionalmente podem experimentar distúrbios do sono, com períodos prolongados de hipersônia alternados com períodos de insônia (Rapin, 1991).

III - 2.4.4. Habilidades sensoriomotoras:

Alguns autistas têm boa coordenação motora, enquanto outros têm déficits motores variados. Marcha digitigrada é freqüente, bem como hipotonia. Outros sinais neurológicos comumente descritos são nistagmo, postura corporal anômala, espasticidade e persistência anormal dos reflexos primitivos (Rapin, 1991; Happé & Frith, 1996).

Pode haver resposta exacerbada a determinados estímulos, particularmente os auditivos, enquanto alguns são tão desatentos ao som que a possibilidade de deficiência auditiva é considerada com freqüência (Rapin, 1991). Segundo Gillberg (1993), a presença de deficiência auditiva parece ser comum em indivíduos com diagnóstico de autismo, ocorrendo em grau moderado a grave em pelo menos 20% dos casos. Ainda segundo esse autor, alterações oftalmológicas também podem ser detectadas, dentre essas a diminuição da acuidade visual e o estrabismo.

Uma anormalidade extrema descrita em algumas crianças autistas é a insensibilidade à dor (Rapin, 1991).

III - 2.4.5. Epilepsia:

A epilepsia é mais freqüente entre os autistas do que na população geral (Rapin, 1991; Lekman *et al.*, 1995; Simonoff & Rutter, 1996). Geralmente, as crises se iniciam na primeira infância, havendo um segundo pico de ocorrência na adolescência, mas podem começar em qualquer idade (Minschew, 1991). Dos indivíduos que desenvolvem crises convulsivas motoras generalizadas na adolescência, 12% sofrem deterioração neurológica evidenciada por diminuição das habilidades comunicativas, inércia e declínio intelectual e, uma vez instaladas, essas crises se mantêm em cerca de 25% a 35% dos indivíduos adultos (Minschew, 1991; Simonoff & Rutter, 1996).

Não há um tipo específico de crise epiléptica, podendo ocorrer de forma isolada ou combinada, como crises generalizadas, motoras focais, parciais complexas, ausência atípica ou outras (Rapin, 1991) As crises mais predominantes nesses pacientes parecem ser as motoras generalizadas, segundo Minschew (1991), ou os espasmos infantis, segundo Happé & Frith (1996).

III - 2.4.6. Outros:

Em geral, os autistas têm aspecto físico normal (Gillberg, 1988; Happé & Frith, 1996) (figura 2), apesar de alguns estudos demonstrarem maior incidência de sinais dismórficos secundários, entre eles a macrocefalia, o hipertelorismo e o sinofrismo (Bailey *et al.*, 1995).



Figura 2: V.B., nove anos, sem dismorfismos crânio-faciais

Arrieta *et al.* (1990, 1993) e Arrieta (1991) analisaram os dermatóglifos de autistas no país basco, comparando-os com um grupo controle que tinha a mesma origem étnica, e verificaram que os autistas apresentavam frequência maior de presilhas radiais e menor de verticilos dicêntricos, bem como contagem total baixa de cristas dérmicas digitais, sem diferença significativa entre os sexos. Entre as mulheres autistas, entretanto, havia frequência menor de presilhas radiais palmares na região hipotenar, bem como diminuição do valor do ângulo atd, quando comparado ao grupo controle do mesmo sexo. No sexo masculino, a contagem de cristas interdigitais a-b foi significativamente mais baixa. Além disso, autistas de ambos os sexos também apresentaram maior frequência de pregas palmares anormais, assim como hipoplasia e dissociação de cristas dérmicas. Wolman *et al.*

(1990), por sua vez, não confirmaram esses achados, sugerindo que a análise dermatoglífica não é útil na investigação clínica do autismo.

Ainda quanto à análise dermatoglífica, Arrieta *et al.* (1990, 1993) não verificaram diferenças significativas entre autistas destros, canhotos ou ambidestros. Com relação ao uso preferencial de uma das mãos, há diversos relatos de autistas canhotos ou ambidestros (Hermle & Oepen, 1987; Gillberg *et al.*, 1988; Hashimoto *et al.*, 1989, 1992; Kleinman *et al.*, 1992; Chiron *et al.*, 1995). O significado desse achado ainda é incerto e, aparentemente, a frequência de sinistros e ambidestros entre os autistas é significativamente maior em relação a indivíduos normais, mas não quando comparados a deficientes mentais (Happé & Frith, 1996).

Hermle & Oepen (1987) discutem a existência de distúrbios no processo de determinação da lateralidade hemisférica cerebral no autismo, que estaria associada a alterações da cognição, do relacionamento social e emocional, e da definição do uso preferencial de uma das mãos. Sendo assim, e ao contrário do que é normalmente esperado, no autismo o hemisfério cerebral direito estaria implicado nos processos de linguagem, analíticos e simbólicos, enquanto o hemisfério esquerdo estaria relacionado com os processos de percepção visuoespacial e de estímulos musicais (Chiron *et al.*, 1995). As observações de Hermle & Oepen (1987) foram apoiadas pelos estudos de SPECT realizados por Chiron *et al.* (1995), a serem discutidos oportunamente.

III - 3. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DO AUTISMO

Desde as descrições originais desse distúrbio, na década de 40, muitas descobertas foram feitas, especialmente nos últimos 15 anos, as quais tiveram importantes implicações nos métodos utilizados para o diagnóstico clínico do autismo, refletindo em modificações nas sucessivas edições, tanto do DSM quanto do CID (LeCouter *et al.*, 1989).

Dessa maneira, os critérios baseados em comportamentos bizarros 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, uma entidade clínica supostamente distinta, que possui curso e prognóstico diferentes do autismo. Além disso, em psiquiatria e psicologia existe, de um modo geral, a necessidade de padronizar instrumentos diagnósticos que permitam a comparação dos sintomas entre os pacientes e também entre os examinadores (LeCouter *et al.*, 1989).

Diversos instrumentos e métodos diagnósticos para o autismo se originaram dessas pesquisas, os quais podem ser classificados em três grupos principais: os baseados em questionários, os baseados em entrevistas, e os dependentes da observação clínica, havendo vantagens e desvantagens na utilização de cada método em particular (LeCouter *et al.*, 1989). Vostanis *et al.* (1994) revisaram vários desses instrumentos diagnósticos, os quais se encontram listados na tabela 1.

Tabela 1: Relação de instrumentos e critérios diagnósticos para os distúrbios abrangentes do desenvolvimento.

Instrumento	sigla	método
<i>The Checklist for Autism in Toddlers</i>	CHAT	e/o
<i>Infant Behavioural Summarized Evaluation</i>	IBSE	o
<i>Questionnaire Concerning Early Symptoms of Autism</i>	-	q
<i>Screening questionnaire for the detection of Asperger syndrome</i>	-	q
<i>Childhood Autism Rating Scale</i>	CARS	o
<i>Autism Behaviour Checklist</i>	ABC	e/o
<i>Behaviour Observation Scale</i>	BOS	o
<i>Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale</i>	-	o
<i>Rimland's Diagnostic Checklist for Behaviour-disturbed children (E2)</i>	E2	q
<i>Checklist for Autistic Children</i>	CLAC	q
<i>Behaviour Rating Instrument for Autistic and Atypical Children</i>	BIAAC	o
<i>Test-battery</i>	-	o
<i>Infant Items Passed</i>	IIP	o
<i>Autism Diagnostic Interview</i>	ADI	e
<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i>	ADI-R	e
<i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>	ADOS	o
<i>Psycho-educational profile ^a</i>	PEP	o
<i>Autism Description Checklist</i>	ADC	e
<i>Medical Research Council's Handicaps, Behaviour and Skills ^a</i>	HBS	e
<i>Autistic Symptom Inventory Educational Profile</i>	ASIEP	n.r.
<i>Evaluation and Prescription for Excepcional Children ^a</i>	EPEC	n.r.
<i>Interview for Childhood Disorders and Schizophrenia</i>	ICDS	e
<i>The autistic-continuum: an assessment and intervention schedule</i>	-	o
<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>	CID ^b	e/o
<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>	DSM	e

Notas: o = observação; q = questionário; e = entrevista; n.r. = não referido

^a não específicos para autistas;

^b sigla em português (original em inglês ICD).

Vostanis *et al.* (1994) referiram que, apesar das alterações associadas ao autismo se instalarem antes dos 36 meses de idade, muitas vezes o diagnóstico não é feito senão tardiamente na infância. Esses autores verificaram que, embora os pais comecem a suspeitar que há algo errado com seus filhos por volta dos 17 meses de idade, a época média de confirmação do diagnóstico do autismo, em uma primeira avaliação clínica, corresponde aos 44 meses em 42% dos casos, e aos 82 meses (seis a oito anos de idade) naqueles pacientes que necessitam de mais de uma consulta profissional. As queixas referidas pelos pais, segundo esses mesmos autores, são quase sempre de deficiência na comunicação, nos relacionamentos sociais e na realização de jogos imaginativos. Entre as principais queixas, 43% dos pais acham que seus filhos “não escutam bem”, 26% mencionam que demoraram para sentar ou andar e 5% queixam-se de comportamento ritualístico. Segundo Happé & Frith (1996), os primeiros sintomas do autismo, perceptíveis por volta dos 18 meses de idade são a falta de interesse em brincar, não querer receber atenção e falha na socialização, além de algumas alterações cognitivas diagnosticáveis nessa idade.

A introdução precoce de terapias de estímulo, que tem se mostrado eficaz, bem como a redução da ansiedade dos pais associada ao fornecimento de orientações sobre como lidar com seus filhos, são razões que justificam o diagnóstico precoce do autismo (Vostanis *et al.*, 1994).

Além disso, Brown *et al.* (1986) alertaram para o fato de que, muitas vezes, o comportamento dos autistas se modifica ao longo dos anos. Dessa forma, muitos indivíduos descritos como hiperativos na infância, tornam-se mais calmos na adolescência, ou, por outro lado, podem exibir melhor socialização ou comunicação. Dessa forma, os autores consideraram que o emprego o mais precoce possível de critérios diagnósticos em casos de

autismo permite uma melhor caracterização do quadro. Nesse sentido, surgiu a denominação de “autismo, estado residual” para os casos que apresentavam uma quantidade maior de manifestações clínicas quando mais jovens, termo que foi utilizado por poucos autores e que possui validade nosológica questionável.

Considerando ainda a idade do diagnóstico, Happé & Frith (1996) afirmaram que também o diagnóstico do autismo no adulto é difícil, pois muitas vezes a presença de alterações na ação, fala e estrutura de pensamento podem sugerir esquizofrenia aos profissionais menos avisados. Por esse motivo, esses autores afirmaram que a investigação clínica do autismo, no adulto, deve considerar informações da vida e do desenvolvimento precoce do indivíduo.

Em 128 das publicações consultadas para esta dissertação e que tinham como tema diferentes aspectos do autismo, sendo realizadas em amostras de indivíduos autistas, alguns dos instrumentos relacionados na tabela 1 foram predominantes. Dessa forma, em 62,5% dos trabalhos foi aplicado apenas um instrumento diagnóstico, em 24,2% foram utilizados dois ou mais, e em 13,2% não houve citação sobre quais os instrumentos utilizados pelo(s) autor(es) para a caracterização de suas amostras (gráfico 1). Nos estudos em que os instrumentos diagnósticos foram mencionados, os mais utilizados foram os do DSM, referido em 90 deles, seguido do ADI/ADI-R, ABC e CID, citados em 16, 10 e 9 trabalhos, respectivamente (gráfico 2).

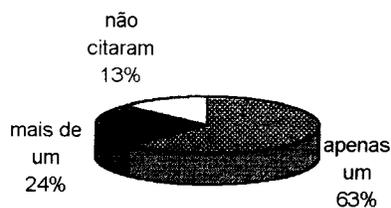


Gráfico 1: Distribuição do número de instrumentos diagnósticos utilizados em 128 publicações sobre o autismo.

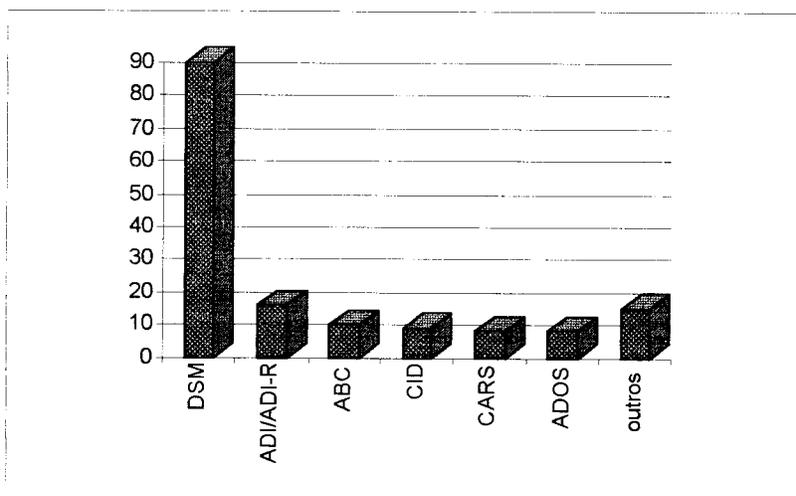


Gráfico 2: Número de citações de cada instrumento em 128 publicações sobre o autismo.

Nota 1: o valor cumulativo ultrapassa 128 pois 31 estudos utilizaram dois ou mais instrumentos diagnósticos.

Nota 2: “outros” inclui critérios de Kanner, critérios de Rutter, E2, ADC e HBS.

Tendo em vista os instrumentos diagnósticos que prevaleceram na literatura, segue-se breve explicação dos mais citados.

III - 3.1. Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais (DSM)

O DSM é publicado pela APA e fornece normas para diagnóstico e conduta médica frente a distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Atualmente encontra-se em sua quarta versão (DSM-IV) (APA, 1994), mas as versões anteriores, o DSM-III, de 1980, e o DSM-III-R, de 1987, foram amplamente utilizadas pela maioria dos autores referidos no decorrer desta dissertação. O DSM-II, de 1968, diferia dessas três últimas versões pois considerava o autismo como uma forma de esquizofrenia infantil, não associada a alterações orgânicas. Foi a partir do DSM-III que surgiu o conceito de distúrbios abrangentes do desenvolvimento (Brown *et al.*, 1986).

Segundo o DSM-IV, as características essenciais do autismo são anormalidade grave no desenvolvimento da interação social e da comunicação, além de repertório marcadamente restrito de atividades e interesses. São considerados sinônimos dessa condição as designações de autismo infantil precoce, autismo infantil ou autismo de Kanner.

O DSM-IV se diferencia do DSM-III-R pela obrigatoriedade do preenchimento de pelo menos seis dos doze critérios listados, sendo necessárias a presença de dois critérios relativos à interação social e de pelo menos um de cada uma das outras áreas analisadas. Quando, ao se utilizar o DSM-IV, menos de seis critérios ou apenas um dos itens de interação social forem preenchidos, se estabelece o diagnóstico de distúrbio abrangente do desenvolvimento não especificado de outra maneira. No DSM-III-R eram necessários pelo menos oito dos dezesseis itens. Os critérios listados em ambos encontram-se nos anexos 1 e 2.

III - 3.2. *Autism Diagnostic Interview (ADI E ADI-R)*

O ADI (LeCouter *et al.*, 1989) é um método baseado em entrevista(s) feita(s) por um clínico a um dos pais ou responsáveis pelo indivíduo em avaliação, compreendendo aspectos do desenvolvimento e do comportamento, tanto atual como da vida pregressa, sendo aplicável a partir dos cinco anos de idade. A entrevista em questão foi inicialmente descrita por Folstein & Rutter (1977) e procura se manter fiel aos sintomas descritos no CID-10, centralizando-se principalmente em três áreas:

- a) interação social, incluindo atitude de cumprimento, emoções compartilhadas, oferecimento e busca de conforto afetivo, bem como desenvolvimento de amizades;
- b) comunicação e linguagem, incluindo seu uso social, intercâmbio em conversas, uso de linguagem idiossincrática e pronúncia;
- c) comportamentos repetitivos, restritos e estereotipados, como preocupações ou interesses sensoriais incomuns, fixação anormal a objetos e ritualismo.

Além dessas áreas, a entrevista busca investigar outros comportamentos que, apesar de menos cruciais para o diagnóstico, ocorrem com frequência em distúrbios abrangentes do desenvolvimento e podem ser importantes para o tratamento do indivíduo. São exemplos desse item as questões referentes à auto e à heteroagressividade e à hiperatividade (LeCouter *et al.*, 1989).

O ADI utiliza um sistema de pontuação para quantificar os comportamentos observados. Dessa maneira, pontuação 0 significa que o item em questão está ausente ou é vago, duvidoso ou incerto. O código 1 é utilizado quando fica claro que o indivíduo exibe o comportamento especificado pelo item, porém de forma não tão grave, frequente ou

marcante; nesses casos, utiliza-se pontuação 2 ou 3, de acordo com a intensidade dessas características. Em alguns poucos itens é possível utilizar o código 7, que significa que existem alterações na área descrita por esse item, porém não do tipo especificado pelas instruções. Além disso, um critério essencial é o de que as alterações de desenvolvimento devem ser evidentes antes dos 36 meses de idade (LeCouter *et al.*, 1989).

O ADI foi revisado e modificado em uma versão posterior, o *Autism Diagnostic Interview Revised* (ADI-R) (Lord *et al.*, 1994). Utiliza o mesmo sistema de códigos da versão anterior, do qual se diferencia pela inclusão de questões abertas e de alguns itens (como o uso do corpo de outra pessoa para comunicação, mostrando ou direcionando a atenção, e interesse e resposta a outras crianças) e eliminação de outros, considerados redundantes, limitados ou aplicáveis apenas a uma minoria dos pacientes (como questões referentes ao senso de humor, pica, divisão de atividades e compreensão de regras e instruções).

As listas dos itens utilizados no ADI e ADI-R encontram-se nos anexos 3 e 4.

III- 3.3. Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID)

A Organização Mundial da Saúde, em sua última publicação do CID (OMS, 1994) agrupa sob a denominação de distúrbios abrangentes do desenvolvimento, o autismo infantil, o autismo atípico, a síndrome de Rett, a síndrome de Heller, a síndrome de Asperger e os distúrbios hiperativos associados a deficiência mental e movimentos estereotipados.

O autismo infantil, segundo a OMS, é caracterizado pela presença, antes dos três anos de idade, de alterações em três áreas: interação social, comunicação e comportamento restrito, estereotipado e repetitivo. Além dessas características diagnósticas, uma variedade de outros problemas não específicos são comuns, como fobias, distúrbios alimentares ou do sono, *temper tantrums* (crises de birra) e(ou) autoagressividade. São incluídas na sinonímia as denominações de psicose infantil e síndrome de Kanner.

O autismo atípico, por outro lado, é definido como um distúrbio do desenvolvimento que se diferencia do autismo típico, tanto pela idade de início, quanto pela falha no preenchimento pleno dos critérios diagnósticos nas três áreas acometidas. Essa subcategoria deve ser usada quando há comprometimento do desenvolvimento iniciado após os três anos de idade, sem anomalias em uma ou duas das três áreas necessárias para o diagnóstico do autismo (interação social, comunicação e comportamento), independente de alterações em outra(s) área(s). O autismo atípico se manifesta, mais frequentemente, em indivíduos com deficiência mental profunda e em indivíduos com um distúrbio específico e grave do desenvolvimento da linguagem receptiva.

São também incluídas nessa categoria a psicose infantil atípica e os casos de deficiência mental com características autísticas

III - 3.4. Considerações adicionais

A utilização de métodos diferentes pode resultar em conclusões diferentes e, muitas vezes, divergentes. Um exemplo disso é o estudo de Hagerman (1986b) em uma população

composta por 50 indivíduos com a síndrome do cromossomo X frágil. Esses autores pesquisaram comportamento autista por meio de três instrumentos diferentes. Segundo os critérios do DSM-III, 16% da amostra foram definidos como autistas (ou 30%, ao utilizarem o conceito de “estado residual”), enquanto 31% receberam o diagnóstico de autismo pelos critérios do ABC. Nenhum desses pacientes, contudo, tinha autismo pelos critérios do E2.

Waterhouse *et al.* (1993) compararam os critérios do DSM-III-R aos do CID-10 e verificaram que, enquanto o primeiro se baseia no comportamento observável, o segundo se fundamenta em uma mistura de fatores etiológicos, curso e comportamento. Diante disso, os autores referiram sua preferência em utilizar o DSM por três razões. A primeira seria pelo fato de que o autismo é uma entidade de manifestações comportamentais e, portanto, seu diagnóstico seria melhor realizado pela observação das mesmas, independente de serem resultado de síndrome do cromossomo X frágil, esclerose tuberosa ou outras etiologias. Em segundo lugar, Waterhouse *et al.* (1993) consideraram que a inclusão de dados referentes a evolução clínica do distúrbio poderia dificultar o estabelecimento do diagnóstico, pois o indivíduo estaria sendo avaliado em um determinado momento da sua vida e em um período de tempo muitas vezes limitado. E, finalmente, os autores acreditam que classificações baseadas em observações comportamentais produzem dados mais adequados para correlacionar o comportamento a determinadas causas biológicas.

III - 4. SÍNDROME DE ASPERGER

III - 4.1. Histórico e aspectos clínicos

Em 1944, apenas um ano após a descrição do autismo por Leo Kanner, Hans Asperger, pediatra vienense, descreveu uma condição que denominou “psicopatia autística”, caracterizada por problemas na interação social e nas habilidades motoras, em um contexto no qual as habilidades comunicativas e o quadro cognitivo geral se mostravam relativamente intactos (Wing, 1981; Szatmari *et al.*, 1995; Volkmar *et al.*, 1996).

Seus primeiros pacientes, 34 no total, todos do sexo masculino, exibiam interesses restritos, como, por exemplo, conhecer todos os horários de chegada e saída de trens e ônibus de Viena. Ele verificou, também, que existiam traços semelhantes em outros membros da família, especialmente entre os genitores do sexo masculino (Volkmar *et al.*, 1996), fato que lhe sugeriu tratar-se de entidade geneticamente transmitida (Wing, 1981).

Diferente de Kanner (1943), Asperger não listou critérios essenciais para o diagnóstico a partir da análise de seus pacientes e, entre os diversos comportamentos relatados, não incluiu tendência para incoordenação ou distúrbios motores grosseiros (Eisenmajer *et al.*, 1996), considerando que esses indivíduos demonstravam sinais de inteligência acima da média (Szatmari *et al.*, 1995) e que preservavam as capacidades de originalidade e criatividade (Bowman, 1988).

Até a década de 80, o trabalho de Asperger recebeu pouca atenção na literatura de língua inglesa. Foi a partir da revisão feita por Lorna Wing, em 1981, que o quadro clínico

se tornou mais difundido e recebeu modificações, como a inclusão de atraso na fala e habilidades especiais, além da descrição em pacientes do sexo feminino. Além disso, essa autora notou algumas diferenças em relação ao autismo clássico, como a relativa preservação da linguagem e das habilidades cognitivas, bem como início aparentemente mais tardio, fatos que interpretou como variações clínicas que poderiam ser explicadas pela diferença na gravidade da doença. Essa autora foi também responsável pela introdução do termo síndrome de Asperger (SA), em substituição ao de “psicopatia autística”.

Em sua descrição original, Asperger verificou que os indivíduos acometidos geralmente começaram a falar na época esperada, enquanto a aquisição da marcha era atrasada em alguns casos. O uso correto da estrutura gramatical era adquirido, cedo ou tarde, mas havia dificuldade em se utilizar corretamente os pronomes pessoais, com freqüente substituição da primeira pessoa pela segunda ou terceira. Além disso, o conteúdo da fala tendia a ser pedante e geralmente consistia em longas discussões sobre um determinado assunto de interesse exclusivo do paciente. Algumas vezes ocorria a repetição de determinada frase seguidamente, de modo estereotipado, e a criança, ou mesmo o adulto, chegava a inventar palavras.

A comunicação não verbal também estava comprometida, sendo que os pacientes demonstravam dificuldade na compreensão e uso reduzido da expressão facial, da entonação vocal (que tendia à monotonia) e dos gestos.

Para Asperger, a característica mais marcante dessa condição era o comprometimento na interação social, sendo que o problema não estava no desejo de interagir, mas sim na falta de habilidade em compreender e utilizar as regras que regulam o comportamento social. Essas regras, de modo geral complexas, podem não ser escritas ou

estabelecidas e costumam mudar constantemente, afetando fala, gestos, posturas, movimentos, contato visual, escolha do vestuário, aproximação com outras pessoas e muitos outros aspectos do comportamento humano. Indivíduos com SA têm grande dificuldade em acompanhar as mudanças da moda, ou quando o fazem, é sem sucesso. Além disso, não possuem o conhecimento intuitivo de adequar suas respostas a pessoas de diferentes personalidades.

Um exemplo particular desse item é a dificuldade de relacionamento com pessoas do sexo oposto. Wing (1981) descreveu um adulto jovem com SA que tinha a percepção de que muitos dos seus contemporâneos namoravam, casavam e tinham filhos. Ele queria ser “normal” nesse aspecto, porém não sabia como indicar seu interesse e atração por uma parceira de um modo socialmente aceitável. Dessa maneira, perguntava a outras pessoas sobre “regras para abordar garotas” ou tentava achá-las em livros secretos. Em momentos de maior impulso sexual era capaz de tocar ou beijar uma pessoa estranha, às vezes muito mais nova ou mais velha, o que muitas vezes lhe trouxe complicações com a polícia.

Asperger notou também que seus pacientes demonstravam atividades repetitivas e resistência a mudanças. Muitos tinham memória remota excelente e se tornavam interessados em um ou mais assuntos como astronomia, geologia, animais pré-históricos, genealogia da realeza européia ou outros, sendo indiferentes a maioria dos outros temas. Curiosa é a descrição de Gillberg *et al.* (1992) de um menino acometido pela SA e que tinha habilidade espantosa em matemática e não tolerava mudanças em sua rotina mas, se elas pudessem ser explicadas na forma de solução de um problema matemático, relutantemente concordava em aceitá-las.

Asperger observou em alguns de seus pacientes que a combinação de déficits de interação social e de comunicação geralmente lhes rendia o título de “excêntricos”. Quando crianças, com frequência eram maltratados, o que gerava ansiedade e medo. Fora isso, a combinação de inteligência normal (ou mesmo superior) e grande habilidade na memória lhes garantia bom desempenho escolar.

Quanto aos aspectos físicos, Wing (1981) referiu que não se notam alterações somáticas, sendo o aspecto geral quase sempre normal na infância. Por outro lado, na adolescência e na vida adulta os indivíduos com SA podem desenvolver alterações da marcha, postura e expressão facial, o que causaria um aspecto geral bizarro.

A evolução social dos indivíduos com SA parece ser relativamente boa, pois muitos são capazes de utilizar suas habilidades para garantir sua subsistência. O prognóstico, entretanto, pode ser prejudicado pela superposição de distúrbios psiquiátricos, geralmente de instalação na adolescência ou no início da idade adulta. São frequentes os relatos de comportamentos incomuns, ansiedade, depressão (podendo resultar em suicídio), psicoses com quadros ilusórios ou alucinatorios, ou mesmo esquizofrenia (Wing, 1981).

Ainda segundo Wing (1981), o diagnóstico diferencial da SA se torna particularmente difícil nos pacientes que apresentam poucas manifestações ou comportamento limítrofe, sendo muitas vezes considerados como de uma “normalidade excêntrica”. Dessa maneira, muitas das características vistas na SA estão presentes de diferentes formas na população geral. As pessoas têm diferentes habilidades motoras e estratégias de realizar a interação social. Muitos adultos tidos como normais são capazes de defender suas idéias e objetivos com entusiasmo exagerado, ou de colecionar objetos como selos, rótulos de garrafas ou miniaturas de trens, os quais são passatempos socialmente

aceitáveis. Vários adultos normais possuem memória remota notável, outros são pedantes ao falar. É possível que certas pessoas sejam classificadas como acometidas pela SA por estarem no extremo do *continuum* normal. Em outras, contudo, um aspecto particular de sua personalidade pode ser tão marcante a ponto de limitar todo o processo de adaptação social como indivíduo, porém não chegando a permitir o diagnóstico da SA.

Não há estudos epidemiológicos em larga escala sobre a SA, mas alguns autores estimaram sua frequência em diferentes populações (tabela 2), bem como a razão de sexo (tabela 3). Seguindo seus critérios, Gillberg & Gillberg (1989) verificaram que a sua incidência pode assumir diferentes valores, conforme a associação, ou não, com a deficiência mental, variando de 0,4 casos para cada 10.000 adolescentes com deficiência mental a até 26 casos para 10.000 crianças sem deficiência mental. Comparando seus achados com trabalhos anteriores, esses autores sugeriram que, na população geral, a SA está raramente associada à deficiência mental, enquanto em pacientes institucionalizados essa associação pode ser mais frequente, tendo referido que a deficiência mental, quando associada à SA, nunca é grave, ocorrendo sempre em grau leve. Scragg & Shah (1994), partindo do pressuposto de que a SA está frequentemente associada a comportamento agressivo, encontraram frequência de 1,5% de pacientes que preenchiam os critérios propostos por Gillberg & Gillberg (1989) para a SA, entre os internos de um hospital de segurança máxima na Inglaterra.

Tabela 2: Estimativa da frequência da SA em diferentes populações.

Estimativa	população estudada	autor(es)
0,4/10.000	adolescentes com deficiência mental	Gillberg & Gillberg (1989)
0,6/10.000	crianças menores de 15 anos de idade com deficiência física ou mental	Wing & Gould (1979)
1/10.000	indivíduos menores de 18 anos na região de Gotemburgo, Suécia	Gillberg (1989)
8/10.000	indivíduos entre 7 e 18 anos de idade	Gillberg & Gillberg (1989)
10-11/10.000	indivíduos entre 7 e 16 anos de idade sem deficiência mental	Holmström (1985)
26/10.000	crianças menores de 7 anos sem deficiência mental	Gillberg & Gillberg (1989)
36/10.000	1401 escolares sem deficiência mental	Ehlers & Gillberg (1993)
55/10.000	população geral	Ehlers & Gillberg (1993)
1,5%	392 homens internados em um hospital psiquiátrico de segurança máxima	Scragg & Shah (1994)

Tabela 3: Distribuição da razão de sexo em indivíduos com SA.

razão de sexo (M:F)	autor(es)
1:0	Asperger (1944)
4:1	Ehlers & Gillberg (1993)
4,6:1	Szatmari <i>et al.</i> (1989)
5:1	Ghaziuddin <i>et al.</i> (1995)
8:1	OMS (1994)
9:1	Wolff & Barlow (1979)
10:1	Gillberg (1989)

Chama a atenção a grande diferença nas incidências encontradas por esses autores. Existiriam pelo menos duas possíveis explicações para esse fato. A primeira residiria na desigualdade de metodologias aplicadas, incluindo a utilização de critérios diagnósticos diferentes. A outra seria um reflexo do tipo de população estudada. Pelo exposto, fica evidente a menor associação da SA com a deficiência mental, pois na presença dessa última a SA se torna rara, com prevalências em torno de 0,4 a 0,6/10.000, enquanto em indivíduos classificados como sem deficiência mental, esse valor varia de 8 a 36/10.000.

Quanto à distribuição entre os sexos, os estudos mencionados mostraram o predomínio do acometimento no sexo masculino, com valores que iam do mínimo de 4:1, até 10:1. Considerando-se que a estimativa mais aceita para a razão de sexo no autismo típico é de quatro homens afetados para cada mulher, pode-se concluir que, à semelhança do autismo, a SA também é mais comum em indivíduos do sexo masculino.

III - 4.2. Definição e critérios diagnósticos

Na ausência de padronização ou de definição única, a designação de SA tem sido empregada em diferentes situações, como sinonímia de autismo atípico ou residual (Eisenmajer *et al.*, 1996), “autismo de bom prognóstico”, “autismo de alto funcionamento”, ou ainda para adultos com autismo, para pacientes com outras formas de distúrbio abrangente do desenvolvimento ou mesmo como uma entidade independente do autismo (Volkmar *et al.*, 1996). Não faltam ainda as definições sugestivas de desordem psiquiátrica, como o próprio título da descrição original de Asperger, “psicopatia autística”, além de

outros nomes ocasionalmente vistos na literatura, como esquizofrenia atípica ou limitrofe, esquizotipia, personalidade esquizóide e esquizofrenia pseudoneurótica (Szatmari *et al.*, 1989).

A SA é definida atualmente com base na associação de déficits de interação social, padrões restritos de interesses e comportamento semelhantes aos vistos no autismo, porém sem atraso clinicamente significativo na aquisição da linguagem ou das habilidades cognitivas, havendo algumas pequenas diferenças nas principais características relacionadas por diferentes autores (tabela 4, anexos 5 a 7). Asperger, por exemplo, considerava que os pacientes enquadrados na entidade por ele descrita possuíam inteligência normal ou superior e não manifestavam atraso de fala, critérios posteriormente descritos no CID-10. Por outro lado, Gillberg & Gillberg (1989) consideraram que não é necessário definir o nível intelectual do indivíduo, podendo ser incluídos casos associados a deficiência mental leve, mas incluíram o atraso de fala entre os critérios obrigatórios. Segundo a maioria dos autores, déficits motores e desajeitamento não são características clínicas essenciais e nenhum dos trabalhos define idade de início dos sintomas.

Tabela 4: Comparação entre os sinais clínicos utilizados para o diagnóstico da SA (modificado de Ghaziuddin *et al.*, 1992).

	Asperger (1944) *	Wing (1981)	Gillberg & Gillberg (1989)	CID-10 (OMS, 1994)	DSM-IV (APA, 1994)
sexo	apenas M	M/F	M/F	M/F	M/F
atraso na fala	-	+/-	+	-	-
déficit cognitivo	-	+/-	+	-	-
atraso motor	não citado	+/-	não citado	não citado	não citado
desajeitamento motor	+	+	+	+/-	não citado
estereotípias	+	+	+	+	+
prejuízo na interação social	+	+	+ (grave)	+	+ (acentuado)
interesses restritos	+	+	+	+	+

Nota: M (masculino); F (feminino); + (presente); - (ausente); +/- (presente ou ausente).

* originalmente não definiu critérios diagnósticos em seu trabalho.

Nenhum dos autores que se preocuparam em estabelecer critérios diagnósticos para a SA foram categóricos em defini-la como entidade distinta do autismo, embora o DSM-IV mencione que o distúrbio não deve preencher os critérios para outro distúrbio abrangente do desenvolvimento. O próprio CID-10 admite que “parece altamente provável que pelo menos alguns casos representem variedades leves do autismo, mas é incerto se é assim para todos”. Ghaziuddin *et al.* (1992b), citando Wing (1981), sugere que a SA faz parte de um *continuum* autista e considera que toda essa variedade de critérios para a SA mais atrapalha do que ajuda, uma vez que a falta de consenso dificulta a interpretação de pesquisas realizadas em diferentes centros.

III - 4.3. Semelhanças e diferenças entre a SA e o autismo

Além das diferenças nos instrumentos utilizados para o diagnóstico da SA, é oportuno ressaltar a controvérsia na literatura médica quanto a SA ser ou não uma entidade diferente do autismo (Wing, 1981; Bowman, 1988; Gillberg, 1989; Gillberg & Gillberg, 1989; Ghaziuddin *et al.*, 1992, 1995; DeLong & Nohria, 1994; Szatmari *et al.*, 1995; Eisenmajer *et al.*, 1996). Como mencionado anteriormente, Asperger, levando em conta a idade de início, o atraso de fala, o quadro clínico e a evolução, considerou a entidade por ele descrita como distinta do autismo (Asperger, 1979).

Sob o título de “o caso para uma conexão” (com o autismo), Bowman (1988) descreveu uma família com quatro irmãos e o pai acometidos pela SA. Os cinco afetados, todos do sexo masculino, tinham dificuldade de interação social, interesses restritos, e três dos filhos apresentavam relacionamento quase exclusivo com a mãe, movimentos estereotipados de mãos, distúrbios emocionais e atraso de fala. Apesar de terem inteligência normal, mostravam alterações no perfil cognitivo e psicolinguístico, cujas características eram fortemente sugestivas de autismo. Além de inferir a participação de fatores genéticos devido a recorrência familiar, Bowman (1988) sugeriu que essa família poderia ser a demonstração de que a SA corresponderia a uma forma mais branda de autismo.

Gillberg (1989) referiu que, do ponto de vista familiar, as síndromes descritas por Asperger e Kanner parecem diferir porque, na primeira, freqüentemente se notam distúrbios semelhantes nos pais, porém de intensidade mais leve, sendo os mesmos bem menos comuns nas mães.

Em estudos comparativos entre crianças autistas e crianças com SA, Szatmari *et al.* (1995) e Eisenmajer *et al.* (1996) encontraram algumas diferenças entre os dois grupos, principalmente relacionadas à intensidade das manifestações. Esses autores verificaram que autistas apresentavam maior falha na procura por socialização, reciprocidade social, afetividade e atitudes de cumprimento, bem como demonstravam menor excitação quando interessados em determinado(s) objeto(s). Não foram observadas diferenças significativas com relação à comunicação verbal e poucas foram as diferenças no tocante aos padrões restritos de atividades e interesses, tendo os autistas uma tendência um pouco maior a apresentar compulsão e resistência a mudanças. Além disso, no que concerne ao desenvolvimento neuromotor e habilidade cognitivas não verbais, os dois grupos obtiveram resultados semelhantes. Eisenmajer *et al.* (1996) notaram também que os indivíduos com SA pareciam desenvolver melhor contato visual do que autistas da mesma idade, além de terem maior habilidade na realização de jogos com outras pessoas quando se tornavam mais velhos.

Outras observações de Eisenmajer *et al.* (1996) foram a menor incidência de atraso na linguagem verbal entre as crianças com SA (43,1%) do que entre os 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.

Considerando que o autismo é um distúrbio clinicamente heterogêneo, associado na maioria dos casos à deficiência mental, a qual pode ser um fator dificultador na realização de pesquisas, Szatmari *et al.* (1989) sugeriram que se comparasse indivíduos com SA apenas a autistas considerados de alto funcionamento ou sem deficiência mental, ao passo que

Ghaziuddin *et al.* (1995) propuseram, ainda, que tal comparação fosse realizada em indivíduos pareados por QI. Segundo esses autores, tal metodologia seria mais adequada para identificar diferenças que permitissem uma definição quanto a SA ser ou não um distúrbio distinto do autismo.

Szatmari *et al.* (1989) compararam autistas de alto funcionamento a indivíduos com SA e concluíram não haver diferenças qualitativas entre os dois grupos. Observaram apenas pequenas diferenças clínicas relativas ao ajustamento social, comunicação e atividades restritas, que possivelmente refletiam mais o grau de comprometimento do distúrbio do que a expressão de entidades distintas.

Manjiviona & Prior (1995) também compararam pacientes com SA a autistas de alto funcionamento e não encontraram diferenças relativas a coordenação motora, aspectos neuropsicológicos ou de desenvolvimento neurológico, sugerindo que a SA deveria ser melhor conceituada como parte do espectro autista, e não como uma outra entidade diagnóstica.

Por outro lado, Ghaziuddin *et al.* (1995) compararam testes de manchas de tinta de Rorschach (nos quais os pacientes interpretam figuras ou imagens a partir de manchas de tinta em folhas de papel) realizados por pacientes com SA e por autistas de alto funcionamento, utilizando os critérios do CID-10 e dos DSM-III-R e DSM-IV para diferenciá-los. Esses autores observaram que os pacientes com SA apresentavam maior tendência a ter níveis de pensamento mais desorganizado e comportamento mais introspectivo.

Gillberg (1989) avaliou 23 crianças com diagnóstico de SA e comparou as características clínicas com autistas “típicos”. Entre as alterações que diferiram

estatisticamente entre os dois grupos, chamou sua atenção a maior agregação de distúrbios correlatos nas famílias dos pacientes com SA do que nos autistas. Um dos pacientes com SA e inteligência superior, cuja mãe demonstrava sinais do mesmo distúrbio, tinha um irmão mais velho com autismo “clássico” e retardamento mental, possivelmente em decorrência de infecção pré-natal por rubéola, e o irmão do meio apresentava sinais da SA. Em outro caso, a mãe de um paciente com SA tinha um tio com suspeita de mutismo seletivo, sendo esse também o diagnóstico da irmã de uma outra paciente com SA, as quais possuíam ainda uma tia materna com autismo. A primeira família poderia ser sugestiva de que, em alguns casos da SA, devem haver fatores genéticos comuns que predisponham também ao autismo, os quais poderiam ser modificados por outros fatores (ambientais).

Finalizando, Gillberg (1989) concluiu que existem e não existem diferenças entre o autismo “clássico” e a SA. Existem, no sentido de que os pacientes com SA não demonstram ser tão gravemente acometidos pelo quadro descrito por Kanner, e não existem, no sentido de que não parece haver diferenças nos fatores neurobiológicos implicados na etiologia de ambas as entidades. Nas palavras desse autor, que sugere ser a SA uma variante “menos grave” do autismo, 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 SA exista como entidade distinta do autismo, ou que o diagnóstico de SA invalide o de autismo.

III - 5. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DO AUTISMO

O autismo deve ser considerado como diagnóstico diferencial diante de condições que determinem alterações de linguagem, atividades e desenvolvimento social (Simonoff & Rutter, 1996). Em lactentes e crianças menores deve ser dada especial atenção ao diagnóstico diferencial com deficiência auditiva, deficiência mental e distúrbios do desenvolvimento da linguagem (Rapin, 1991; Wolff, 1991), além da síndrome de Rett (Wolff, 1991; Schwartzman, 1991; Simonoff & Rutter, 1996). Em crianças com mais de dois anos e até a adolescência, deve-se considerar as possibilidades de mutismo seletivo, doença desintegrativa da infância e esquizofrenia (Rapin, 1991; Wolff, 1991; Simonoff & Rutter, 1996).

III - 5.1. Síndrome de Rett

A síndrome de Rett foi inicialmente descrita pelo médico austríaco Andreas Rett, em 1966, mas só foi melhor divulgada na literatura de língua inglesa a partir de 1983. No Brasil, as primeiras descrições de pacientes com esse diagnóstico foram realizadas por Rosenberg *et al.* (1987)

Ocorre em todas as etnias, com incidência estimada em 1:10.000 a 15.000 mulheres nascidas vivas (Olsson & Rett, 1987; Schwartzman, 1991; Elian & Rudolf, 1991), acometendo apenas indivíduos do sexo feminino. Atualmente, diversos pesquisadores

concordam que se trata de um distúrbio do desenvolvimento, à semelhança do autismo, e não de uma doença degenerativa progressiva. Sua etiologia e fisiopatologia também permanecem desconhecidas, havendo fortes evidências que seja geneticamente determinada (Schwartzman, 1991).

As manifestações clínicas surgem entre os seis e os 18 meses de idade, sempre em uma menina que apresentava desenvolvimento neuropsicomotor normal até então. O desenvolvimento neurológico se torna inicialmente estacionário e, mais tarde, passa a haver regressão, sendo, nessa mesma idade, acompanhado de desaceleração do ganho ponderal e do crescimento do perímetro cefálico, resultando em microcefalia adquirida. Nos dois anos seguintes, existe perda do uso propositado e aquisição de gestos estereotipados de mãos, geralmente na linha média, lembrando os movimentos de lavar as mãos ou contar dinheiro, bem como torcê-las, batê-las ou colocá-las na boca. Essa movimentação está presente apenas durante a vigília, desaparecendo no sono. Muitos pacientes apresentam epilepsia, hiperpnéia, bruxismo e briqueamento (Schwartzman, 1991; Simonoff & Rutter, 1996).

Com o passar dos anos, a incapacidade mental e motora torna-se mais evidente, evoluindo para deficiência mental profunda. Alterações do comportamento são freqüentes, em especial episódios de choro intenso, aparentemente imotivado e de muito difícil apaziguamento, além de desvios no contato e comunicação, com a criança tornando-se passivamente isolada, em um quadro muito semelhante ao autismo (Olsson & Rett, 1987; Schwartzman, 1991; Simonoff & Rutter, 1996).

Entre os dois e os dez anos de idade, a criança entra em um período denominado pseudo-estacionário e pode-se verificar uma certa recuperação em alguns aspectos clínicos, especialmente nas manifestações autistas, como melhora no relacionamento interpessoal. Por

outro lado, existe uma tendência ao agravamento das convulsões e à instalação de um quadro atáxico-aprático intenso, com um componente brusco, semelhante, em algumas crianças, a movimentos mioclônicos de ação. A deambulação, quando possível, é realizada com grande instabilidade e aumento da base de sustentação. Nessa fase ocorrem alterações da respiração, como hiperventilação, perda de fôlego e períodos relativamente prolongados de apnéia, chegando a originar cianose, além de aerofagia, causa freqüente de distensão abdominal nessas pacientes (Schwartzman, 1991).

Em uma fase posterior, a partir dos dez anos de idade, há deterioração motora lenta, instalação de escoliose progressiva, geralmente grave, e alterações no trofismo. As pacientes ainda capazes de deambular perdem a marcha independente e passam a utilizar cadeira de rodas. Quanto aos aspectos intelectuais, o nível cognitivo pode ser comparado ao de uma criança de 12 a 24 meses de idade, e a linguagem está ausente. A expectativa de vida é indeterminada (Schwartzman, 1991).

Alguns exames laboratoriais foram detectadas, como hiperamoninemia e atrofia cerebral, presente apenas em uma minoria dos casos (Schwartzman, 1991). Alterações eletroencefalográficas variáveis são comuns, a partir dos três anos de idade (Elian & Rudolf, 1991).

Até o presente momento, o diagnóstico desse distúrbio é basicamente clínico (anexo 8), existindo também descrições de casos atípicos e de formas frustras. O principal equívoco no diagnóstico de meninas com síndrome de Rett maiores de um ano de idade é o do autismo infantil, ocorrendo em cerca de 80% dos casos, conforme Witt-Engerström & Gillberg (1987).

A esse respeito, é no mínimo curiosa, a descrição por Gillberg *et al.* (1990) de uma família em que três primas em terceiro grau pelo lado materno apresentavam os diagnósticos, uma de autismo e deficiência mental profunda, outra de autismo, deficiência mental leve e ataxia, e a terceira de síndrome de Rett. Os autores consideraram que a ocorrência coincidente desses distúrbios em parentes tão próximos seria pouco provável, e aventaram duas outras possíveis explicações para esse fato. A primeira assume que o autismo e a síndrome de Rett seriam fenótipos semelhantes relacionados a etiologias diversas, incluindo alterações gênicas específicas. A outra considera que ambos os distúrbios seriam determinados por genes localizados próximos um ao outro, ou genes contíguos, o que explicaria as semelhanças entre ambas.

Olsson & Rett (1987), com o intuito de comparar o perfil psicológico dessas duas entidades, avaliaram o comportamento de 27 meninas com síndrome de Rett e de 36 crianças com autismo. Os autores verificaram que, em relação aos autistas, indivíduos com síndrome de Rett possuíam resposta mais adequada em situações sociais, como melhor contato olho-a-olho, maior aceitação do toque físico e, muitas vezes, ao reconhecer seus familiares ou o examinador, sorriam ou mesmo forneciam indícios de excitação, como o desencadeamento de hiperpnéia. Além disso, não apresentavam comportamento auto-agressivo e possuíam menor variabilidade no repertório de estereotípias, as quais dificilmente variavam em conteúdo ou velocidade e quase sempre se restringiam ao movimento de lavar mãos. Por outro lado, pareciam ter uma certa hipoatividade em relação aos autistas, com freqüentes e prolongados períodos de acinesia e amimia.

III - 5.2. Doença desintegrativa da infância

A doença desintegrativa da infância também é conhecida por síndrome ou psicose de Heller, demência infantil, psicose desintegrativa, distúrbio abrangente do desenvolvimento de início tardio, ou ainda distúrbio autista de início tardio.

Dados epidemiológicos são limitados, mas a doença desintegrativa da infância parece ser muito mais rara que o autismo. Segundo Burd *et al.* (1989), ambos os sexos seriam afetados em igual proporção. Estudos mais recentes, contudo, parecem indicar um ligeiro excesso de homens (APA, 1994).

Seu diagnóstico deve ser considerado quando uma criança, cujo desenvolvimento neuropsicomotor foi normal por um período de diversos meses, passa a manifestar alterações comportamentais e regressão neurológica. Inicia-se geralmente entre os dois e os quatro anos de idade, de forma insidiosa ou abrupta, com alterações na fala e no humor, e evolui com deterioração intelectual progressiva, resultando em deficiência mental profunda. Existe isolamento social importante, perda quase completa da linguagem verbal, além do desenvolvimento de movimentos estereotipados e comportamento repetitivo. Seu início é diferente e o prognóstico tende a ser pior, mas as manifestações são muito semelhantes às do autismo. Uma vez que esse distúrbio se instala, as alterações comportamentais permanecem estáveis por anos ou, mais excepcionalmente, o indivíduo continua a regredir (Burd *et al.*, 1989; APA, 1994).

Os critérios diagnósticos para esse distúrbio, segundo o DSM-IV, incluem um período de desenvolvimento normal até os dois anos de idade, no qual a criança apresenta aquisição das comunicação verbal e não verbal, relacionamentos sociais, atividades lúdicas e

comportamento adaptativo adequado para sua idade. Entre os dois e os dez anos de idade a perda das habilidades compromete pelo menos duas das seguintes áreas:

- (a) linguagem de expressão ou de compreensão;
- (b) interação social ou comportamento adaptativo;
- (c) controle esfinteriano vesical e(ou) anal;
- (d) jogos e brincadeiras;
- (e) habilidades motoras.

Além desses, outros sinais e sintomas neurológicos são freqüentes, como alterações eletroencefalográficas, convulsões e diminuição da resposta a estímulos sonoros (APA, 1994), bem como hiperatividade, comportamento obsessivo, déficit de atenção e tendência ao isolamento (Hill & Rosenbloom, 1986). Alguns pacientes, apesar do grave comprometimento intelectual, podem ter algumas áreas de habilidades motoras ou cognitivas relativamente preservadas (Evan-Jones & Rosenbloom, 1978).

Ainda permanece incerto se representa uma entidade nosologicamente distinta ou constitui apenas uma variante não usual do autismo (Lord & Rutter, 1994).

III - 5.3. Outros diagnósticos diferenciais

O mutismo seletivo pode estar associado a prejuízos no desenvolvimento da linguagem, mas diferencia-se do autismo pela seletividade do uso da linguagem conforme a situação social. Crianças com mutismo seletivo tipicamente falam apenas com seus amigos,

algumas vezes com seus pais, mas nunca na escola, em situações públicas ou com estranhos (Bishop, 1994).

Outro diagnóstico diferencial do autismo é a síndrome da afasia adquirida com epilepsia, também denominada síndrome de Landau-Kleffner. Nesse distúrbio existe perda da linguagem receptiva e expressiva, tipicamente em associação com o desenvolvimento de epilepsia ou alterações eletroencefalográficas transitórias. As funções cognitivas não-verbais permanecem íntegras e não há alterações da interação social ou movimentos estereotipados como no autismo (Bishop, 1994).

Autismo raramente é prenúncio de esquizofrenia, apesar de indivíduos com formas leves de autismo, só diagnosticadas na adolescência ou no começo da vida adulta, terem recebido o rótulo de esquizofrênicos ou esquizóides (Rodriguez *et al.*, 1994). A maior diferença entre autismo e esquizofrenia está na idade de início, que acontece até os três anos no autismo e geralmente a partir da adolescência na esquizofrenia. Outras diferenças importantes são a ausência de quadros alucinatorios e o caráter estático do autismo, enquanto na esquizofrenia podem ocorrer períodos de remissão (Rapin, 1991).

A psicose infantil limítrofe é uma doença psiquiátrica que se diferencia de outras psicoses infantis pelo senso de realidade e desenvolvimento de personalidade mais adequados. As crianças acometidas por esse distúrbio mostram alterações do relacionamento interpessoal, particularmente em relação a outras crianças da mesma faixa etária. Além disso, apresentam algum comprometimento do senso de realidade e diminuição dos mecanismos de defesa contra impulsos e ansiedade. Seu comportamento é estranho e bizarro, freqüentemente com restrição dos padrões de interesses e atividades. Elas preferem

atividades solitárias e possuem poucos amigos íntimos. Existe, também, restrição na compreensão da interação social e das emoções de outras pessoas (Mouridsen *et al.*, 1993).

Simonoff & Rutter (1996) mencionam ainda dois outros distúrbios psiquiátricos considerados como similares em alguns aspectos ao autismo. São eles a síndrome de Tourette e o distúrbio do déficit de atenção com hipercinesia (DADH).

A síndrome de Tourette se inicia no meio da infância, em geral com tiques faciais do tipo piscar de olhos ou caretas. Os tiques motores complexos são de ocorrência mais tardia e podem ser conseqüentes à participação de um conjunto tão grande de grupos musculares a ponto de parecerem movimentos voluntários propositais, muitas vezes confundidos com movimentos estereotipados. Os tiques vocais geralmente começam alguns anos após a instalação dos tiques motores e podem ser simples, como grunhidos, ou complexos, como palavras ou frases, além de coprolalia e ecolalia. Os tiques podem ser desencadeados por estresse e fadiga e tendem a melhorar na presença de relaxamento, concentração intensa ou uso de álcool. Outros sintomas associados são déficit de atenção, hiperatividade, distúrbios de comportamento, ansiedade, depressão e automutilação, sendo que esse último decorre, na maioria das vezes, de movimentos involuntários. Os pacientes com síndrome de Tourette freqüentemente apresentam graves dificuldades na interação social. Trata-se de condição crônica, de evolução variável e flutuante, havendo exacerbação dos sintomas na adolescência. Um terço dos pacientes exhibe remissão e outro terço piora no início da idade adulta.

Comings & Comings (1991) consideraram, entretanto, que a síndrome de Tourette e o autismo ocorrem freqüentemente associados em determinadas famílias havendo, inclusive, indivíduos com autismo, síndrome de Asperger ou outros casos de distúrbios abrangentes do

desenvolvimento que, posteriormente, desenvolveram síndrome de Tourette. Esses autores sugeriram que a existência de fatores genéticos e neuropatológicos comuns a ambas as entidades.

O DADH é caracterizado por hiperatividade persistente, desatenção e impulsividade durante situações sociais, evidente antes da idade de sete anos e acompanhado de déficit no relacionamento interpessoal. Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, imaturidade e dislexia são comuns. Sua prevalência na população geral é de 1,5 a 2%, com uma razão de sexo de quatro a cinco homens para cada mulher acometida.

Caracteristicamente, os indivíduos afetados pelo DADH estão constantemente agitados e impacientes, pulando no mesmo lugar ou balançando o corpo para a frente e para trás, de forma incessante. Costumam ser impulsivos, ou seja, agem sem refletir nas possíveis conseqüências, e demonstram grave dificuldade em manter a atenção e a concentração. Outros sinais são distúrbios de comportamento e de conduta, agressividade, destrutividade e dificuldade em participar de atividades grupais, devido à dificuldade em seguir regras. Ao contrário dos autistas, costumam ser taquilálicos e verborréicos, freqüentemente interrompendo a fala de outras pessoas ou respondendo perguntas que ainda não foram concluídas.

Sintomas desta entidade estão presentes em diversas outras situações, como, por exemplo, na síndrome do cromossomo X frágil, mas o distúrbio hiperkinético “puro” é considerado um distúrbio do desenvolvimento neurológico distinto, com evidências de agregação familiar e prognóstico ruim, na qual desvios da conduta social, uso de drogas ilícitas, delinquência, criminalidade e “adversidade psicossocial” são relatados em até 25% dos adultos com esse diagnóstico.

Doenças neurológicas degenerativas, como as neurolipidoses ou as leucodistrofias, também devem ser incluídas no diagnóstico diferencial do autismo (Wolff, 1991). Essas entidades, de modo geral, se caracterizam por um período de desenvolvimento normal, seguido de regressão neuromotora associada a comprometimento cognitivo. A maioria dessas doenças apresenta quadro clínico distinto e bases bioquímicas conhecidas, facilitando sua diferenciação em relação ao autismo.

Possivelmente, a maior dificuldade no diagnóstico diferencial reside nos extremos do espectro autista. Nos casos mais graves é evidente a sobreposição de deficiência mental profunda com sinais autísticos, especialmente o balançar do corpo, movimento de *flapping* ou bater de cabeça, presentes em 50% das crianças com retardamento mental profundo (Wolff, 1991; Lord *et al.*, 1994; Ciaranello & Ciaranello, 1995). Nos casos mais leves existe dificuldade em classificar como autistas aquelas crianças que apresentam apenas discreto atraso da linguagem verbal com dificuldade de relacionamento interpessoal (Simonoff & Rutter, 1996). Por outro lado, manifestações brandas de autismo podem muitas vezes ser confundidas com os padrões de prejuízo de interação social encontrados em indivíduos com distúrbios da linguagem receptiva. Contudo, nessas situações, raramente são vistos os ritualismos e os interesses restritos do autismo (Simonoff & Rutter, 1996).

III - 6. FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS AO AUTISMO

A maioria dos autores que se dedicaram à investigação do autismo e da SA admitiram sua heterogeneidade etiológica. Contrastando com as teorias iniciais de uma origem psicogênica, atualmente são várias as evidências de bases neurobiológicas em sua etiologia, incluindo doenças gênicas e cromossômicas, as quais serão abordadas oportunamente, e fatores ambientais, como infecções virais, agentes químicos e complicações obstétricas, apresentados a seguir.

Em um dos primeiros grandes estudos sobre o autismo, Folstein & Rutter (1977) avaliaram 21 pares de gêmeos autistas na Grã-Bretanha e verificaram que, entre os pares discordantes para o autismo, o gemelar autista apresentava maior incidência de intercorrências perinatais do que o não-autista, indicando que não apenas fatores genéticos, mas também ambientais estariam implicados na origem do autismo nos pacientes por eles avaliados.

Nem sempre os fatores averiguados são convincentes. Um exemplo é a ordem de nascimento do indivíduo na irmandade, que segundo o sugerido por Piven *et al.* (1993), teria alguma participação em casos de autismo. Com base em observações próprias e na análise de outros trabalhos, esses autores indicaram um ligeiro excesso de autistas nascidos primogênitos ou em quarto lugar em determinadas irmandades, compostas por 39 pacientes e 39 controles normais extraídos das mesmas. Além da amostra ser pequena, não parece haver embasamento teórico para essa observação, que provavelmente deve refletir um viés de averiguação.

Até mesmo possíveis efeitos relacionados à sazonalidade foram implicados na etiologia do autismo. Gillberg (1990b) avaliou 100 indivíduos com diagnóstico de autismo idiopático (ou seja, descartando etiologias específicas como a síndrome do cromossomo X frágil ou a esclerose tuberosa), nascidos no oeste da Suécia, e verificou que havia excesso de autistas nascidos no mês de março (18%) quando comparados com a população geral (9,5%), resultado semelhante ao observado em pacientes com esquizofrenia. Além disso, outros aspectos diferenciavam os nascidos dos não-nascidos em março, pois 89% dos primeiros vinham de classe social mais baixa, quando essa era a origem de 56% dos últimos; muitos apresentavam distúrbios graves da dinâmica familiar, além de relato de alcoolismo ou deficiência mental em um dos genitores, e 83% eram provenientes de áreas urbanas, dado conflitante com um trabalho anterior do mesmo autor (Gillberg, 1988), que afirmava não haver diferenças nas frequências de autistas oriundos de áreas urbanas ou rurais, argumento sugestivo de menor importância dos fatores psico-sociais na determinação do autismo. Por outro lado, Gillberg (1993) sugeriu que o autismo parece ser mais comum em filhos de imigrantes do que em nativos, e quanto mais distante for a cultura de origem dos pais, maior poderia ser o risco de ocorrência do autismo para os descendentes.

Excesso de autistas nascidos nos meses de março e agosto também foi verificado por Bartlik (1981), nos Estados Unidos, e por Barak *et al.* (1995), em Israel, sendo que esses últimos assinalaram ainda o aumento no nascimento de autistas entre os anos de 1970 e 1976. Kostantneras *et al.* (1986), avaliando 179 crianças autistas no Canadá, encontrou significativo predomínio de nascidos nos meses de março, maio e junho. Ticher *et al.* (1996) agruparam dados de autistas originários da Inglaterra, Japão e Israel, obtendo uma amostra de 583 pacientes em um período de 42 anos, e verificaram ritmicidade no nascimento desses

indivíduos, sendo constatados dois tipos de picos de ocorrência, um maior, com intervalos de 17,6 a 21,8 anos, e outro menor, a cada 2,2 a 4,1 anos.

As implicações da sazonalidade, segundo Gillberg (1990b), estariam relacionadas a possível exposição a fatores ambientais, os quais seriam mais intensos ou estariam presentes apenas em determinados períodos do ano, como no caso de alterações da dieta e deficiências vitamínicas (comuns nos países escandinavos, durante o inverno) ou mesmo infecções virais, especialmente epidemias de influenza. Barak *et al.* (1995) sugeriram também que alterações na temperatura ambiental e uma maior incidência de complicações obstétricas em determinados períodos do ano poderiam estar implicados na sazonalidade do nascimento de autistas. Ticher *et al.* (1996), contudo, consideraram que o autismo, a exemplo de diversos processos biológicos, está sujeito a variações periódicas de ocorrência, as quais poderiam ser reguladas por mecanismos endógenos (genéticos) e exógenos (ambientais), e que a interação entre essas duas forças distintas resultaria em uma expressão final observável na população.

Dassa *et al.* (1995) afastaram as infecções gestacionais por influenza como suposto fator ambiental relacionado ao autismo, ao demonstrarem estatisticamente que não há risco aumentado desse distúrbio em indivíduos expostos intrauterinamente a esse agente. Esses autores, todavia, não descartaram a participação de outras infecções pré-natais na etiologia do autismo, como, por exemplo, a citomegalovirose e o herpes simples, mencionando o trabalho de Chess (1977), que verificou maior incidência de autismo entre crianças acometidas por rubéola congênita do que na população geral (412 casos por 10.000 vs 2 a 4 casos por 10.000, respectivamente). Ivarsson *et al.* (1990), por sua vez, descreveram dois meninos com características autísticas e diagnóstico de infecção congênita por

citomegalovírus, um deles com hiperatividade, convulsões e agressividade, e o outro apresentando paralisia cerebral em grau moderado.

Ainda quanto aos agentes infecciosos, Ghaziuddin *et al.* (1992a) documentaram dois casos de encefalite herpética em pacientes com quadro de autismo. A época exata dos contágios não pode ser determinada, mas o mais provável é que tenham ocorrido no período pré-natal ou neonatal imediato. Ambos os pacientes eram do sexo masculino e, além do quadro típico de autismo, conforme os critérios do DSM-III-R, apresentavam deficiência mental e epilepsia. Os autores sugeriram que o comportamento autista, nos dois casos, seria decorrente de lesão cerebral, mais especificamente, nos lobos temporais.

Há também o caso relatado por Gillberg (1991) de um homem previamente sadio que, aos 31 anos, contraiu uma forma grave de encefalite herpética, predominantemente em região frontotemporal esquerda, evoluindo para coma por duas semanas. Após recuperar a consciência, esse indivíduo passou a manifestar distúrbio comportamental tipicamente autista, evitando fixar o olhar, interagir socialmente, demonstrando repertório restrito de palavras e interesses, além de estereotípias, ecolalia e agressividade. O quadro clínico compreendia 14 dos 16 critérios diagnósticos do então vigente DSM-III-R e trata-se, possivelmente, do paciente com idade mais avançada a desenvolver sintomatologia autística relatado na literatura.

Não apenas agentes biológicos, mas também agentes químicos foram implicados na etiologia do autismo. Accardo *et al.* (1988) descreveram saturnismo em seis crianças, cinco do sexo masculino e uma do feminino, com diagnóstico de autismo. Segundo os autores, o chumbo é uma substância nociva ao SNC e a intoxicação por essa substância, na infância, determina um espectro de alterações neurológicas que variam da deficiência mental grave

aos problemas de aprendizado e linguagem, além de hiperatividade com déficit de atenção. Nos seis pacientes descritos por Accardo *et al.* (1988), a conclusão foi de que o saturnismo pode ter agido como fator desencadeante ou agravante do autismo e esses autores propuseram a realização de testes para identificar intoxicação por chumbo em toda criança diagnosticada como autista.

Outra substância já associada ao autismo foi a talidomida, teratôgeno bastante conhecido por determinar defeitos de redução de membros, além de anomalias auriculares, cardíacas, renais e de trato gastro-intestinal, entre outras. Strömmland *et al.* (1994), ao avaliar 100 indivíduos com a síndrome da talidomida, encontraram quatro que preenchiam os critérios diagnósticos do DSM-III-R para autismo, tendo ainda deficiência auditiva e mental. Nessa amostra, a prevalência do autismo foi de 4%, valor 50 vezes maior que na população geral. Não foi definido se a presença do autismo poderia estar relacionada à deficiência mental e(ou) à deficiência auditiva nesses casos. De todo modo, possíveis danos cerebrais difusos e precoces na formação do SNC poderiam ser responsabilizados pela sintomatologia descrita.

Também o hipotireoidismo (Gillberg *et al.*, 1992) e o uso materno de cocaína ou álcool durante a gravidez (Ciaranello & Ciaranello, 1995) foram apontados como possíveis fatores causadores do autismo.

Além da exposição a teratôgenos biológicos e químicos, diversas intercorrências gestacionais foram consideradas fatores de risco pré-natal para a ocorrência do autismo, muitas vezes com divergências entre os diversos autores. Vide, por exemplo, Nelson (1991), Piven *et al.* (1993) e Deb *et al.* (1997). Assim, Nelson (1991) relaciona idade materna avançada e Piven *et al.* (1993) sugerem que idade materna inferior a 20 ou superior a 30

anos possa representar um fator de risco no autismo. Mouridsen *et al.* (1993), por sua vez, ao avaliarem 102 casos de autismo clássico, 79 de condições autísticas e 92 de psicose infantil limítrofe, pareados com controles de mesmo sexo, condição sócio-econômica, data e local de nascimento, concluíram não haver diferenças significativas na idade dos pais e das mães nos dois primeiros grupos, sendo a mesma discretamente mais avançada nos pais dos indivíduos com psicose infantil limítrofe.

Nelson (1991), ao revisar diversos fatores pré e perinatais relacionados ao autismo, verificou que os mesmos foram mais freqüentes na gestação de autistas que eram caso único na família do que naqueles com recorrência familiar, sugerindo possível predomínio dos fatores ambientais sobre os genéticos nessas famílias. Entre os fatores pré-natais indicados por essa autora, em extensa revisão da literatura, estavam 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 à lista acima multiparidade, gestação precedida de abortamentos ou concomitante a tratamento psiquiátrico, edema generalizado, proteinúria e hipertensão arterial, bem como diabetes gestacional e epilepsia. Deb *et al.* (1997) mencionam ainda a ocorrência de infartos placentários como antecedente pré-natal de indivíduos autistas.

Entre as intercorrências perinatais, foram sugeridos como fatores de risco, 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 associados ao autismo, foram relacionados dificuldade respiratória, septicemia ou meningite, hiperbilirubinemia, anemia grave a ponto de requerer transfusão sanguínea, presença de irritabilidade, hipotonia, convulsões ou sinais de dismaturidade, incluindo oscilação térmica, e necessidade de oxigenioterapia (Nelson, 1991; Piven *et al.*, 1993; Deb *et al.*, 1997).

Muitas dessas intercorrências não são fatores de risco exclusivos para o autismo, pois são descritos também em diversos outros transtornos do desenvolvimento, como deficiência mental, paralisia cerebral, distúrbios de aprendizagem e epilepsia, estando ainda, com menor frequência, associados a distúrbios psiquiátricos, como a esquizofrenia (Nelson, 1991).

Outro comentário que merece destaque é o de que esses fatores podem ser interdependentes, ao exemplo da maior paridade e das complicações obstétricas nas gestantes com idade materna mais avançada, ou ainda distócia de apresentação, choro fraco, índice de Apgar baixo e hiperbilirrubinemia em prematuros.

Ao observarem que alguns fatores pré, peri e neonatais eram mais frequentemente relatados nos antecedentes obstétricos de indivíduos autistas, diversos estudos deram origem às chamadas “tabelas de condições ótimas”, nas quais a ausência dos fatores listados determinaria condições adequadas para o não desenvolvimento do autismo (Nelson, 1991; Piven *et al.*, 1993; Deb *et al.*, 1997). Dessas, a mais utilizada foi desenvolvida por Gillberg (Piven *et al.*, 1993), aqui apresentada (tabela 5).

Tabela 5: Relação de condições ótimas, modificada de Gillberg (Piven *et al.*, 1993).

fator	condição ótima
Fatores pré-natais:	
idade materna (anos)	20-30
paridade	1-2
gestação precedida de aborto	0-2
metrorragia	ausente
infecção grave	ausente
edema generalizado	ausente
proteinúria	ausente
hipertensão arterial	<140/95
tratamento psiquiátrico	ausente
diabetes gestacional	ausente
epilepsia	ausente
uso de medicamento	
idade gestacional (semanas)	36-41
ganho de peso abaixo de P ₁₀ para idade gestacional	ausente
Fatores perinatais:	
gestação múltipla	ausente
apresentação não cefálica	ausente
uso de fórceps ou vácuoextração	ausente
anestesia geral ou peridural	ausente
índice de Apgar	9-10
prolapso ou circular de cordão	ausente
líquido amniótico	claro
tocotraumatismo	ausente
Fatores neonatais:	
dificuldade respiratória	ausente
septicemia ou meningite	ausente
hiperbilirrubinemia	ausente
anemia requerendo transfusão	ausente
irritabilidade, hipotonia ou convulsões	ausente
sinais clínicos de dismaturidade	ausente
labilidade térmica	ausente
oxigenoterapia acima de 30%	ausente

Finalizando, tendo em vista os fatores ambientais mencionados, vale a pena destacar o estudo de Ciaranello & Ciaranello (1995), que consideraram as infecções virais pré-natais como a principal causa não genética do autismo, e o de Gillberg (1993), que considerou a rubéola (pré-natal) e a encefalite herpética (pós-natal) como as principais etiologias infecciosas do autismo. Já Nelson (1991) indica que alguns fatores, como infecção materna por rubéola ou toxoplasmose, prematuridade, parto cesáreo, encefalite e espasmos infantis, são mais frequentes em crianças autistas com início precoce da sintomatologia. Segundo Haymaker *et al.* (1958), é possível que essas infecções, congênicas ou adquiridas, possam ter uma “preferência neurotrópica” pelas regiões temporais do cérebro.

III - 7. FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO AUTISMO

O autismo parece ser uma condição complexa e heterogênea quanto a seus fatores causais (Smalley & Collins, 1996). Além da já discutida participação dos fatores ambientais, a presença de comportamento autístico em inúmeros pacientes com anomalias cromossômicas e(ou) gênicas reforça a hipótese do envolvimento de fatores genéticos na determinação desse distúrbio. Numerosas revisões bibliográficas sobre esse assunto já foram realizadas, algumas bem extensas, inclusive por pesquisadores brasileiros como Schwartzman (1995) e Kuczynski (1996).

III - 7.1. Anomalias cromossômicas

Desde a década de 70, diversas anomalias cromossômicas têm sido descritas em indivíduos autistas (Siva Sankar, 1970). A principal é o sítio frágil em Xq27.3, associado à síndrome do cromossomo X frágil que, na verdade, corresponde à manifestação citogenética de uma anomalia gênica, não se tratando, portanto, de cromossomopatia clássica. Essa condição será apresentada mais adiante, em capítulo específico.

Sítios frágeis raros foram detectados em pacientes apresentando autismo, deficiência mental ou distúrbios psiquiátricos (Sutherland, 1979; Gillberg & Wahlström, 1985; Jayakar *et al.*, 1986; Samadder *et al.*, 1993; Garofalo *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1993), sempre em preparações obtidas após cultura celular em meio deficiente em ácido fólico.

Gillberg & Wahlström (1985) avaliaram 46 autistas e 20 crianças com psicose infantil e encontraram diversos sítios frágeis além do fra(X)(q27.3), sendo que entre os 46 autistas, oito (17%) apresentavam o fra(16)(q23), dois (4%) o fra(6)(q26) e um (2%) o fra(X)(p22). E, como cerca de 13% de todo o grupo manifestavam fra(16)(q23), os autores chegaram a sugerir que esse poderia ser um marcador biológico do autismo ou de outras psicoses infantis, pois, nessa época, ainda vigorava a idéia de que o autismo era uma forma de psicose.

Garofalo *et al.* (1993), avaliando pacientes com esquizofrenia, verificaram uma maior incidência de sítios frágeis em 3p14, 8q24, 9p21, 10q21, 12q24 e 16q22, quando comparados ao grupo controle, sendo a alteração no cromossomo 9 predominante, ocorrendo em 82% dos pacientes e em apenas 20% dos controles.

Por outro lado, Li *et al.* (1993), encontraram 7,69% de sítios frágeis em uma amostra de 104 autistas, valor que não diferia estatisticamente do grupo controle, formado por 22 indivíduos normais. Dos 22 sítios frágeis detectados, foram prevalentes os localizados em 3p14 e 6q27. Segundo esses autores, parece improvável que tais alterações cromossômicas isoladamente sejam causadoras do autismo, considerando, entretanto, que quando relacionadas a outros fatores, algumas dessas podem ter participação importante na patogênese do autismo.

Entre as cromossomopatias clássicas, a trissomia do cromossomo 21 é associada ao autismo com relativa frequência, sendo que cerca de 10% dos indivíduos com síndrome de Down apresentam alterações comportamentais compatíveis com tal diagnóstico (figura 3) (Howlin *et al.*, 1995). Além disso, alguns distúrbios psiquiátricos, como depressão e esquizofrenia, também são descritos na trissomia 21, contrastando com o tipo de

personalidade normalmente presente em indivíduos com síndrome de Down, os quais costumam ser amigáveis, afetivos e extrovertidos (Ghaziuddin, 1997). De acordo com Howlin *et al.* (1995), crianças com síndrome de Down parecem ser mais facilmente suscetíveis a manifestar sintomatologia autista do que o esperado ao acaso mas, por outro lado, são menos propensas a ter esse distúrbio do que crianças com deficiência mental moderada, grave ou profunda determinada por outras etiologias.



figura 3: J.A.B.G., adolescente com síndrome de Down e autismo.

Pelo menos três explicações foram sugeridas para esse fato. Uma delas é a de que as alterações do sistema nervoso central presentes na síndrome de Down, por si só, não desencadeariam os mecanismos cerebrais supostamente causadores do autismo, mas outras anomalias que pudessem agravar o quadro de déficit intelectual, como cardiopatias, comprometimento visual ou deficiência auditiva, comuns nesses pacientes, afetariam outros sistemas essenciais para o funcionamento do cérebro. Uma segunda explicação seria a de

que crianças com síndrome de Down e autismo seriam oriundas, mais frequentemente, de famílias com alta incidência do último, ou seja, que fatores genéticos envolvidos no autismo poderiam ser ampliados na presença da trissomia do cromossomo 21. Essa hipótese é apoiada pelos achados de Ghaziuddin (1997) em três famílias com síndrome de Down e autismo nos propósitos, bem como sintomas autísticos em pelo menos um dos genitores, além de distúrbios de fala na irmandade de um dos pacientes. A última explicação seria de que certas alterações fisiopatológicas são comuns às duas entidades, pois heterotopias ou coleções focais anormais de substância cinzenta nos córtices cerebral e cerebelar são descritas tanto no autismo quanto na síndrome de Down e, apesar de tais alterações não serem específicas desses distúrbios, poderiam representar um padrão alterado de funcionamento ou de organização neuronal comum a ambos (Ghaziuddin, 1997).

Dentre as várias outras descrições de aberrações cromossômicas em pacientes autistas, as anomalias estruturais do cromossomo 15, em especial aquelas envolvendo a região q11-13, também merecem destaque.

Baker *et al.* (1994) descreveram duas meninas autistas com duplicação de 15q11-13, sendo que uma delas apresentava trissomia 15q em mosaico [46,XX/46,XX,dup(15)(q11.2-q13)] e a outra mostrava tetrassomia 15q [47,XX,idel(15)(pter->q13)], ambas confirmadas por técnicas de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Relatos de trissomia e tetrassomia 15q já haviam sido feitos por Schinzel (1990), Bunday *et al.* (1994) e Hotopf & Bolton (1995), em pacientes com autismo e, aparentemente, sem quadro dismórfico específico.

Além disso, pelo menos um caso de perda de material cromossômico em 15q foi descrito em associação com autismo. Kerbeshian *et al.* (1990) relatam o caso de uma mulher

de 33 anos que apresentava deficiência mental profunda, alterações eletroencefalográficas, autismo, distúrbio bipolar atípico, dismorfismos crânio-faciais, e cariótipo 46,XX, del(15)(q12).

Ainda de acordo com Bunday *et al.* (1994), as alterações no cromossomo 15 ocorrem em 1 a 3% dos indivíduos autistas, enquanto sua frequência é de 0,025% entre recém-nascidos. Muitos dos casos envolvem a região considerada como crítica para as síndromes de Prader-Willi e de Angelman, nas quais já foram descritos pacientes com sintomatologia autista. Um possível gene candidato, tendo em vista a eventual associação de anomalias dessa região e quadros de autismo, é o gene da subunidade beta-3 do receptor do ácido gama-amino butírico (GABA), o qual poderia estar implicado na origem da epilepsia ou talvez até, do autismo (Baker *et al.*, 1994; Bunday *et al.*, 1994). Foi também sugerido que nessa região haja um gene relacionado à dislexia (Hotopf & Bolton, 1995).

Também há relatos de autistas demonstrando alterações no cromossomo 18. Seshadri *et al.* (1992) descreveram um menino que apresentava exame físico normal e distúrbios comportamentais compatíveis com o diagnóstico de autismo segundo o DSM-III-R, cujo cariótipo era 46,XY,18q-. Wilson & Saadi (1989) descreveram um menino com cariótipo 46,XY,del(18)(q12.2-q21.1) e que possuía comportamento autístico, especialmente com relação a atitudes perseverativas. Ghaziuddin *et al.* (1993) relataram o caso de uma menina autista com vários sinais dismórficos, cujo cariótipo mostrou monossomia 18p e trissomia 18q [46,XX,del(18)(p11.3->pter)/46,XX,i(18q)]. Fryns & Kleczkowska (1992) verificaram dois pacientes autistas com cromossomos 18 em anel, ambos em mosaico e com pontos de quebra localizados em 18p11.2 e 18q21. Mahr *et al.* (1996), por sua vez, realizaram avaliações neuropsiquiátricas em 27 pacientes com

monossomia 18q, encontrando 16 indivíduos com distúrbios comportamentais, um dos quais diagnosticado como autista. Esses últimos autores sugerem que a prevalência do autismo nos pacientes com monossomia 18q não deve ser maior do que em outros distúrbios do desenvolvimento com nível semelhante de comprometimento cognitivo.

Gillberg & Wahlström (1985), em seu estudo de 46 autistas, encontraram um indivíduo com cariótipo 47,XXY e quatro com aumento de heterocromatina no braço longo do Y (Yqh+), considerando que as aberrações dos cromossomos sexuais sejam freqüentes, mas não necessariamente causadoras do autismo.

Os casos acima mencionados, assim como várias outras aberrações cromossômicas descritas em indivíduos autistas, estão incluídos na tabela 6.

Tabela 6: Anomalias cromossômicas associadas ao autismo.

Alteração cromossômica	quadro clínico	autor(es)
del(1)(p35)	RDNPM, hiperatividade, autismo.	Wenger <i>et al.</i> (1988)
del(1)(q43)	três pacientes com RDNPM, convulsões, autismo e sinais dismórficos	Murayama <i>et al.</i> (1991)
t(3;12)(p26.3;q23.3)	esclerose tuberosa, autismo, RDNPM grave	Fahsold <i>et al.</i> (1991)
dup(6)(p23->pter) e del(2)(q37->qter)	RDNPM, DPE, autismo, sinais dismórficos	Burd <i>et al.</i> (1988)
del(15)(q12)	autismo, deficiência mental profunda, distúrbio bipolar atípico, sinais dismórficos	Kerbeshian <i>et al.</i> (1990)
dup(15)(q11-q13)	dois pacientes com autismo, um deles apresentando sinais dismórficos	Baker <i>et al.</i> (1994)
idic(15)(pter->q13)	autismo e deficiência mental	Schinzel, 1990
dup(15)(q11-q13)	autismo, epilepsia e ataxia, sem sinais dismórficos	Bundey <i>et al.</i> (1994)
invdup(15)	autismo, deficiência mental grave, epilepsia e dismorfismos faciais	Hotopf & Bolton (1995)
dup(16)(p13.1->pter)	sinais dismórficos, autismo e síndrome de Tourette	Hebebrand <i>et al.</i> (1994)
del(17)(p11.2)	RDNPM, hipoplasia malar, prognatismo, autismo	Cabral-de-Almeida <i>et al.</i> (1989)
trissomia 17 (mosaico)	RDNPM, convulsões, hiperatividade, autismo, sinais dismórficos	Shaffer <i>et al.</i> (1996)
t(17;19)(p13.3;p11)	síndrome de Asperger	Annerén <i>et al.</i> (1995)
del(18)(q12.2->q21.1)	RDNPM, autismo, obesidade	Wilson & Saadi (1989)
del(18)(q21->qter)	autismo, RDNPM, sem sinais dismórficos	Seshadri <i>et al.</i> (1992)
46,XX,del(18)(p11.3)/ 46,XX,i(18q)	autismo, RDNPM, sinais dismórficos	Ghaziuddin <i>et al.</i> (1993)
r(18)	autismo	Fryns & Kleczkowska (1992)
trissomia 21	autismo, síndrome de Down	Howlin <i>et al.</i> (1995); Ghaziuddin (1997)
45,X	autismo, síndrome de Turner	Lewis <i>et al.</i> (1995)
dup(Xp)	RDNPM grave, autismo	Rao <i>et al.</i> (1994)
47,XXY	autismo, síndrome de Klinefelter	Gillberg & Wahlström (1985); Mavrou <i>et al.</i> (1988)
48,XXXXY/49,XXXXXY	RDNPM, autismo, síndrome de Klinefelter	Collacot <i>et al.</i> (1990)
idicY	RDNPM, DPE, autismo	Blackman <i>et al.</i> (1991)

Nota: RDNPM = retardamento do desenvolvimento neuropsicomotor; DPE = déficit pondero-estatural.

A maioria dos autores que descreveram alterações citogenéticas em autistas sugeriram que a anomalia na região cromossômica por eles especificada deveria ter importância etiológica, senão em todos, pelo menos em parte dos casos de autismo. Possivelmente, a maior parte desses relatos não descreve casos de autismo “clássico”, mas sim de indivíduos que apresentam deficiência mental, usualmente grave ou profunda, nos quais se manifestam diversas alterações comportamentais envolvendo as áreas de linguagem e comunicação, interação social e atividades (estereotípias). Um exemplo de como a inclusão de tais casos em uma amostra de autistas pode determinar um viés de averiguação é a diminuição do desvio da razão do sexo, nessas amostras, pela inclusão de pacientes do sexo feminino com deficiência mental, autismo e cromossomopatias.

É pouco provável que o autismo seja decorrente de um número tão grande de genes, tendo em vista a significativa heterogeneidade das anomalias cromossômicas discutidas. Entretanto, frente ao predomínio, mesmo que não significativo, de alterações envolvendo os cromossomos 15, 18 e 21, os esforços de investigação poderiam ser concentrados nessas regiões, no sentido de identificar genes especificamente relacionados ao autismo, a exemplo do já mencionado gene da subunidade beta-3 do receptor do ácido gama-amino butírico (GABA) no braço longo do cromossomo 15.

Outro fato que merece destaque é que a maioria dos pacientes com aberrações cromossômicas associadas ao autismo têm também antecedentes de complicações obstétricas e neonatais, como idade materna avançada, metrorragia, peso baixo ao nascimento, índice de Apgar baixo, choro fraco e distúrbios respiratórios, entre outros. Além disso, esses fatores estão implicados na etiologia da deficiência mental, dos distúrbios de aprendizado, da epilepsia e do próprio autismo, conforme discutido previamente.

Portanto, deve se considerar não apenas a anomalia cromossômica *per se*, mas também a participação de diversos outros fatores deletérios a ela relacionados, na determinação do quadro comportamental desses pacientes.

III - 7.2. Síndromes monogênicas e outras entidades

Além das cromossomopatias, diversas outras condições de transmissão monogênica foram descritas em associação com o autismo, destacando-se a já mencionada e mais adiante discutida síndrome do cromossomo X frágil. Entre as demais, aquelas que se destacaram serão apresentadas a seguir.

III - 7.2.1. Esclerose tuberosa:

A esclerose tuberosa é uma doença autossômica dominante determinada por pelo menos dois genes não alélicos identificados até o momento, localizados em 9q34 (TSC1) e 16p13 (TSC2), sendo mais de 70% dos casos são atribuídos a mutações novas (Hunt & Shepherd, 1993).

Presume-se que os genes responsáveis pela esclerose tuberosa sejam genes de supressão tumoral e que a suposta deficiência protéica associada a esse genótipo possa produzir distúrbios da diferenciação e migração celular nos tecidos, ainda durante o

desenvolvimento embrionário, acometendo principalmente cérebro, retinas, pele, rins e coração (Smalley *et al.*, 1992; Hunt & Shepherd, 1993).

No cérebro, as áreas de crescimento anormal originam áreas de gliose subependimária, além de hamartomas, astrocitomas e tubérculos corticais e subcorticais, os quais deram o nome à doença. Esses tubérculos localizam-se, preferencialmente, em áreas próximas ao núcleo caudado e ao tálamo, e muito raramente no cerebelo, estando implicados na origem de epilepsia, retardamento mental, hiperatividade e déficit da interação social em pacientes com esclerose tuberosa (Hunt & Shepherd, 1993). Outras manifestações descritas são máculas hipocrômicas, especialmente em tronco e membros, os chamados adenomas sebáceos (na realidade angiofibromas) em região nasal e malar, fibromas subungueais, fossetas no esmalte dentário, rabiomiomas cardíacos e tumores renais. A tríade clássica da esclerose tuberosa consiste em deficiência mental, epilepsia e adenomas sebáceos, mas a variabilidade fenotípica é significativa, indo desde indivíduos com o quadro completo até aqueles com mínimas manifestações cutâneas.

A primeira descrição de associação entre autismo e esclerose tuberosa foi feita por Critchley & Earl em 1932, ou seja, antes mesmo da descrição formal do autismo por Kanner em 1943. Ao avaliarem 29 indivíduos acometidos pela esclerose tuberosa, esses autores verificaram que a realização do exame físico de muitos deles era dificultada pela presença de negativismo, apatia, inquietação psicomotora (incluindo movimentos estereotipados), isolamento e alterações da linguagem, como ecolalia, perseveração ou mesmo mutismo, tendo sido classificados como esquizofrênicos catatônicos ou psicóticos.

Foi, entretanto, a partir da década de 80, que essa associação se tornou mais conhecida e difundida, sendo estimado que mais de 40% dos casos de esclerose tuberosa na

infância são acompanhados de sintomatologia autística. Um fato curioso é o de que esses casos ocorrem apenas em pacientes que apresentam epilepsia, levando à hipótese de que, na esclerose tuberosa, autismo e epilepsia sejam causados por um distúrbio cerebral comum, relacionado, por exemplo, a determinadas localizações dos hamartomas no SNC (Gillberg *et al.*, 1994; Smalley *et al.*, 1992; Williamson & Bolton, 1995).

Williamson & Bolton (1995) descreveram um par de irmãos, cujos pais eram normais, no qual o irmão mais velho apresentava esclerose tuberosa e epilepsia, e a irmã mais nova tinha esclerose tuberosa e autismo “atípico”, nenhum deles com evidências de deficiência mental. O estudo por tomografia computadorizada revelou a presença de lesões cerebrais diferentes em cada um deles, sendo mais extensas na irmã, sugerindo que o tamanho e a localização das lesões poderiam estar relacionados com o desenvolvimento de sintomatologia autística, apontando ainda como estruturas possivelmente implicadas o núcleo caudado e o fórnix.

Gillberg *et al.* (1994) avaliaram 28 crianças com esclerose tuberosa na região ocidental da Suécia, verificando que 61% delas preenchem critérios diagnósticos para o autismo, em um índice semelhante a outros trabalhos por eles relatados e superior aos 42% verificados por Hunt & Shepherd (1993), na Escócia. Além disso, calcularam a prevalência da esclerose tuberosa como sendo em torno de 9% entre os autistas, ou até mais de 20%, se considerados apenas os casos de pacientes do sexo feminino, superior aos 5% sugeridos por Hunt & Shepherd (1993). 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.

Dada a prevalência de casos de esclerose tuberosa entre os indivíduos autistas e a sua grande variabilidade de expressão (podendo mesmo passar despercebida em um dos genitores, nos casos familiares), com um fenótipo evolutivo no qual as manifestações cutâneas costumam aparecer após os cinco anos de idade, Hunt & Shepherd (1993) sugeriram que todos os casos de epilepsia de início precoce em crianças autistas, bem como aqueles com recorrência de autismo na irmandade, devem ser submetidos a investigação clínica, no intuito de afastar um possível diagnóstico de esclerose tuberosa.

III - 7.2.2. Hipomelanose de Ito:

A hipomelanose de Ito é uma síndrome neurocutânea de etiologia desconhecida, frequentemente associada a anomalias cromossômicas em mosaico, caracterizada por máculas hipocrômicas em forma de redemoinhos, estrias ou ainda manchas de contornos irregulares, preferencialmente no tronco (figura 4). Além das alterações dermatológicas, a presença de convulsões e deficiência mental completa a tríade de sinais indicativa desse diagnóstico. Outras manifestações associadas são anomalias cardíacas, oculares e esqueléticas.

Akefeldt e Gillberg (1991) relataram três casos de hipomelanose de Ito e autismo, calculando sua frequência como sendo de 0,5% entre os autistas. Zapella (1993) descreveu dois pares de gêmeos, um monozigótico e o outro dizigótico, com diagnóstico de autismo e hipomelanose de Ito, sugerindo que uma disfunção no metabolismo da melatonina poderia explicar a associação entre as duas entidades. Baseado nessa hipótese, esse autor pesquisou

e realmente verificou alteração na secreção de melatonina em um dos pacientes com autismo e hipomelanose de Ito por ele avaliado.

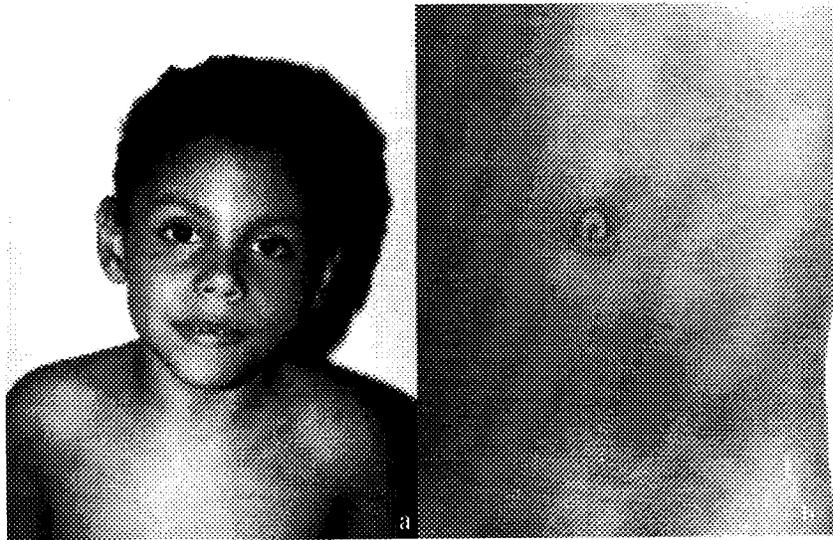


Figura 4: C.D.M., com diagnóstico de hipomelanose de Ito (a),
apresentando manchas hiper e hipocrômicas no tronco (b).

A melatonina é um neurotransmissor produzido pela hipófise durante os períodos de falta de luminosidade; por essa razão, tem sido algumas vezes denominada de “hormônio da escuridão”. Ela está envolvida nos processos de indução do sono e sincronização do ciclo circadiano. Sugere-se que a ingestão de melatonina melhore alguns distúrbios do sono, como insônia crônica, em indivíduos com amaurose (Balentine & Hagman, 1997). Horrigan & Barnhill (1997) descreveram um paciente com SA e distúrbios do sono, tratado com comprimidos de melatonina, que apresentou melhora da insônia e do rendimento escolar, sugerindo que, nesse caso, as alterações neurológicas decorrentes da SA poderiam ter sido responsáveis pela alteração na produção de melatonina.

III - 7.2.3. Neurofibromatose tipo I:

A neurofibromatose tipo I, ou doença de von Recklinghausen, também foi descrita em associação com autismo (Gillberg, 1988) e, juntamente com a esclerose tuberosa e a hipomelanose de Ito parece constituir um grupo de síndromes neurocutâneas associadas ao autismo.

A neurofibromatose tipo I incide em cerca de 1:3.000 indivíduos e sua herança é autossômica dominante, sendo aproximadamente 50% dos casos atribuídos a mutações novas do gene, que está localizado em 17q11.2. Caracteriza-se clinicamente pela presença de manchas café-com-leite em quantidade e localização variáveis, predominando no tronco, pelo desenvolvimento de neurofibromas, e pelos hamartomas nas íris, esses últimos denominados nódulos de Lisch. Além dessas manifestações, a presença de deficiência mental leve, distúrbios de aprendizado e déficits de percepção visuo-espacial ocorre em 8 a 11% dos pacientes, estando muitas vezes relacionada a alterações tumorais no sistema nervoso central, particularmente em gânglios da base, cerebelo e tronco cerebral (Legius *et al.*, 1994).

III - 7.2.4. Fenilcetonúria:

A presença de autismo em pacientes com fenilcetonúria não tratada também já foi descrita (Gillberg, 1988; Chen & Hsiao, 1989). Estudos em modelos animais, induzindo hiperfenilalaninemia, ou seja, simulando esse erro metabólico, demonstraram defeitos da

mielinização encefálica, sendo sugeridas alterações no cerebelo (Huether *et al.*, 1983). Courchesne *et al.* (1988) e Courchesne (1991) também relataram alterações cerebelares em amostras de autistas, corroborando a hipótese acima.

III - 7.2.5. Síndrome de Williams:

Gillberg & Rasmussen (1994) e Gosch & Pankau (1994) descreveram casos de autismo associados à síndrome de Williams, condição que, entre outros sinais, caracteriza-se por personalidade bastante amistosa e comunicativa, manifestações antagônicas àquelas em geral presentes nos autistas. Atualmente, há indícios de que se trate de uma síndrome de genes contíguos, sendo que um dos genes envolvidos parece estar relacionado a alterações dos processos cognitivos de percepção visuo-espacial.

III - 7.2.6. Outras:

Entre outras entidades também descritas em associação com o autismo estão a síndrome de Goldenhar (Landgren *et al.*, 1992), a amaurose congênita de Leber (Rogers & Newhart-Larson, 1989), a síndrome de Ehlers-Danlos tipo II (Sieg, 1992), a seqüência de Moebius (Gillberg & Steffenburg, 1989), a síndrome de Bardet-Biedl (Gillberg & Wahlström, 1985), a síndrome de Joubert (Holroy *et al.*, 1991) e a síndrome de Noonan (Ghaziuddin *et al.*, 1994). Schwartzmann *et al.* (1995) citam ainda casos de autismo

associados a distrofia muscular progressiva de Duchenne, síndrome de Cornelia de Lange, mucopolissacaridose tipo I e histidinemia. Além dessas, Gillberg (1993) refere casos de autismo em indivíduos com os diagnósticos das síndromes de Sotos, Coffin-Lowry e Angelman, da ataxia de Friedreich e da porfiria cutânea tarda.

A maioria das entidades acima descritas têm como manifestação clínica o retardamento mental. Assim como nas cromossomopatias, o mais provável é que esses relatos representem casos de indivíduos com deficiência mental e alguns comportamentos autísticos, e não de pacientes com autismo “puro” ou clássico. Por essa razão, Bax (1994), na Grã-Bretanha, recomenda que os casos de autismo associados a causas conhecidas, como a esclerose tuberosa ou a rubéola congênita, sejam classificados sob tais diagnósticos nos serviços de registro médico.

De todo modo, algumas especulações sobre a fisiopatologia dessas associações não merecem ser descartadas, como a ocorrência de anomalias cerebelares na síndrome de Williams, na amaurose congênita de Leber e na síndrome de Joubert. A associação do autismo com a síndrome de Ehlers-Danlos tipo II, por sua vez, parece ser casual, visto tratar-se de relato aparentemente único na literatura, de entidade via de regra não associada a alterações cognitivas.

III - 8. AUTISMO E A SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

Relatos atuais situam em mais de duas centenas as entidades com mecanismo de transmissão ligada ao cromossomo X humano que se associam ou têm como manifestação principal a deficiência mental. Dentre essas, merece destaque a síndrome do cromossomo X frágil (SXF), ou simplesmente X frágil, associada ao gene FMR-1 (*fragile X mental retardation 1*), também conhecida pelos epônimos de síndrome de Martin-Bell e, no Brasil, síndrome de Escalante.

A SXF é a principal causa hereditária e a segunda fonte genética de retardamento mental, sendo superada, nessa última situação, apenas pela trissomia do cromossomo 21. Tem sido descrita em todas as raças e grupos étnicos, com uma frequência de indivíduos afetados na população próxima a 1 entre 1.000 a 2.000 homens e 1 em 2.500 mulheres. É responsável por 4 a 8% de todos os casos de deficiência mental no sexo masculino, com prevalência de 6% nos homens gravemente acometidos e de 2% nas mulheres com comprometimento intelectual leve (Chudley & Hagerman, 1987; Warren & Ashley, 1995).

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 (figura 3). A expressão é variável, sendo que raramente se verifica um percentual maior que 50% a 60% de células com sítio frágil nos homens afetados, e em torno de 30% nas mulheres afetadas, mesmo em condições ideais de cultura celular (Chudley & Hagerman, 1987; Warren & Ashley, 1995).

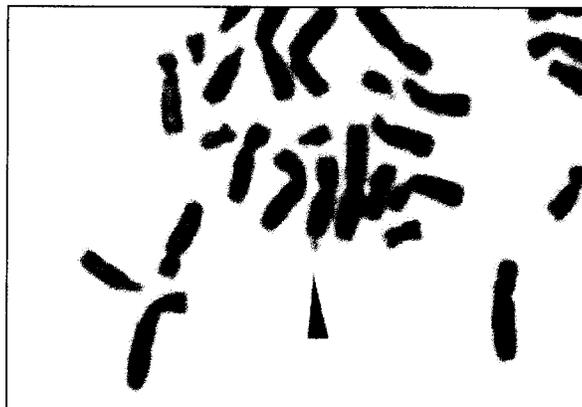


Figura 5: Fotomicrografia de cariótipo demonstrando o sítio frágil no cromossomo X (seta).

Mais eficazes que os estudos citogenéticos, as técnicas de biologia molecular permitem o diagnóstico mais preciso dessa entidade, além de contribuir para a compreensão de seu mecanismo de funcionamento. Foi demonstrado que o genótipo responsável pela SXF está associado a uma região instável do DNA, mais especificamente uma repetição do trinucleotídeo (CGG)_n no primeiro éxon do gene FMR-1, próximo à sua suposta região promotora. Essa repetição de (CGG)_n, que codifica a arginina, é altamente polimórfica na população geral, ocorrendo até 50 cópias em indivíduos normais (em média 43 repetições) e acima de 200 cópias (atingindo 1.000 cópias ou mais) nos indivíduos afetados. Sendo assim, foi definido que a presença de 10 a 50 cópias identifica o estado normal do gene, 50 a 200 cópias indicam uma pré-mutação e mais de 200 cópias representam a mutação completa (Webb, 1991; Jacobs, 1991; Yu *et al.*, 1992, Warren & Ashley, 1995).

Parece haver uma relação positiva entre o tamanho da expansão do trinucleotídeo (CGG)_n, o percentual de positividade citogenética do fra(X) e o grau de comprometimento

intelectual nos homens com a SXF; assim, indivíduos com grandes expansões (mutação completa) apresentam o fra(X) e retardamento mental, enquanto aqueles com pequenas expansões (pré-mutação) são fra(X) negativo e clinicamente normais. Entretanto, essa relação não é sempre válida nas mulheres heterozigotas (Jacobs, 1991).

A transmissão do trinucleotídeo (CGG)_n é instável e em geral ocorre a expansão, apesar da demonstração de alguns casos de retração. Além disso, essa transmissão varia conforme a herança paterna ou materna, havendo uma tendência maior à expansão se transmitido após a gametogênese materna quando, aparentemente, ocorre a transformação da pré-mutação em mutação completa. Esse fato possivelmente está relacionado com o processo de metilação do gene, pois nos indivíduos afetados foi verificado que o gene havia se tornado hipermetilado, enquanto permanecia não metilado e, portanto, presumivelmente funcional nos homens normais, segundo a teoria de Laird (Webb, 1991; Yu *et al.*, 1992, Warren & Ashley, 1995).

Outra característica verificada é a presença de mosaïcismo somático em cerca de 15% das células avaliadas, com demonstração de variabilidade do número anormal de repetições em células diferentes de um mesmo indivíduo (Webb, 1991; Yu *et al.*, 1992).

III - 8.1. Manifestações clínicas

A SXF se caracteriza clinicamente pelo retardamento neuropsicomotor, que nos homens costuma ser grave ou predominantemente moderado, sendo leve ou limitrofe em cerca de um terço das mulheres heterozigotas. Além disso, alguns sinais podem contribuir

para o diagnóstico clínico, destacando-se macrocefalia, face alongada, prognatismo e macrotia, bem como macroorquidia, que não são obrigatórios e se tornam mais evidentes a partir da puberdade. Entre outros sinais já descritos na entidade estão hiperextensibilidade articular, prolapso de valva mitral, dilatação aórtica, peito escavado, palato ogival, miopia e pés planos, sugestivos de possível anomalia do tecido conjuntivo, além de estrabismo, nistagmo, hiper-reflexia e epilepsia (Chudley & Hagerman, 1987). Nas mulheres heterozigotas, cerca de 50% têm alguma manifestação da síndrome, em geral mais branda do que no sexo masculino (Warren & Ashley, 1995).

Além das alterações somáticas, os indivíduos com a SXF apresentam diversas alterações comportamentais, sendo possivelmente essas o principal motivo de encaminhamento dos pacientes para avaliação médica, juntamente com a deficiência mental. São descritos déficit de atenção com hiperatividade psicomotora, auto e heteroagressividade (geralmente com mordedura no dorso das mãos, levando à formação de calosidades), aversão ao contato visual, atraso na aquisição da linguagem verbal, com alterações da fluência e da prosódia (incluindo ecolalia e perseveração), além de estereotípias motoras, como o balançar do tronco e movimentos de *flapping*. A hiperatividade tende a diminuir após a puberdade, mas o déficit de atenção costuma se manter por toda a vida (Chudley & Hagerman, 1987; Reiss & Freund, 1992; Warren & Ashley, 1995). Distúrbios psiquiátricos, como depressão crônica, personalidade esquizóide, esquizoatípica ou histriônica, bem como ansiedade, também são freqüentes nos indivíduos com a SXF, 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 emocional, sugerindo que indivíduos com a SXF possuem um perfil psicológico distinto.

III - 8.2. A associação da SXF com o autismo

Muitas das alterações comportamentais anteriormente descritas estão presentes também no autismo. Essa constatação não passou despercebida por diversos autores, sendo que Turner *et al.* (1980) foram os primeiros a diagnosticar o fra(X)(q27.3) em um indivíduo autista. Foram, contudo, os trabalhos de Brown *et al.* (1982a, 1982b) e Meryash *et al.* (1982) que alertaram a comunidade científica para essa possível associação. Suas observações despertaram particular interesse pois, pela primeira vez, se identificava uma alteração no cromossomo X em pacientes com autismo, um distúrbio que afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino e para o qual havia a sugestão anterior de que se tratasse de condição ligada ao X (Cohen *et al.*, 1991).

Hagerman *et al.* (1986a) foram os primeiros a detectar o fra(X) em duas mulheres com autismo e não aparentadas, tendo considerado também que essa condição corresponderia a manifestação cognitiva e comportamental mais grave da SXF em mulheres. Posteriormente, Cohen *et al.* (1989), baseados na avaliação de 32 mulheres autistas, das quais 9,4% manifestavam o fra(X), em um índice semelhante aos 8% verificado em 363 homens autistas pelos mesmos autores, afirmaram que a SXF parece ser tão comum em autistas do sexo feminino quanto nos do sexo masculino, sendo nessas observações apoiados por Bailey *et al.* (1993).

A sugestão de uma possível relação causal entre a SXF e o autismo originou a hipótese de que a SXF 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),

termo esse que seria utilizado para pacientes tanto do sexo masculino quanto do feminino (Gillberg *et al.*, 1988).

Gillberg *et al.* (1986) avaliaram dez meninos que preenchiam os critérios do DSM-III para autismo e tinham pesquisa citogenética do fra(X) positiva, incluindo um par de irmãos e um par de primos em primeiro grau. Apesar de agrupá-los sob a denominação de AFRAX, em mais da metade dos casos havia outros fatores de risco que poderiam estar implicados na etiologia do quadro clínico, incluindo fatores pré e perinatais como metrorragia no primeiro trimestre, sintomas de toxemia materna e hiperbilirrubinemia neonatal, bem como um caso de malformação de SNC em fossa posterior (anomalia de Arnold-Chiari). Além disso, a variabilidade de manifestações comportamentais dentro desse grupo foi grande, indicando heterogeneidade clínica.

A frequência de indivíduos com a SXF entre os autistas varia em diferentes estudos (tabela 7). Gillberg (1988), revisando diversas publicações, calculou entre 5 e 16% a participação da SXF como fator etiológico em todos os casos de autismo.

Por outro lado, nem sempre essa alta incidência da SXF entre indivíduos com autismo pode ser verificada. Diversos autores não encontraram nenhum caso da SXF em amostras de autistas, ou quando a detectaram, a incidência foi bastante reduzida (tabela 7).

Tabela 7: Frequência de indivíduos com a SXF em amostras de autistas, conforme sexo e instrumento diagnóstico utilizado.

valor	N	sexo	instrumento	autor(es)
18%	27	M	n.e.	Brown <i>et al.</i> (1982b)
5,3%	76	M	DSM-III	Watson <i>et al.</i> (1984)
0	57	M/F	n.e.	Venter <i>et al.</i> (1984, 1986)
0	6	M	n.e.	White (1984)
0	25	M	n.e.	Leckman (1984)
5%	20	M	n.e.	Mikkelsen (1984)
1%	70	M	n.e.	Turner (1984)
6%	16	M	n.e.	Chudley (1984)
4,3%	23	M/F	Rutter	Jorgensen <i>et al.</i> (1984)
0	37	M/F	DSM-III	Goldfine <i>et al.</i> (1985)
17%	40	M/F	DSM-III	Gillberg & Wahlström (1985)
13%	102	M/F	DSM/Rutter	Blomqvist <i>et al.</i> (1985)
0	18	M	próprios	Pueschel <i>et al.</i> (1985)
0	75	n.e.	n.e.	Payton <i>et al.</i> (1986)
12,5%	144	M	DSM-III	Fisch <i>et al.</i> (1986)
13,1%	183	M	DSM-III	Brown <i>et al.</i> (1986)
9,6%	489	M	n.e.	Brown <i>et al.</i> (1986) ¹
7,7%	614	M	n.e.	Brown <i>et al.</i> (1986) ²
15,8%	101	M	DSM-III	Wahlström <i>et al.</i> (1986)
0	21	F	DSM-III	Wahlström <i>et al.</i> (1986)
0	11	M	n.e.	Reis <i>et al.</i> (1986)
0	15	M	DSM-III/CARS	Jayakar <i>et al.</i> (1986)
12%	25	M	DSM	McGillivray <i>et al.</i> (1986)
3,2%	31	M	DSM	Wright <i>et al.</i> (1986)
0	9	F	DSM	Wright <i>et al.</i> (1986)
4,8%	n.e.	n.e.	n.e.	Arinami & Kondou (1986)

Tabela 7: Frequência de indivíduos com a SXF em amostras de autistas, conforme sexo e instrumento diagnóstico utilizado (continuação).

valor	N	sexo	instrumento	autor(es)
5,1	39	M	DSM	Matsuishi <i>et al.</i> (1987)
0	8	F	DSM	Matsuishi <i>et al.</i> (1987)
10%	20	M	DSM-III	Crowe <i>et al.</i> (1988)
6,6%	30	M	n.e.	Mavrou <i>et al.</i> (1988)
8%	363	M	DSM-III	Cohen <i>et al.</i> (1989)
9,4%	32	F	DSM-III	Cohen <i>et al.</i> (1989)
2,4%	41	M	DSM	Ho & Kalousek (1989)
2,4%	85	M	DSM	Madokoro <i>et al.</i> (1989)
0	12	F	DSM	Madokoro <i>et al.</i> (1989)
2,4%	85	M	DSM-III	Payton <i>et al.</i> (1989)
2,7%	75	M/F	ADI/DSM-III	Piven <i>et al.</i> (1991)
5,4%	1006	M	DSM-III	Fisch (1992)
31,8%	22	M/F	DSM-III	Malmgren (1992)
7,7%	104	M/F	DSM-III	Li <i>et al.</i> (1993)
6,9%	n.e.	M	n.e.	Bolton & Rutter (1990)
4%	n.e.	F	n.e.	Bolton & Rutter (1990)
1,6%	125	M/F	ADI	Bailey <i>et al.</i> (1993)
5%	40	F	ADI	Bailey <i>et al.</i> (1993)
0	102	M	DSM	Hashimoto <i>et al.</i> (1993)
0	12	F	DSM	Hashimoto <i>et al.</i> (1993)
0	79	M/F	ADI/ADOS	Hallmayer <i>et al.</i> (1994)
0	139	M/F	ADI-R/ADOS	Klauck <i>et al.</i> (1997)
12%	25	M/F	CID-10	Gurling <i>et al.</i> (1997)

n.e. = não especificado

¹ dados agrupados, excluindo os estudos com resultados negativos.

² dados agrupados, grupo total (12 estudos)

Bailey *et al.* (1993) pesquisaram a SXF em 125 indivíduos autistas, incluindo casos isolados, casos familiares e pares de gêmeos, encontrando o fra(X) em 1,6%, concluindo que a SXF não é tão freqüente em autistas e não deveria receber destaque como fator etiológico em relação às demais causas genéticas relacionadas ao autismo.

Uma outra maneira de investigar a associação da SXF com o autismo é fazendo o caminho inverso, ou seja, identificando entre os indivíduos sabidamente afetados pela SXF aqueles com o diagnóstico de autismo (Brown *et al.*, 1986; Einfeld *et al.*, 1989; Reiss & Freund, 1990).

Hagerman *et al.* (1986b) investigaram 50 homens com a SXF, diagnosticando 16% deles como autistas, segundo o DSM-III. Considerando não o quadro completo, ou seja, sendo preenchidos apenas parte dos critérios diagnósticos, 90% dos indivíduos nessa amostra apresentavam sinais de comportamento autista, como estereotípias de mãos, ecolalia e(ou) fala perseverativa, além de aversão ao olhar, hiperatividade e(ou) comportamento autodestrutivo.

Reiss & Freund (1992) avaliaram 34 meninos com a SXF, usando como controle outros 34 meninos com deficiência mental (excluída a SXF), pareados por idade e QI, segundo os critérios do DSM-III-R. Esses autores verificaram que os meninos com a SXF demonstraram maior déficit na interação social e em atividades de grupo, na comunicação verbal e não-verbal, além de comportamento motor repetitivo e aparente resposta anormal a estímulos sensoriais, como hipersensibilidade ao som ou maior tendência a cheirar ou lambem objetos.

As observações desses e de outros autores estão resumidas na tabela 8.

Tabela 8: Prevalência de autistas em amostras de indivíduos com a SXF, segundo sexo e instrumento diagnóstico.

valor	N	sexo	instrumento	autor(es)
19%	27	M	n.e.	Brown <i>et al.</i> (1982b)
16,6%	30	M	n.e.	Fryns & van den Berghe (1983)
33,3%	27	M	n.e.	Brondum-Nielsen (1983)
22,1%	9	M	n.e.	Jacobs <i>et al.</i> (1983)
5%	61	M	n.e.	Partington (1984)
12%	41	M	n.e.	Simola (1984)
14,3%	21	M	n.e.	Fryns <i>et al.</i> (1984)
17,6%	17	M	n.e.	Rhoades (1984)
25%	28	M/F	DSM-III	Wisniewski <i>et al.</i> (1985)
16%	50	M	DSM-III	Hagerman <i>et al.</i> (1986b) ¹
3%	50	M	ABC	Hagerman <i>et al.</i> (1986b) ¹
0	50	M	E2	Hagerman <i>et al.</i> (1986b) ¹
17,3%	150	M	DSM-III	Brown <i>et al.</i> (1986)
21,2%	434	M	DSM-III	Brown <i>et al.</i> (1986) ²
39%	23	M	Autiscale	Borghgraef <i>et al.</i> (1987)
9,1%	44	M/F	DSM-III-R	Einfeld <i>et al.</i> (1989) ³
17,6%	17	M	DSM-III-R	Reiss & Freund (1990)
43%	7		DSM-III	Cohen <i>et al.</i> (1991)
15%	28	M	DSM-III	Cohen <i>et al.</i> (1991)

n.e. = não especificado;

¹ mesma amostra, submetida a diferentes critérios diagnósticos.

² dados agrupados de 12 estudos.

³ o grupo controle obteve 8,9% , resultando em uma diferença não significativa.

Em nosso meio, Guerreiro (1993) avaliou 11 indivíduos com SXF e encontrou diversas características autísticas, como atraso na aquisição da linguagem em 100%, diminuição do contato visual em 90,9% e movimentos estereotipados em 72,7% dos pacientes. Dentre as alterações da linguagem, 81,8% dos pacientes demonstraram fala repetitiva e perseverativa, 63,6% tinham entonação anormal, 72,7% fala impulsiva e 54,5% fala desconexa. Outros comportamentos não incluídos entre os critérios diagnósticos

essenciais, também estavam presentes, a exemplo de hiperatividade em 72,7% e mordedura com conseqüente calosidade no dorso das mãos em 27,2%.

Os valores obtidos, seja com a pesquisa do fra(X) em autistas, ou pela identificação de autistas em indivíduos com a SXF, foram conflitantes e muito variados, o que originou algumas hipóteses que tentaram explicar tal variação.

A primeira dessas hipóteses, sugerida por Fisch *et al.* (1986), é que, freqüentemente, as amostras são pequenas. Brown *et al.* (1986) avaliaram 183 autistas do sexo masculino e encontraram 13,1% de positividade para o fra(X); ao agruparem os valores de 11 outros estudos, totalizando 614 indivíduos autistas, chegaram a uma estimativa de 7,7%. Semelhante metodologia foi utilizada por Fisch (1992), que agrupou 1006 autistas do sexo masculino, dos quais 5,4% mostraram o fra(X). Por outro lado, comparando esse valor ao obtido com os dados agrupados de 5601 homens com deficiência mental, dos quais 5,5% eram fra(X) positivo, Fisch (1992) verificou que esses valores não diferiam significativamente, concluindo que a associação da SXF com o autismo se devia à relação da primeira com a deficiência mental, a qual também está presente na maioria dos autistas.

Uma outra explicação, segundo Fisch *et al.* (1986) e Brown *et al.* (1986), é que nem sempre o diagnóstico do autismo é preciso. Nesse sentido, Payton *et al.* (1986), revisando trabalhos anteriores, nos quais a freqüência do fra(X) em autistas variou de 0 a 20%, notaram que, em alguns desses estudos, os instrumentos diagnósticos não eram claros ou sequer mencionados. Hagerman *et al.* (1986b) afirmaram, por sua vez, que a aplicação de diferentes critérios diagnósticos para o autismo, mesmo que referentes a uma única amostra, pode resultar em interpretações distintas de um distúrbio que, por si só, é clinicamente heterogêneo. Einfeld *et al.* (1989) consideraram, também, que a utilização de diferentes

instrumentos na avaliação de tais pacientes leva a variações na confiabilidade e na validade dos resultados.

Outros autores sugeriram ainda pelo menos mais três fatores como responsáveis pelas diferenças já mencionadas. Tanto Brown *et al.* (1986) quanto Einfeld *et al.* (1989) propuseram que um deles seria a variação nos processos de amostragem entre os estudos, pois alguns autores investigaram pacientes oriundos de serviços médicos gerais, escolas especializadas ou encaminhados por diferentes especialidades, tais como pediatria, genética, neurologia ou psiquiatria, enquanto outros analisaram amostras procedentes de instituições para pessoas com distúrbios de comportamento, nas quais seria mais provável encontrar indivíduos cujo comportamento apresentava características autísticas.

Além disso, Einfeld *et al.* (1989), baseados em observações prévias de outros autores, sugeriram que o diagnóstico de sintomas autísticos poderia ser influenciado pela idade na qual se avalia o indivíduo com SXF, pois tais sintomas tenderiam a ser mais frequentes nos pacientes mais jovens, se tornando menos evidentes nos mais velhos.

Einfeld *et al.* (1989) mencionaram, também, que a maioria dos trabalhos não utilizou grupos controle. Tais autores avaliaram 44 indivíduos com fra(X) e encontraram 4 (ou 9,1%) entre aqueles que preenchiam os critérios diagnósticos do DSM-III-R para o autismo; valor que não diferia significativamente do encontrado entre 45 controles com deficiência mental (8,9%). Watson *et al.* (1984) encontraram 5,3% de indivíduos com o fra(X) em uma amostra de 76 homens autistas, valor referido como semelhante à frequência de fra(X) em pacientes com retardamento mental grave sem outra anomalia cromossômica associada (até 9%), sugerindo que a SXF possa ser a causa do distúrbio grave de desenvolvimento neuropsicológico presente no autismo, em pelo menos uma proporção dos casos.

Por outro lado, Li *et al.* (1993) referiram ter detectado o fra(X) em 7,69% de indivíduos em uma amostra de autistas e, ao compararem esse valor com os 3,81% detectados em uma população composta por crianças com deficiência mental moderada ou grave (Li *et al.*, 1988), sugeriram que essa anomalia cromossômica deveria estar muito mais fortemente associada ao autismo do que à deficiência mental.

Um outro fator possivelmente implicado na variação entre os estudos seriam as diferenças nas técnicas citogenéticas utilizadas para detecção do fra(X), assim como os critérios de positividade para o fra(X), que variavam de 1% a maior que 4%, em diferentes trabalhos (Piven *et al.*, 1991; Bolton *et al.*, 1992; Gurling *et al.*, 1997). Piven *et al.* (1991) alertaram, ainda, para a necessidade da distinção correta entre o sítio frágil em Xq27.3, associado à SXF, e o em Xq27.2, considerado comum na população e não associado a fenótipo anormal. Esses possíveis erros metodológicos estão sendo atualmente evitados pela utilização de técnicas de biologia molecular para o diagnóstico da SXF (Malmgren *et al.*, 1992; Li *et al.*, 1993; Hallmayer *et al.*, 1994; Klauck *et al.*, 1997; Gurling *et al.*, 1997). Além da expansão do trinucleotídeo (CGG)_n, alguns trabalhos pesquisaram mutações pontuais no gene FMR-1 em autistas, não tendo sido encontrada nenhuma alteração desse tipo (Malmgren *et al.*, 1992; Hallmayer *et al.*, 1994; Gurling *et al.*, 1997; Klauck *et al.*, 1997). Gurling *et al.* (1997) estudaram características do gene FMR-1 em 25 famílias com casos múltiplos de autismo e SXF, tentando correlacionar o tamanho da expansão do (CGG)_n com o autismo. Além de não serem detectadas correlações entre determinados tamanhos de (CGG)_n e a presença de sintomas autísticos, esses autores descreveram um par de gêmeas monozigóticas com SXF e manifestações clínicas diferentes, tendo uma delas autismo e a outra deficiência mental leve e altos níveis do que foi denominado “ansiedade

social”. Em ambas foram detectadas expansões de (CGG)_n compatíveis com a mutação completa e de tamanhos semelhantes, afastando a hipótese de que diferenças no comportamento pudessem ser atribuídas a variações nessa expansão.

Um outro aspecto, segundo Brown *et al.* (1986), seria decorrente de diferentes prevalências da SXF em indivíduos autistas, conforme origem étnica ou localidade onde se realizou o estudo. Essa foi a suposição de Hashimoto *et al.* (1993), quando não detectaram nenhum caso da SXF em uma amostra de 116 autistas no Japão. Arinami e Kondou (1986), contudo, haviam previamente calculado a prevalência do fra(X) em autistas japoneses como sendo de 4,8%, semelhante a países com outras composições raciais. Dessa forma, a hipótese de Brown *et al.* (1986) e de Hashimoto *et al.* (1993) não parece ser válida, pois a SXF, assim como o autismo, não possui predileção étnica.

III - 9. DEFININDO A IMPORTÂNCIA DOS FATORES GENÉTICOS E UM POSSÍVEL MECANISMO DE HERANÇA PARA O AUTISMO

A associação do autismo com algumas condições geneticamente determinadas, incluindo as aberrações cromossômicas e as entidades discutidas nos capítulos anteriores, sugere forte participação de fatores genéticos na determinação desse distúrbio. Estudos populacionais, bem como em famílias e em pares de gêmeos, vêm sendo realizados no intuito de verificar essa hipótese. Nas famílias, procura-se observar a recorrência de quadro semelhante ou a presença de distúrbios correlatos em parentes próximos, especialmente nos genitores, nos filhos e na irmandade. Nos estudos em gêmeos, verifica-se a taxa comparativa de concordância entre os pares mono e dizigóticos (Ciaranello & Ciaranello, 1995). Esses aspectos serão abordados no presente capítulo.

Estudos em famílias com mais de um caso de autismo são úteis no sentido de observar variações ou similaridades fenotípicas, bem como possibilitar o cálculo do risco de recorrência familiar. Além disso, nos casos familiares, ficam reduzidas as chances de estarmos diante de um caso não relacionado a etiologia genética. Antes de incluir tais famílias para análise, é importante realizar avaliação detalhada dos indivíduos afetados, para excluir etiologias bem definidas, como, por exemplo, a SXF e a esclerose tuberosa.

III - 9.1. Estudos populacionais

Estudos populacionais, em diferentes países, têm demonstrado uma incidência na população geral de dois a dez casos de autismo em cada 10.000 habitantes (Ritvo *et al.*, 1985b; Gillberg, 1990a; Wolff, 1991; Jorde *et al.*, 1991; Folstein & Piven, 1991; Spiker *et al.*, 1994; Ciaranello & Ciaranello, 1995), sendo o valor de 4 afetados para cada 10.000 habitantes o mais difundido. Uma incidência de 10:10.000 na Suécia foi sugerida por Gillberg (1990a), mas esse índice não indica que, necessariamente, o autismo tenha alta incidência nessa região, podendo estar relacionado ao fato de que se trata de país com melhor qualidade de vida e assistência médica, facilitando a identificação de casos de autismo.

Outro dado apontado pelos estudos epidemiológicos é o desvio da razão de sexo, da ordem de 3 a 4 homens afetados para cada mulher autista, sendo que essas, em geral, são mais gravemente comprometidas (Ritvo *et al.*, 1985b; Gillberg, 1990a; Wolff, 1991; Jorde *et al.*, 1991; Folstein & Piven, 1991; Spiker *et al.*, 1994; Ciaranello & Ciaranello, 1995).

Vale mencionar que a incidência pode atingir valores de 20 casos para 10.000 e o desvio da razão de sexo se torna menor quando incluídos os casos de sintomatologia atípica (Wing, 1991a; 1991c; Wolff, 1991; Volkmar & Cohen, 1988; Gillberg & Coleman, 1972; Gillberg, 1990a). Wolff (1991) observou que a razão de sexo se torna mais próxima de 1:1 nos casos de autismo associado a doença cerebral orgânica ou deficiência mental grave.

III - 9.2. Estudos em famílias

Ciaranello & Ciaranello (1995), analisando diversos estudos anteriores, referiram maior incidência de distúrbios psiquiátricos e déficits cognitivos nos genitores e outros parentes de indivíduos autistas, compreendendo dificuldades no relacionamento social, déficits de linguagem como prosódia anormal e linguagem não-verbal pobre, personalidade esquizóide, distúrbios esquizoafetivos, distúrbios de leitura e síndrome de Asperger, tendo essa última uma agregação familiar bastante alta, com recorrência em até 17% dos familiares avaliados.

Folstein & Piven (1991) relataram que os pais de indivíduos autistas são, freqüentemente, citados como hipersensíveis, pouco comunicativos, com tendência ao isolamento e demonstram pouca afinidade com o examinador, além de dedicar-se a poucos interesses e falhar nas respostas empáticas ou emocionais. Com relação à linguagem, costumam apresentar déficits no uso da linguagem pragmática e no discurso narrativo, sendo ora vagos, ora excessivamente detalhistas no conteúdo de suas informações. Esses autores sugeriram que tais características podem ser consideradas como formas mais leves do autismo, o que caracterizaria sua expressividade variável (Folstein & Piven, 1991; Ciaranello & Ciaranello, 1995).

Ainda no tocante à expressividade, Spiker *et al.* (1994) avaliaram 37 famílias com múltiplos casos de autismo e verificaram que irmãos autistas geralmente eram discordantes em relação a alguns sinais clínicos, assim como no desempenho intelectual e na habilidade verbal, mas muitas vezes mostravam-se concordantes em relação aos comportamentos ritualísticos e repetitivos, déficits de interação social e interpretação das expressões faciais.

Outra observação desses autores foi de que, dentro de determinadas famílias, não houve dificuldade em se definir o número de acometidos na irmandade, pois o indivíduo ou era claramente afetado, ou não.

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.

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.

O risco de recorrência do autismo varia segundo diferentes estudos (Jorde *et al.*, 1991; Folstein & Piven, 1991), sendo estimado entre 2 e 6% para a irmandade, ou seja, 50 a 150 vezes maior que o risco para a população geral, considerando-se a incidência de 4:10.000 (Ritvo *et al.*, 1985b; Smalley *et al.*, 1995; Ciaranello & Ciaranello, 1995; Simonoff & Rutter, 1996).

III - 9.3. Estudos em gêmeos

Enquanto a ocorrência de agregação familiar não é suficiente para indicar que um determinado distúrbio seja geneticamente determinado, os estudos em pares de gêmeos são considerados particularmente úteis para confirmar a participação do genótipo na determinação do fenótipo (Bailey *et al.*, 1995).

Com relação ao autismo, Folstein & Rutter (1977) avaliaram 21 pares de gêmeos na Grã-Bretanha e encontraram uma taxa de concordância de 36% (4/11) entre os monozigóticos (MZ) e de 0% (0/10) entre os dizigóticos (DZ). Todavia, ao considerar outras alterações do desenvolvimento, como distúrbios da leitura, atraso de fala e retardamento mental, a taxa de concordância entre os MZ subiu para 82%, e, entre os DZ, para 10%.

Similarmente ao estudo de Folstein & Rutter (1977), Steffenburg *et al.* (1989) avaliaram também a taxa de concordância de distúrbios cognitivos, que foi de 91% entre os MZ e 30% entre os DZ. Esses autores mencionaram ainda que nenhum dos gêmeos sem autismo apresentavam problemas na área do relacionamento social.

Smalley *et al.* (1991) agruparam dados de diversos estudos de gêmeos autistas com os onze casos por eles avaliados e descreveram concordância de 64% para os MZ e 9% para os DZ.

Nos Estados Unidos, Ritvo *et al.* (1985a) relataram concordância de 96% entre os MZ e 24% entre os DZ. Esse trabalho, contudo, recebeu diversas críticas pela inadequação na coleta de dados, incluindo pares de gêmeos de sexos diferentes, sendo o único a

descrever uma taxa significativamente alta de concordância entre gêmeos DZ com autismo (Folstein & Piven, 1991; Ciaranello & Ciaranello, 1995).

Steffenburg *et al.* (1989) investigaram 21 pares de gêmeos (incluindo um caso de trigêmeos MZ afetados pela síndrome do cromossomo X frágil), selecionados a partir do diagnóstico de autismo em pelo menos um dos indivíduos, e verificaram uma taxa de concordância de 91% (10/11) entre os MZ (incluindo os trigêmeos) e 0% (0/10) entre os DZ. O único caso de discordância entre os MZ foi em um par de gêmeos que sempre haviam sido considerados DZ, tanto pelos pais quanto pelos profissionais que os atendiam, sendo que o teste de zigosidade foi realizado por ocasião do estudo. Nesse par, o gêmeo autista tinha mais intercorrências ambientais que o irmão sem autismo. Além disso, em todos os casos de concordância para autismo, ambos os membros do par de gêmeos tinham antecedentes de intercorrências pré, peri ou neonatais comumente associadas ao autismo, ao passo que entre os discordantes, 70% dos elementos do par que eram autistas apresentavam intercorrências perinatais (distócia de apresentação, asfixia ou hiperbilirrubinemia).

Os achados de uma taxa de concordância muito alta entre os MZ e uma correspondente discordância entre os DZ, indicadas por Steffenburg *et al.* (1989) e por Folstein & Rutter (1977), sugerem a participação de fatores genéticos na determinação do autismo entre os casos descritos por esses autores. Contudo, a associação com problemas perinatais nos pares discordantes mostra que, muitas vezes, fatores ambientais devem ter sua parcela de participação no autismo (Steffenburg *et al.*, 1989), ou mesmo em outras formas de distúrbios abrangentes do desenvolvimento (Vukicevic & Siegel, 1990).

III - 9.4. Mecanismo de herança

Diversos fatores dificultam a análise de segregação no autismo (Jorde *et al.*, 1991), a começar pelo diagnóstico, nem sempre preciso, e também pelos diversos fatores que levam a tendenciosidade das avaliações nesse tipo de estudo. Além disso, autistas adultos raramente deixam prole, o que impede o cálculo do risco de transmissão para gerações seguintes, limitando os estudos aos casos de recorrência na irmandade. E, possivelmente, o ponto mais importante relaciona-se às várias evidências de que o autismo seja uma entidade clínica e etiologicamente heterogênea.

Em relação à etiologia, alguns mecanismos de herança podem ser afastados, tendo em vista aspectos como razão de sexo e(ou) distribuição familiar.

Sendo assim, a herança ligada ao Y, ou holândrica, poderia ser descartada, visto ser o autismo um distúrbio de ocorrência predominante, porém não exclusiva, no sexo masculino.

A herança ligada ao X dominante parece ser pouco provável, já que uma de suas características principais é a maior incidência no sexo feminino, o que não ocorre no autismo.

A herança ligada ao X recessiva, por sua vez, até poderia explicar o excesso de homens afetados. Entretanto, a presença de mulheres autistas, que são responsáveis por cerca de 20 a 25% do total dos casos estaria, teoricamente, na dependência de pais afetados, o que não é visto na prática, a menos que se considere a presença de manifestações parciais em mulheres heterozigotas.

Hallmayer *et al.* (1996) consideraram dois fatores como importantes para identificar o possível mecanismo de herança do autismo. O primeiro seria o desvio da razão de sexo nesse distúrbio. O outro, refere-se à transmissão de um gene de homem a homem, a qual não ocorre na herança ligada ao cromossomo X. Diante disso, esses autores avaliaram 77 casos de autismo, tanto familiares quanto esporádicos; em 11 famílias havia recorrência em primos e meio-irmãos, em seis delas pelo lado paterno, sendo caracterizada transmissão homem-a-homem. Os autores concluíram que, em pelo menos parte das famílias, o autismo seria transmitido de forma autossômica.

Um mecanismo de herança possível seria o autossômico dominante. Contudo, no caso de se considerar a ocorrência de penetrância completa, cada indivíduo autista seria então resultado de uma mutação nova, pois a maioria tem genitores normais. Dessa maneira, a presença de múltiplos afetados em uma irmandade implicaria na hipótese de mosaicismismo gonadal, ou ainda múltiplas mutações novas, o que parece pouco provável. Esse padrão de herança, com penetrância total, foi afastado segundo a análise de segregação feita por Ritvo *et al.* (1985b) que, entretanto, consideraram possível o modelo dominante autossômico com falta de penetrância, sendo essa estimada em em 40%.

Os mesmos autores sugeriram herança autossômica recessiva após avaliar 46 famílias com recorrência de autismo e obter um índice de segregação de $0,19 \pm 0,07$ (Ritvo *et al.*, 1985b). Todavia, como não foi realizada a pesquisa da síndrome do cromossomo X frágil, os próprios autores admitiram que a inclusão de indivíduos com essa condição que, segundo eles, seria responsável por cerca de 10% dos casos de autismo, pode ter contribuído para um desvio de averiguação na amostra estudada.

A partir de uma amostra de indivíduos autistas da qual foram excluídos os casos de etiologia definida, Jorde *et al.* (1991) fizeram a análise de segregação considerando o modelo esporádico, os diferentes mecanismos de herança monogênica e o modelo multifatorial ou poligênico. Os resultados não corroboraram os padrões de herança associados a um gene principal, e os autores constataram outros indícios consistentes com o modelo de limiar multifatorial.

Hallmayer *et al.* (1996), discutindo o modelo de herança multifatorial no autismo, citaram o trabalho de Smalley (1991), que determinou um risco de recorrência de 3 a 5% para a irmandade e herdabilidade entre 80 e 90%, e o de LaBuda *et al.* (1993) que estimaram a herdabilidade como próxima a 100%.

Comparando as características do mecanismo multifatorial relacionadas por Thompson *et al.* (1993) e o observado no autismo, temos:

1. A ausência de distribuição familiar sugestiva de algum padrão monogênico de herança.

Geralmente, as descrições são indicativas de recorrência colateral do distúrbio, em geral na mesma irmandade, porém sem distribuição indicativa de herança monogênica, sendo raros os relatos de transmissão vertical do autismo, o que também poderia estar relacionado ao fato de que indivíduos autistas raramente se reproduzem (Jorde *et al.*, 1991).

2. O risco de recorrência para parentes em primeiro grau, determinado a partir de estudos de famílias, é aproximadamente a raiz quadrada do risco populacional. Considerando-se a

estimativa mais aceita para a incidência do autismo, ou seja, de 4 casos para cada 10.000 nascimentos, a raiz quadrada desse valor é igual a 2/100, ou 2%, um valor próximo ao

proposto como risco empírico de recorrência para a irmandade, sugerido em diversos trabalhos, conforme mencionado anteriormente.

3. A herança multifatorial prevê a redução considerável no risco de recorrência para parentes em segundo e terceiro grau de um indivíduo afetado, sendo que esse passa a ser ainda menor para os parentes mais afastados. Jorde *et al.* (1991) estimaram um risco de recorrência de 4,5% para parentes em primeiro grau, 0,13% e 0,05% para os de segundo e terceiro grau de indivíduos autistas, respectivamente.
4. O risco de recorrência deve sofrer aumento significativo em famílias com mais de um afetado, indicando redução do limiar para o desencadeamento do distúrbio.
5. Quando um distúrbio é mais freqüente em um determinado sexo, o risco de recorrência é maior caso o afetado seja do sexo menos propenso à ocorrência do distúrbio. No autismo, Jorde *et al.* (1991) referiram um risco de recorrência de 3,7% se o propósito for do sexo masculino e de 7,0%, se for do sexo feminino. Esses mesmos autores já haviam sugerido uma diferença ainda maior, estimando em 8,6% o risco geral de recorrência, com a ressalva de que se o primeiro caso na família fosse do sexo masculino, esse risco seria reduzido para 7%, subindo para 14,5% se fosse do sexo feminino (Ritvo *et al.*, 1989).
6. Quanto mais grave a anomalia, mais alto é o risco de recorrência.
7. Se a taxa de concordância em gêmeos DZ for menos da metade da taxa em gêmeos MZ, o caráter não pode ser autossômico dominante, e se for menos de um quarto da taxa em MZ, não pode ser autossômico recessivo. Considerando-se o trabalho de Smalley *et al.* (1991), com dados agrupados, a taxa de concordância para o autismo em gêmeos MZ seria sete vezes maior que em DZ.

8. Quando os pais são consangüíneos, um aumento no risco de recorrência poderia estar refletindo o efeito aditivo da homozigose de múltiplos genes transmitidos de forma autossômica recessiva.

Ainda dentro do modelo poligênico, Jorde *et al.* (1991) não descartaram que, talvez em uma pequena proporção das famílias com autismo, possa haver um gene principal, sendo o fenótipo dependente da interação desse com outros genes secundários, assim como com fatores ambientais. Estudos mais recentes sugeriram a existência de um número pequeno (da ordem de três a dez) de genes não alélicos causadores do autismo (Bailey *et al.*, 1995; Pickles *et al.*, 1996), havendo alguns genes candidatos.

III - 9.5. Genes candidatos

O conhecimento das bases moleculares das doenças são inicialmente determinados por estudos de ligação e estudos de associação. Tais estudos possibilitaram a identificação de alguns genes candidatos para o autismo.

Por estudos de ligação entende-se quando um determinado gene, em geral associado a uma condição patológica específica, mostra co-segregação com um marcador de DNA conhecido. Os estudos de associação, por sua vez, visam demonstrar a associação de um determinado gene a outras entidades ou genes específicos, como foi feito, por exemplo, com a hiperplasia adrenal congênita, cujo gene se localiza próximo ao complexo principal do sistema de histocompatibilidade humano HLA, no braço curto do cromossomo 6 (Ciaranello & Ciaranello, 1995).

Uma grande dificuldade na realização de estudos de biologia molecular em condições que não possuem marcadores biológicos é a definição exata de “indivíduo afetado”, como ocorre, em geral, nos distúrbios do comportamento (Jorde *et al.*, 1991; Ciaranello & Ciaranello, 1995; Smalley & Collins, 1996, Hallmayer *et al.*, 1996). Outra dificuldade, apontada por Jorde *et al.* (1991) e por Smalley & Collins (1996), especificamente no autismo, é que, com frequência, se observam apenas casos isolados, sendo poucas as genealogias com dois ou mais casos, e quase nunca há transmissão por duas ou mais gerações sucessivas.

Um dos primeiros estudos de ligação em indivíduos autistas se mostrou inconclusivo (Spence *et al.*, 1985). Entre as possíveis causas desse insucesso estava a utilização de um número reduzido de marcadores genéticos, que incluiu 28 marcadores eritrocitários e enzimas séricas, assim como a sensibilidade à feniltiocarbamida (PTC) e o complexo HLA.

Um gene candidato ao autismo é o gene da subunidade beta do receptor do ácido gama-amino butírico (GABA), localizado no braço longo do cromossomo 15, próximo à região crítica para as síndromes de Angelman e Prader-Willi, conforme mencionado previamente (Baker *et al.*, 1994; Bunday *et al.*, 1994).

Martineau *et al.* (1994) investigaram marcadores genéticos para os genes da hidroxilase de tirosina (cromossomo 11), beta-hidroxilase de dopamina (cromossomo 9) e receptor D3 da dopamina (cromossomo 3) em 50 autistas e 50 controles normais, obtendo resultados igualmente inconclusivos. Por outro lado, resultados positivos em estudos de ligação foram encontrados por esse mesmo grupo em pesquisa de marcadores relacionados aos proto-oncogenes H-ras (Hérault *et al.*, 1994; Hérault *et al.*, 1995) e ao gene homeótico EN2 (Petit *et al.*, 1995).

Em um primeiro estudo, Hérault *et al.* (1994) testaram marcadores para cinco diferentes genes: os das hidroxilases de triptofano (TpH) e de tirosina (TH), e os da insulina (INS), fator 2 de crescimento semelhante à insulina (IGF2) e c-Harvey-ras (H-ras). O objetivo de utilizar esses marcadores era avaliar genes relacionados ao metabolismo das monoaminas (TpH e TH), além de avaliar outros três marcadores também localizados no braço curto do cromossomo 11. Os resultados foram negativos para os genes TpH, TH, INS e IGF2, mas mostraram, em alguns casos, associação com o gene H-ras, confirmada em um trabalho posterior dos mesmos autores (Hérault *et al.*, 1995), pela utilização de dois diferentes marcadores, um próximo à extremidade 3', e outro no éxon 1 desse gene.

Em outro trabalho do mesmo grupo, Petit *et al.* (1995) estudaram marcadores para o gene homeótico EN2 em autistas e indivíduos controles. Seus resultados sugeriram a associação do autismo com o referido gene, o qual é tido como implicado no processo de desenvolvimento de partes do SNC, especialmente o cerebelo, conforme demonstrado em estudos em *Drosophila sp* e camundongos. Em humanos, o gene EN2 está localizado no braço longo do cromossomo 2, na região q13-q21.

Margolis *et al.* (1997) listaram condições de etiologia genética que, comprovadamente, apresentam expansões de trinucleotídeos em sua estrutura genômica, a maioria delas associada a manifestações neuropsiquiátricas (tabela 9). Esses autores relacionaram outras entidades que se supõe tenham características moleculares semelhantes, como uma forma familiar de doença de Parkinson, algumas formas de doença afetiva e de esquizofrenia, além do próprio autismo.

Tabela 9: Condições associadas a expansão de trinucleotídeos.

Doença	trinucleotídeo expandido	principais manifestações clínicas
SCA1	(CAG)n	ataxia espinocerebelar
SCA2	(CAG)n	ataxia espinocerebelar
SCA3 ou doença de Machado-Joseph	(CAG)n	ataxia espinocerebelar
SCA6	(CAG)n	ataxia espinocerebelar
SCA7	(CAG)n	ataxia espinocerebelar
DRPLA	(CAG)n	ataxia espinocerebelar
Coréia de Huntington	(CAG)n	coréia, demência
SBMA/doença de Kennedy	(CAG)n	atrofia muscular progressiva
Distrofia miotônica	(CTG)n	miotonia, demência, catarata, deficiência mental, atrofia testicular
FRAXA	(CGG)n	deficiência mental, fenótipo de Martin-Bell
FRAXE	(CGG)n	deficiência mental, fenótipo inespecífico
Doença de Jacobsen	(CCG)n	displasia ectodérmica (hidrótica)
Ataxia de Friedreich	(GAA)n	ataxia cerebelar, escoliose, cardiopatia

Nota: SCA = atrofia espinocerebelar; DRPLA = atrofia dentatorubropalidoluisiana; SBMA = atrofia muscular espinhal e bulbar; FRAXA e FRAXE = síndrome do cromossomo X frágil, formas A e E.

Tais resultados, apesar de ainda não serem conclusivos no sentido de trazerem melhor esclarecimento na gênese do autismo, são importantes por estimular o desenvolvimento de novas estratégias para estudos de ligação em amostras de indivíduos autistas.

Smalley & Collins (1996), por exemplo, sugerem que uma estratégia potencialmente útil no estudo desse distúrbio seria a utilização de pares de irmãos afetados. Com essa metodologia, e dispondo um número razoável de marcadores genéticos, seria possível realizar estudos de ligação e identificar genes candidatos ao autismo em amostras relativamente pequenas. Esses mesmos autores, após terem realizado cálculos estatísticos, sugeriram que um valor de 60 pares de irmãos afetados seria significativo para tais estudos, e referiram que amostras maiores seriam mais informativas, assim como indivíduos provenientes de populações com alta taxa de endocruzamento ou nas quais ocorreu o “efeito do fundador”; nesses casos, seria possível identificar haplótipos de suscetibilidade em indivíduos afetados, o que facilitaria o processo de localização por estudos de ligação.

Além disso, pode-se contar atualmente com a disponibilidade de um grande número de marcadores genéticos, consequência dos avanços do Projeto Genoma Humano, e do desenvolvimento de analisadores semi-automáticos de seqüências de pares de bases, os quais vêm contribuindo para o conhecimento das doenças genéticas.

III - 10. ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS DO SNC NO AUTISMO

Nos últimos anos, diversas alterações bioquímicas têm sido propostas e estudadas em populações de autistas, especialmente as referentes aos processos neuroquímicos, uma vez que se trata de condição com manifestações predominantes na área neuropsiquiátrica.

Particular atenção tem sido dada à serotonina, um importante neurotransmissor do SNC. Schwartzman (1995) referiu diversos estudos que demonstraram aumento na concentração dessa substância no sangue e nas plaquetas, em cerca de 30% dos casos de autismo. O autor alerta para o fato de que a serotonina não é um marcador específico do autismo, pois alterações a ela relacionadas têm sido descritas em outras condições, tais como esquizofrenia e deficiência mental, bem como em parentes próximos, e não afetados de indivíduos autistas. Acredita-se, ainda, que o aumento nos níveis de serotonina possa ser decorrente de um defeito metabólico que determine a diminuição do seu catabolismo ou o aumento da sua síntese. Além da elevação dos níveis de serotonina no sangue, existem demonstrações de diminuição dessa substância no líquor.

Realmuto *et al.* (1990) investigaram a secreção de hormônio de crescimento (GH) em sete homens autistas, comparados com 14 controles normais, por meio de teste de estímulo com clonidina, agonista do sistema noradrenérgico, e L-Dopa, agonista do sistema dopaminérgico. Não houve diferenças nas respostas do GH em ambos os grupos, mas foi observada uma tendência para que o pico de resposta ocorresse mais prematuramente do

que o esperado, após o estímulo com a clonidina, e de forma um pouco mais tardia com L-Dopa, sugerindo que possam haver alterações de neurotransmissores nos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico em indivíduos autistas. Ragusa *et al.* (1993) descreveram um caso aparentemente isolado de deficiência de GH em uma criança autista.

Ainda 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) avaliaram os níveis urinários de ácido homovanílico em suas frações livre, conjugada e total, em 34 crianças autistas, 34 com deficiência mental e 34 normais, verificando níveis elevados de concentração dessa substância nos dois primeiros grupos, às custas das frações livre e conjugada, respectivamente. Tais resultados foram questionados, pois não havia certeza se o ácido homovanílico detectado tinha origem no SNC e pouco se conhecia, naquela época, sobre a especificidade dessa substância como marcador bioquímico no autismo. Mais recentemente, Martineau *et al.* (1994) determinaram os níveis séricos e urinários de substâncias do sistema catecolaminérgico, tendo encontrado níveis elevados de dopamina, ácido homovanílico, 3-metoxitiramina, noradrenalina e adrenalina urinários, além de dopamina e adrenalina séricas 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.

Com relação aos neurotransmissores monoaminérgicos, Eto *et al.* (1992) avaliaram 16 indivíduos autistas e 12 controles normais quanto às concentrações de tetrahydrobiopterina e metabólitos correlatos, como neopterina e monopterina. Os resultados indicaram que os níveis séricos e plasmáticos de tetrahydrobiopterina não diferiam entre os dois grupos, havendo, entretanto, diminuição da concentração de monopterina no plasma, e

de neopterina no plasma e na urina dos autistas. Outras pterinas, incluindo o folato, não diferiram entre os dois grupos.

Lekman *et al.* (1995) sugeriram que indivíduos autistas apresentam alterações nas dosagens de gangliosídeos no líquido. Gangliosídeos são glicoesfingolípídeos abundantes na substância cinzenta do SNC, situados principalmente no lado externo da membrana plasmática neuronal. Quando presentes em níveis elevados no líquido estariam indicando um número maior de sinapses neuronais sendo ativadas o que, indiretamente, sugeriria aumento de atividade neuronal. Esses autores dosaram os gangliosídeos no líquido de 20 indivíduos com distúrbios autistas e 20 controles pareados por QI, tendo detectado níveis significativamente elevados de gangliosídeos no grupo autista, com o aumento mais pronunciado nos indivíduos que apresentavam deficiência mental leve ou inteligência normal.

Além das alterações bioquímicas relacionadas ao metabolismo do SNC, outros distúrbios metabólicos e imunológicos foram descritos em casos de autismo.

Gillberg *et al.* (1992) detectaram cinco pacientes com hipotireoidismo congênito em uma amostra de 408 indivíduos que apresentavam distúrbios autistas, sendo dois casos de síndrome de Asperger, um de autismo e dois de distúrbio abrangente do desenvolvimento não especificado de outra maneira. Diante da incidência na população geral de um caso de hipotireoidismo congênito a cada 3.000 nascimentos, os autores concluíram que essa anormalidade é freqüente no autismo, pois ocorreu em uma proporção pelo menos 30 vezes maior do que a esperada na população normal.

Tordjman *et al.* (1995) compararam os níveis de testosterona e sulfato de dihidroepiandrosterona (S-DHEA) séricos em 31 indivíduos autistas, 12 controles com deficiência mental e 21 controles normais, não tendo encontrado alterações na secreção dessas substâncias nos três grupos. Contudo, os autores constataram níveis anormais de secreção de S-DHEA em cinco indivíduos com paralisia cerebral que compunham o grupo com deficiência mental. Como conclusão desse estudo, sugeriu-se que as alterações na secreção de andrógenos não representam uma característica comum em autistas.

Considerando que alguns relatos sugerem alterações imunológicas e possíveis mecanismos patogênicos envolvendo o sistema imune no autismo (Warren *et al.*, 1995), Singh *et al.* (1991) dosaram a concentração sérica de quatro antígenos indicadores de linfócitos T em autistas menores de 10 anos, comparando-a com indivíduos normais e com deficiência mental, sem síndrome de Down, na mesma faixa etária. Foram verificados níveis elevados de substâncias que marcam a presença de linfócitos T ativados no organismo, sugerindo que haja uma ativação de determinadas subpopulações de linfócitos T em algumas crianças autistas, o que indicaria origem auto-imune em alguns casos de autismo.

Ainda quanto aos aspectos imunológicos, Stubbs (1995) referiu que o alfa-interferon, quando administrado em altas doses no tratamento de crianças com câncer, é capaz de produzir introspecção, perda de interesse no ambiente e diminuição da habilidade de comunicação, sintomas que representam características primárias do autismo. Além dessas, o autor relacionou algumas evidências indiretas de que o alfa-interferon poderia estar elevado nessa condição. Entre tais evidências, foram incluídas a presença de limiar mais alto de sensibilidade dolorosa em indivíduos autistas, visto ser o alfa-interferon um analgésico 8.000 vezes mais potente que a morfina, e o fato de crianças autistas terem níveis elevados

de anticorpos antinucleares séricos, além de uma maior incidência de processos alérgicos, pois o alfa-interferon também participa dos processos alérgicos e autoimunes, inclusive formando anticorpos antinucleares. Nesse sentido, Stubbs (1995) sugeriu que estudos futuros realizem investigações nos níveis séricos de alfa-interferon em populações de autistas, para melhor caracterização da sua hipótese.

III - 11. AVALIAÇÃO POR NEUROIMAGEM E ANATOMIA PATOLÓGICA

Avanços mais recentes na área da imagem permitiram o acesso a exames de grande qualidade para o estudo das doenças neuropsiquiátricas. Na década de 70, a tomografia computadorizada abriu novas possibilidades para a detecção de anomalias morfológicas no SNC (Ekman *et al.*, 1991), mas a última palavra nesse campo é a ressonância magnética (RM), capaz de fornecer imagens com nitidez próxima à anatomia *in loco*.

As vantagens da RM sobre a tomografia computadorizada começam pelo fato de a primeira não utilizar radiação ionizante e geralmente ser dispensado o uso de contrastes endovenosos para o realce de estruturas do sistema nervoso. A RM permite também a obtenção de cortes em múltiplos sentidos (sagital, coronal e transaxial) e é a técnica mais adequada para a avaliação da fossa posterior, que na tomografia computadorizada freqüentemente tinha sua interpretação prejudicada por artefatos produzidos pelos ossos cranianos (Gaffney *et al.*, 1987; Ekman *et al.*, 1991).

Desde a década de 80, diversos trabalhos, inicialmente baseados em tomografia computadorizada e, mais recentemente, em RM, vêm demonstrando diferentes alterações de neuroimagem em indivíduos autistas. Outros, entretanto, mostraram anatomia e mielinização normal nesses indivíduos. Dessa maneira, e de modo semelhante a outros aspectos discutidos na presente dissertação, até o momento não se obteve consenso sobre as estruturas cerebrais alteradas ou implicadas na etiologia do autismo. Algumas hipóteses

foram feitas e várias delas devem ser consideradas, sendo que as pesquisas nessa área devem continuar recebendo atenção e estímulo.

III - 11.1. Estruturas cerebrais

III - 11.1.1. Córtex cerebral e sistema ventricular:

Piven *et al.* (1990) avaliaram 13 autistas do sexo masculino, comparados com indivíduos controle do mesmo sexo, idade e nível intelectual, verificando polimicrogiria em cinco deles, esquizencefalia e macrogiria em um, e apenas macrogiria em outro, enquanto nenhum dos controles apresentou alterações desse tipo. Segundo os autores, essas anomalias não são específicas de indivíduos autistas, ocorrendo em outras condições como, por exemplo, em indivíduos convulsivos ou disléxicos, podendo resultar de múltiplos fatores etiológicos, tanto intrínsecos (genéticos) quanto extrínsecos (como anóxia fetal ou infecção por citomegalovírus, por exemplo).

Esses mesmos pesquisadores avaliaram 22 homens autistas, comparados a 20 controles normais, verificando que os autistas apresentavam volume e massa cerebral total, além de ventrículos laterais, maiores que no grupo controle (Piven *et al.*, 1995).

Berthier (1994), ao rever os exames de RM de 19 pacientes com SA, encontrou alterações em 10 (53%) deles, sendo que três (16%) apresentavam aumento dos ventrículos laterais e sete (37%) tinham anomalias corticais. Berthier *et al.* (1994) compararam também as alterações detectadas por RM em indivíduos com SA e síndrome

de Tourette com aquelas detectadas em indivíduos apenas com esse último diagnóstico. Cinco dos sete pacientes (71%) do primeiro grupo e apenas um do segundo (11%) apresentavam alterações do desenvolvimento cerebral, especialmente em região cortical e subcortical.

Em 1989, Hashimoto *et al.*, examinaram uma amostra de 18 indivíduos autistas (sendo seis destros, um canhoto e 11 indeterminados), 11 indivíduos com retardamento mental inespecífico (quatro destros e sete indeterminados) e 18 controles (17 destros e um indeterminado). Seus achados sugeriram que, nos autistas, os ventrículos laterais eram maiores à esquerda do que à direita, enquanto a convexidade e o volume do lobo frontal esquerdo eram menores do que o direito, quando comparados aos controles. Alterações semelhantes, porém mais discretas, foram verificadas também no grupo com retardamento mental, no qual foi observado ainda, diminuição do opérculo frontal e estreitamento do lobo temporal direito, comparativamente aos autistas. Os autores concluíram que esses resultados eram indicativos da existência de diferenças morfológicas no cérebro de autistas e deficientes mentais quando comparados a indivíduos normais.

Segundo Hashimoto *et al.* (1989), a assimetria cerebral está presente já no período fetal, em fases tão precoces quanto na 20^a semana de gestação, e se mantém até a vida adulta, não sendo portanto relacionada ou conseqüente ao uso preferencial de uma das mãos. As alterações morfológicas vistas nos autistas e deficientes mentais não seriam secundárias ao uso da mão direita ou esquerda, mas sim a danos cerebrais em períodos precoces da vida intrauterina.

Hoshino *et al.* (1984) propuseram que o aumento no tamanho do terceiro ventrículo e dos cornos anteriores dos ventrículos laterais é dependente da idade, pois os

mesmos não diferiram significativamente entre crianças autistas e controles da mesma idade, mas algumas diferenças começaram a surgir quando esses indivíduos se tornaram mais velhos, sugerindo que o alargamento ventricular poderia ser resultado de alterações patológicas progressivas, para as quais ainda não haveria explicação.

Fernell *et al.* (1991) avaliaram 69 crianças acometidas por hidrocefalia e verificaram que 16 (23%) delas apresentavam sintomas autistas, definidos pelo ABC. Comparando-as com as 53 crianças restantes que não apresentavam sintomas autistas, os autores verificaram que o primeiro grupo possuía maior frequência de fatores agravantes, como prematuridade, anomalias estruturais cerebrais mais graves e presença de epilepsia, deficiência mental ou paralisia cerebral. Os autores concluíram que a hidrocefalia, *per se*, não seria causadora dos sintomas autistas, os quais estariam diretamente relacionados com a gravidade do dano cerebral.

Courchesne *et al.* (1988) consideraram, entretanto, que o alargamento do sistema ventricular não tem valor como marcador de dano cerebral para regiões neuroanatômicas específicas. Courchesne (1991) também revisou os achados de tomografia computadorizada e RM de 14 estudos que envolveram 283 autistas, e concluiu que não há evidências de alterações estruturais envolvendo os hemisférios cerebrais, tálamo, gânglios da base, volume cerebral total, ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Segundo esse autor, a ausência de anomalias nessas localizações seria apoiada por exames necroscópicos, que nada revelaram nas referidas estruturas.

III - 11.1.2. Corpo caloso:

Courchesne *et al.* (1993) avaliaram 21 autistas, comparados a 52 controles, e encontraram alterações parietais em 43% desses indivíduos, as quais incluíam diminuição bilateral de massa cortical em sete pacientes, além de adelgaçamento do corpo caloso, especialmente da porção posterior, em dois pacientes, e hipoplasia cerebelar em três. Berthier (1994) revisou os achados de RM de 19 pacientes com SA e encontrou sete casos com alterações parietais, sendo que três deles apresentavam ainda adelgaçamento na porção posterior do corpo caloso. Diminuição relativa do corpo caloso foi também verificada por Courchesne *et al.* (1994a) e Saitoh *et al.* (1995) em autistas que apresentavam alterações cerebelares.

Corroborando os achados desses autores, Egaas *et al.* (1995) examinaram 51 autistas, encontrando evidências de redução no tamanho da porção posterior do corpo caloso nesse grupo, quando comparados a controles normais. De acordo com Egaas *et al.* (1995), esses achados apoiaram a hipótese de que há comprometimento do lobo parietal no autismo, uma vez que a região do corpo caloso diminuída nesses pacientes é justamente aquela que concentra fibras oriundas dos lobos temporais.

III - 11.1.3. Lobo temporal:

Hoon & Reiss (1992) descreveram o caso de um menino com sintomatologia autista que apresentava um oligodendroglioma volumoso em região temporal esquerda.

Após a ressecção cirúrgica do tumor, persistiram as alterações nos comportamentos social e afetivo, houve piora do quadro de hiperatividade e surgiram respostas incomuns a estímulos sensoriais. No mesmo ano, White & Rosenbloom (1992) descreveram o caso de uma criança com sintomatologia francamente autista e agenesia parcial do lobo temporal esquerdo. Tais relatos sugerem uma possível relação entre autismo e alterações nos lobos temporais.

Bachevalier (1994) revisou a literatura referente ao assunto, encontrando algumas evidências que apoiam essa associação. Entre elas estariam as semelhanças na sintomatologia do autismo e certos distúrbios decorrentes de alterações no lobo temporal, como a síndrome de Klüver-Bucy e a síndrome da amnésia do lobo temporal.

A síndrome de Klüver-Bucy foi inicialmente descrita na década de 30 em macacos adultos, dos quais foram retirados os lobos temporais, originando alterações em quatro áreas: cegueira psíquica, hiperoralidade, hipermetamorfose e alterações comportamentais. A cegueira psíquica foi definida como a perda da discriminação visual, apesar da presença da visão. A hiperoralidade foi referida como o uso preferencial da região oral, ao invés das mãos, para a exploração do meio, enquanto a hipermetamorfose seria a compulsão para reagir a qualquer tipo de estímulo. Já as alterações comportamentais abrangiam mudanças de humor, ausência de medo e temores, perda do relacionamento social, além de sexualidade exacerbada e anormal. Essa síndrome foi posteriormente descrita em humanos, sendo que Heltzer & Griffin (1981) notaram algumas semelhanças com o autismo, pois em ambos ocorre grave comprometimento da capacidade adaptativa do indivíduo, manifestada por perda do reconhecimento do significado de pessoas, objetos e eventos, diminuição do contato visual, preocupação com partes de objetos (incluindo

atitudes não usuais, como cheirar ou lambe), além de grave comprometimento do relacionamento social, que é a principal característica do autismo. De todos esses sinais, apenas a hipersexualidade não é uma característica freqüente em autistas.

Já a síndrome da amnésia do lobo temporal foi caracterizada pela presença de amnésia anterógrada e retrógrada, além de perda da habilidade em aprender e reter determinados tipos de informações. DeLong (1992) sugeriu que alguns sintomas do autismo poderiam ser atribuídos a alterações no hipocampo, estrutura que parece estar particularmente afetada na síndrome da amnésia do lobo temporal, a exemplo da rigidez em seguir rituais e recusar mudanças de rotina, hiper-resposta a estímulos sensoriais, alterações de memória, incluindo linguagem ecológica, além de respostas emocionais inadequadas ou mesmo aberrantes em determinadas situações.

Bachevalier (1994) verificou ainda que o macaco representa um bom modelo experimental para o autismo. Lesões pré e pós-natais nos lobos temporais de macacos *Rhesus sp* foram capazes de produzir alterações na interação social, expressão facial e corporal, déficit de memória e de aprendizado, além de movimentos estereotipados nesses animais de laboratório, de forma semelhante ao que se observa em humanos com autismo. Vale mencionar que anormalidades nessas áreas foram mais pronunciadas quando o dano experimental era produzido intra-útero.

Alterações nessas estruturas, semelhantes às do autismo, também foram relatadas em pacientes com SA. Jones & Kerwin (1990) descreveram o caso de um adulto com SA que apresentava extensas alterações no lobo temporal esquerdo, sugerindo que essa lesão estaria relacionada ao quadro clínico em questão.

Vale lembrar o caso relatado por Gillberg (1991) de um homem de 31 anos, previamente sadio, que desenvolveu sintomatologia autística exuberante após contrair uma forma grave de meningoencefalite herpética, predominantemente em região fronto-temporal esquerda.

III - 11.2. Estruturas cerebelares

Gaffney *et al.* (1987) identificaram aumento no tamanho do IV ventrículo em 13 autistas, quando comparados ao grupo controle representado por 35 indivíduos, todos com exames normais. Por outro lado, Piven *et al.* (1992) não encontraram diferenças no tamanho do IV ventrículo em 15 indivíduos autistas e 30 controles normais.

Com relação ao tronco cerebral, Hashimoto *et al.* (1989, 1991) encontraram diminuição significativa no tamanho dessa estrutura em um estudo que envolveu 29 autistas e 15 controles normais, sendo que essa redução pareceu ser particularmente mais pronunciada nos autistas que apresentavam déficit intelectual do que naqueles com inteligência normal.

De todas as estruturas avaliadas por RM em autistas, a que mais gerou controvérsias foi o cerebelo.

Em um dos primeiros trabalhos que utilizaram RM na avaliação da neuroanatomia no autismo, Courchesne *et al.* (1987) descreveram o caso de um autista de 21 anos, sem deficiência mental, que apresentava uma anomalia cerebelar incomum, caracterizada por hipoplasia do vérmis e dos hemisférios cerebelares posteriores. No ano seguinte,

Courchesne *et al.* (1988) publicaram os resultados de uma análise por exames de RM, na qual os lóbulos cerebelares VI e VII foram considerados significativamente menores (em torno de 19%) em 18 autistas do que em 12 controles normais. Segundo esses autores, tais alterações pareciam resultar não de atrofia ou encefalomalácia, mas sim de uma anomalia do desenvolvimento, descrita como hipoplasia.

Além disso, esse mesmo grupo de pesquisadores (Hsu *et al.*, 1991; Courchesne, 1995) avaliaram os exames de RM de 34 autistas e 44 controles, no intuito de verificar se as alterações cerebelares nos primeiros poderiam ser conseqüentes a anormalidades extrínsecas ao cerebelo, mais especificamente no tronco ou mesencéfalo. Não foram detectadas alterações nessas vias de entrada e saída do cerebelo, mesmo nos pacientes que apresentavam hipoplasia cerebelar, sugerindo que as anomalias associadas ao autismo seriam mesmo decorrentes de alterações intracerebelares.

Posteriormente, os mesmos pesquisadores publicaram uma série de artigos nos quais descreveram uma outra forma de alteração do desenvolvimento cerebelar em autistas, a hiperplasia. Esses autores avaliaram 50 autistas (Courchesne *et al.*, 1994a, 1994b), incluindo os 18 pacientes de seu primeiro trabalho (Courchesne *et al.*, 1988) e adicionaram à sua amostra 28 pacientes de outros estudos (Courchesne *et al.*, 1994c), definindo dois subtipos de autistas conforme a medida cerebelar, um composto por casos de hipoplasia e outro por hiperplasia do cerebelo. O primeiro grupo compreendia aproximadamente 86% e o segundo, 12% dos casos de autismo.

Os achados de Courchesne e colaboradores geraram grande controvérsia no meio científico, sendo apoiados por alguns estudos (Murakami *et al.*, 1989; Hashimoto *et al.*, 1995; Saitoh *et al.*, 1995) e criticados por outros que não conseguiram reproduzir seus

achados ou indicaram possíveis erros metodológicos (Ritvo & Garber, 1988; Garcia-Buñuel & Hayden, 1988; Lichtenberg, 1988; Woody, 1988; Garber *et al.*, 1989; Holttum *et al.*, 1992; Garber & Ritvo, 1992; Hashimoto *et al.*, 1992; Kleinman *et al.*, 1992; Filipek, 1995).

Reiss (1988) encontrou alterações cerebelares semelhantes às de Courchesne *et al.* (1988) em quatro indivíduos com SXF. Apenas dois deles, entretanto, preenchiem alguns dos critérios do DSM-III-R para o autismo e o paciente que apresentava as menores medidas dos lobos cerebelares VI e VII não tinha nenhum sinal de comportamento autístico, sendo sugerida a hipótese de que alterações na porção posterior do cerebelo poderiam predispor ao autismo, mas não seriam, por si só, causadoras desse distúrbio. Em nosso meio, Guerreiro (1993) avaliou 11 indivíduos com SXF por meio de RM, verificando alterações em oito deles (72,7%), sendo descrita redução do vérmis cerebelar em 54,5%, aumento dos ventrículos laterais em 36,3% e aumento do IV ventrículo em 45,4%.

Piven & Arndt (1995) sugeriram que as diferenças encontradas no tamanho do neocerebelo em indivíduos autistas seriam menos significativas se eles fossem comparados a controles com deficiência mental, e não a controles normais. Para esses autores, o tamanho do neocerebelo estaria, portanto, relacionado ao QI e tal fenômeno não seria exclusivo do autismo ou da SXF, estando presente em outras entidades associadas a retardamento mental.

Em resposta a essa afirmação, Courchesne *et al.* (1995) consideraram não ser surpreendente o fato de autistas com baixos níveis de QI terem apresentado menores medidas do vérmis cerebelar, sugerindo que esses pacientes possivelmente representavam

casos de maior gravidade do autismo e, de um modo geral em neurologia, quanto maior a gravidade do distúrbio, maior deve ser a anomalia cerebral. Além disso, esses autores alegaram que o QI geral não poderia ser atribuído a nenhuma área específica do SNC. Contribuíram para esse ponto de vista, os registros de alterações neocerebelares feitos por diversos outros serviços que trabalham com neuroimagem, ou estudos necroscópicos, ou ainda neuropsicológicos, sendo que, como resultado desses últimos, propõe-se que o cerebelo participe dos processos de linguagem (Courchesne *et al.*, 1995)

Nem todos os autistas com deficiência mental demonstram hipoplasia cerebelar à RM. Ekman *et al.* (1991) avaliaram 15 autistas, sendo 10 do sexo masculino e cinco do sexo feminino, todos com deficiência mental, sendo o QI médio de 33 (variando de 13 a 65), e não identificaram alterações neuroanatômicas nesse grupo. Além disso, Piven *et al.* (1992) estudaram 15 indivíduos autistas, do sexo masculino e com QI normal (média de 92,5), comparando-os a dois grupos controle, um formado por 15 voluntários do sexo masculino com QI normal (média de 99,9), pareados por idade, e o outro por 15 voluntários do sexo masculino, QI normal (média de 130) e pareados por idade e *status* sócio-econômico dos pais. Seus resultados indicaram uma pequena diminuição no tamanho dos lobos cerebelares VI e VII nos pacientes autistas, quando comparados ao segundo grupo controle, mas não quando comparados ao primeiro.

Mais recentemente, Schaefer *et al.* (1996), utilizando imagens obtidas por RM, mediram o vérmis cerebelar de 125 indivíduos normais, 13 autistas, 31 com diagnóstico de condições associadas a comportamento autista (10 de síndrome de Rett, oito de síndrome de Sotos, seis de SXF, dois de síndrome de Angelman, dois adultos com fenilcetonúria não tratada, dois deficientes mentais com comportamento autístico e um paciente com

mucopolissacaridose tipo III), e 58 indivíduos com entidades não associadas a comportamento autista (14 de neurofibromatose tipo I, 12 de hipoplasia cerebelar, 12 de síndrome de Usher tipo I, sete de síndrome de Usher tipo II, seis deficientes mentais sem comportamento autista, quatro casos de hidrocefalia congênita e três com malformação de Arnold-Chiari tipo II), totalizando 102 pacientes com anomalias neurogenéticas. Não foram verificadas diferenças significativas no tamanho dos lobos cerebelares VI e VII entre os autistas e os controles normais, entretanto hipoplasia relativa dessas estruturas foi vista em todos os pacientes com síndrome de Rett e síndrome de Sotos, bem como em nove dos 12 indivíduos com hipoplasia cerebelar e quatro dos sete pacientes com síndrome de Usher tipo II. Os autores concluíram que a hipoplasia cerebelar, especialmente dos lobos VI e VII, é um achado não específico de diversas condições neurogenéticas aparentemente não relacionadas, sendo incomum no autismo e, possivelmente, não sendo responsável pelos sintomas autistas.

III - 11.3. Achados anatomopatológicos

A grande constelação de sintomas presentes no autismo originou hipóteses que indicavam diferentes locais para as alterações primárias do autismo. Conforme discutido, as estruturas suspeitas incluíam o córtex cerebral, o lobo temporal, os núcleos talâmicos, os gânglios da base, o sistema vestibular, o corpo caloso, a fossa posterior e o cerebelo (Bauman, 1991). As alterações que despertaram maior interesse foram aquelas referentes

às anomalias cerebelares, especialmente com relação à diminuição das regiões neocerebelares entre o vérmis e os hemisférios.

Apesar da controvérsia gerada por seus trabalhos, Courchesne e colaboradores tiveram seus resultados respaldados por achados necroscópicos, indicativos de que em autistas mostraram diminuição do número de células de Purkinje no cerebelo (Courchesne *et al.*, 1988; Courchesne, 1991; Murakami *et al.*, 1989), que pode chegar a 60% no vérmis cerebelar posterior (que inclui os lóbulos VI e VII), sendo menor nas porções anteriores desse órgão (Courchesne *et al.*, 1994c).

A implicação clínica de tal anomalia residiria no fato de que essas estruturas cerebelares estarem envolvidas na aquisição e na execução de habilidades cognitivas e operações motoras relacionadas com o processo de crescimento intelectual humano. O neocerebelo se conectaria com grupos neuronais do tronco cerebral e do tálamo, em sistemas envolvidos na atenção, modulação cortical e sensorial, regulação da atividade autonômica e iniciação motora e comportamental (Courchesne *et al.*, 1988). Além disso, estudos em modelos animais demonstraram que lesões no cerebelo podem determinar perda da discriminação visual, mutismo, disartria, perda da iniciação motora, distúrbios do comportamento e diminuição da interação social (Courchesne, 1991).

Segundo Courchesne *et al.* (1993), as alterações descritas em exames de RM em pacientes autistas poderiam representar lesões degenerativas dependentes da idade, mas sinais comumente vistos em tais processos degenerativos, como gliose, não foram descritos em autópsias desses indivíduos. Uma outra possibilidade para as alterações observadas seria a de que fossem resultantes de padrões anormais de crescimento cerebral, determinando hipoplasia ou hiperplasia cerebelar, as quais teriam instalação entre a metade

do segundo trimestre de gestação e o início da vida pós-natal. Uma terceira possibilidade seria a de que os mesmos mecanismos (genéticos ou não) que determinariam a perda de células de Purkinje em autistas seriam responsáveis por padrões anormais de crescimento cerebral.

Nesse sentido, Murakami *et al.*, (1989) citaram os resultados de estudos experimentais em ratos de laboratório irradiados no 15º e 18º dia de gestação. As cobaias no primeiro grupo apresentaram redução de 68% no número de células de Purkinje do cerebelo, resultando em uma diminuição de 50% do volume cerebelar pós-natal. Nas cobaias irradiadas no 18º dia, a redução do número de células de Purkinje foi da ordem de 20% e o aspecto cerebelar pós-natal era normal.

Por outro lado, Bauman (1991) discorda de Courchesne e colaboradores ao afirmar que a relação entre as alterações cerebelares e o quadro clínico do autismo ainda é incerta. Para essa autora, disfunções cerebelares de início precoce na vida, incluindo casos de agenesia cerebelar, costumam ser acompanhadas de poucas manifestações neurológicas, referindo que em estudos animais, o cerebelo parece desempenhar funções relativas ao controle das emoções, comportamento e aprendizado, mas em humanos seu papel ainda não está totalmente compreendido.

Bauman (1991) também realizou extensa revisão bibliográfica sobre as alterações anatomo-patológicas em autistas. Apesar de haver estudos histológicos dos cérebros de autistas desde o final da década de 60, poucas informações são disponíveis. De um modo geral, as alterações anatômicas encontradas em autistas parecem sugerir que as lesões cerebrais e(ou) cerebelares se instalam precocemente na vida do indivíduo, possivelmente

ainda intra-útero, comprometendo áreas críticas para o desenvolvimento do comportamento, cognição e memória.

Volpe (1995) revisou alguns achados de anatomia patológica em pacientes autistas, indicando haver diminuição no tamanho e nas ramificações dendríticas dos neurônios corticais, especialmente no hipocampo e em outras regiões do sistema límbico. Tais achados, segundo o autor, seriam sugestivos de que alterações no processo de organização neuronal, causados por distúrbios da diferenciação neuronal e ramificação dendrítica, estariam implicados no autismo, bem como nas síndromes de Rett, Down, Angelman e SXF.

Finalizando, as alterações cerebelares descritas em autistas parecem ser realmente resultantes de desvios da morfogênese, para os quais não há explicação etiológica única e convincente até o momento. Novos estudos envolvendo neuroimagem e anatomia patológica são necessários para a compreensão desse distúrbio.

III - 12. ALTERAÇÕES NEUROFISIOLÓGICAS NO AUTISMO: INDICADORES DE FUNCIONAMENTO NEUROLÓGICO

Enquanto os exames de neuroimagem são úteis em detectar alterações estruturais, do tipo malformações ou neoplasias, os exames neurofisiológicos são mais eficazes na detecção das afecções cerebrais de carácter funcional, como é o caso do autismo (Mountz *et al.*, 1995).

Até o momento, os exames utilizados pelos diferentes pesquisadores como indicadores de funcionamento neurológico no autismo são o EEG, os potenciais evocados e as tomografias baseadas na emissão de pósitrons ou raios gama, os quais serão apresentados a seguir.

III - 12.1. Eletroencefalograma

O EEG foi uma das primeiras técnicas utilizadas para investigação neurológica do autismo. Minshew (1991) revisou os achados de EEG em diversos estudos, verificando que foram detectadas alterações em 10% a 83% dos casos, dependendo do método utilizado, do número de exames (únicos ou múltiplos) realizados em cada paciente ou dos critérios empregados pelos examinadores para a seleção da amostra.

Small (1975) avaliou 147 crianças autistas, por meio da realização de múltiplos EEG. Em 65% dos casos, foram encontrando diferentes tipos de alterações, as quais incluíam espículas focais, atividade espícula-onda, e atividade em espícula multifocal. Foi notada também certa correlação significativa entre EEG e QI, pois 75% dos autistas com alterações eletroencefalográficas possuíam deficiência mental leve ou moderada, ao passo que 58% dos exames normais eram de indivíduos com QI considerado normal.

Em estudos mais recentes e que utilizaram tomadas únicas de EEG, Minschew (1991) verificou que em 32% a 43% das diferentes amostras foram detectadas alterações, representadas por espículas difusas ou focais, ondas lentas, atividade espícula-onda paroxística, entre outras. As alterações tendiam a ser bilaterais, mas mesmo quando unilaterais, não se detectou predileção por nenhuma região específica do córtex.

Em resumo, não existe um padrão de alteração eletroencefalográfica específico para o autismo, tampouco uma região cortical predominantemente acometida (Minschew, 1991).

III - 12.2. Potenciais evocados

Os estudos abordando potenciais evocados em autistas começaram na década de 70, sendo demonstradas alterações em 20% a 60% dos pacientes avaliados. Os relatos iniciais, que indicavam aumento na latência da transmissão no tronco cerebral, foram posteriormente desconsiderados pela constatação de funcionamento inadequado dos aparelhos usados e a verificação de que as alterações detectadas não eram significativas

nesses indivíduos, quando comparados a controles pareados por sexo e idade, variáveis consideradas importantes em exames de potenciais evocados (Minschew, 1991).

Outro fator que prejudicou a análise desses resultados foi a inclusão de autistas com doenças neurológicas de base, ou seja, pacientes que apresentavam quadro de autismo secundário a uma causa infecciosa, metabólica ou neurológica específica. Quando esses pacientes eram retirados das amostras, não havia diferenças entre os grupos formados por autistas e os controles (Minschew, 1991).

De todo modo, a alteração mais freqüente e aparentemente a única com uma certa validade tem sido o atraso de moderado a grave nos potenciais evocados auditivos, compatível com a maior incidência de hipoacusia neurosensorial em autistas, apontada por Gillberg (1993), e nos potenciais evocados visuais, sugerindo alterações neurofisiológicas no córtex de associação (Minschew, 1991).

Sendo assim, os exames de potenciais evocados foram considerados de pouca utilidade na avaliação complementar do autismo.

III - 12.3. Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (*positron emission tomography* ou PET) é o exame que analisa o metabolismo cerebral pela emissão de pósitrons a partir de radiofármacos administrados por via endovenosa.

Horwitz *et al.* (1987) avaliaram 14 autistas e 14 controles pareados por idade, tendo verificado que os primeiros tinham metabolismo cerebral global diminuído,

especialmente nos lobos frontais e parietais, tálamo, cabeça do núcleo caudado e núcleo lenticular. Tais resultados sugeriram aos autores que indivíduos autistas apresentam disfunções nos sistemas neuronais relacionados à atenção dirigida.

Considerando as alterações estruturais cerebelares propostas por Courchesne e colaboradores (1988), Heh *et al.* (1989) formularam a hipótese de que a hipoplasia cerebelar seria acompanhada de redução do metabolismo nesse órgão, o que poderia ser detectado pela PET. Nesse sentido, esses autores avaliaram sete autistas adultos e oito controles pareados por idade e não encontraram diferenças significativas nos exames dos dois grupos. Esses mesmos pacientes foram reavaliados por Buchsbaum *et al.* (1992), com o intuito de examinar outras regiões cerebrais. Dessa vez cada um dos sete pacientes com autismo apresentou alterações no metabolismo cerebral da glicose, ao passo que todos os controles tinham exames normais. As regiões comprometidas, entretanto, foram variadas e incluíam a porção posterior do lobo frontal direito (3/7), a porção superior do putâmen direito (2/7) e a substância branca periventricular ao nível do lobo frontal direito (2/7). Os autores sugeriram que a explicação para os seus achados se baseou no fato do autismo ser uma condição heterogênea causada por diversas anormalidades neuropatológicas.

Minschew *et al.* (1989) avaliaram cinco autistas com QI normal por meio de PET e encontraram indícios de que haja aumento da utilização de ATP, aumento da síntese e diminuição do catabolismo dos fosfolipídios que compõem a membrana celular neuronal, as quais poderiam refletir alterações da integridade dendrítica no autismo.

III - 12.4. Cintilografia de perfusão sanguínea cerebral

Outro exame semelhante ao PET é a cintilografia de perfusão sanguínea cerebral (*single-photon emission computed tomography* ou SPECT), que possibilita a medida do fluxo sanguíneo cerebral regional, permitindo o estudo da atividade cerebral *in vivo* e auxiliando na localização de disfunções cerebrais regionais em diversas doenças neurológicas.

Em um estudo realizado em 21 crianças autistas, Zilbovicius *et al.* (1992) não encontraram evidências de disfunção cortical cerebral localizada ou índices de maturação cerebral anormais, tendo verificado, entretanto, maior fluxo sanguíneo cerebral em crianças do que em adultos, indicando maior metabolismo cerebral de glicose na infância. Em um estudo posterior, o mesmo grupo de autores detectou hipoperfusão frontal transitória em cinco pacientes, sugerindo atraso na maturação dos lobos frontais no autismo (Zilbovicius *et al.*, 1995).

O'Tuama & Treves (1993) realizaram extensa investigação utilizando SPECT em doenças monogênicas e distúrbios neuropsiquiátricos correlatos ao autismo, não encontrando alterações no grupo de pacientes autistas por eles avaliado, mas encontrando as seguintes alterações:

Tabela 10: Alterações de SPECT em doenças gênicas e distúrbios psiquiátricos.

distúrbio	alteração
DADH	hipoperfusão do núcleo caudado e região central dos lobos frontais, acompanhado de relativa hiperperfusão dos lobos occipitais
paralisia cerebral	devido à grande heterogeneidade de causas e manifestações clínicas nesse grupo, diferentes alterações foram achadas; pacientes com predomínio de hemiparesias demonstraram hipoperfusão no hemisfério contralateral ao do déficit motor
retardamento mental	semelhante ao grupo anterior, talvez mais complexo ainda, pois diferentes defeitos de perfusão cerebral foram detectados
esquizofrenia	hipoperfusão dos lobos frontais
depressão	diminuição da perfusão nos lobos temporais e porção inferior dos lobos frontais, menos evidente nos distúrbios bipolares
fenilcetonúria	aumento da ativação cortical
esclerose tuberosa	redução da captação nas regiões correspondentes aos locais de calcificação cortical nos exames de RM
degeneração hepato-lenticular (doença de Wilson)	redução quase global do metabolismo cerebral de glicose
síndrome de Landau-Kleffner	anormalidades na perfusão temporal

Hipoperfusão predominantemente em lobos temporais e parietais em autistas foram achados por Mountz *et al.* (1995), que também verificaram haver maiores alterações do fluxo sanguíneo cerebral regional no hemisfério esquerdo do que no direito. Um dos aspectos discutidos por esses autores é que anormalidades funcionais nos lobos temporais possivelmente desempenham um papel importante na patogênese do autismo, visto que o funcionamento das amígdalas e do hipocampo é crucial para a regulação e integração do afeto, da memória e do aprendizado.

Gillberg (1993) referiu que os exames de SPECT de autistas realizados em seu serviço vêm demonstrando alterações nos lobos temporais, sendo geralmente bilaterais nos casos de autismo “clássico” e unilaterais, preferencialmente à direita, em pacientes com síndrome de Asperger. Por outro lado, Özbayrak *et al.* (1991) relataram o caso de um indivíduo com SA que apresentava hipoperfusão da região occipital esquerda, detectada pelo SPECT. Tanto nesse último paciente, quanto naquele descrito por Jones & Kerwin (1990), havia antecedentes de complicações obstétricas, os testes psicométricos indicavam inteligência normal e ambos demonstravam especial interesse por línguas estrangeiras.

Um outro tipo de alteração detectada por SPECT se refere à determinação da lateralidade hemisférica. Chiron *et al.* (1995) avaliaram 18 pacientes com autismo e 10 controles normais, encontrando evidências de hipoperfusão do hemisfério esquerdo nos autistas. Além disso, os indivíduos com autismo apresentaram maiores valores do fluxo sanguíneo cerebral regional no hemisfério direito do que no esquerdo, enquanto os indivíduos controle, todos destros e pareados por idade, mostraram maiores valores desse fluxo no hemisfério esquerdo quando comparados ao direito.

IV - COMENTÁRIOS E PROPOSTA DE PROTOCOLO

Do que foi exposto, alguns aspectos básicos merecem ser destacados:

1. O autismo é um distúrbio do desenvolvimento neuropsicológico, presente em todos os grupos raciais, ocorrendo em cerca de 4 indivíduos a cada 10.000 nascimentos e tendo razão de sexo quatro vezes maior no sexo masculino.
2. Inicia-se até os três anos de idade e por alterações em três áreas: interação social, linguagem e comunicação, e atividades e interesses.
3. Outras síndromes neurológicas podem estar presentes em autistas, destacando-se a deficiência mental, bem como os déficits de atenção, as convulsões e a deficiência auditiva.
4. Quadro clínico, evolução e prognóstico são extremamente variáveis, sendo que cerca de 2% dos indivíduos afetados desenvolvem independência pessoal relativamente satisfatória, os demais permanecendo dependentes por toda vida. Dessa forma, a análise de cada caso deve ser individual e minuciosa, incluindo não apenas dados do comportamento, mas também avaliação neurológica e dismorfológica detalhadas.
5. Além disso, há necessidade de que casos com hipótese diagnóstica inicial de autismo sejam avaliados de forma sistemática, utilizando critérios bem estabelecidos e confiáveis, sendo que o emprego de um método padronizado facilitaria a comparação dos resultados obtidos por estudos realizados em diferentes centros. Visto que o DSM é o instrumento diagnóstico mais difundido, sugerimos a sua utilização para o diagnóstico clínico de autismo e distúrbios correlatos (distúrbios abrangentes do

desenvolvimento), que são a síndrome de Asperger, a síndrome de Rett, a doença desintegrativa da infância e o distúrbio abrangente do desenvolvimento não especificado de outra maneira.

6. Com relação à síndrome de Asperger, a literatura é controversa em considerá-la ou não como uma entidade separada do autismo. Aparentemente compreende manifestações que permitem a sua distinção do autismo, porém ainda fazendo parte de um mesmo espectro clínico.
7. O diagnóstico diferencial inclui ainda outras condições de caráter neuropsiquiátrico, as quais devem ser consideradas no processo de avaliação clínica.
8. A etiologia do autismo permanece desconhecida havendo, entretanto, evidências da participação de fatores tanto genéticos quanto ambientais.
9. Entre os fatores ambientais, merecem atenção as intercorrências pré, peri e pós-natais, de um modo geral, com especial destaque para as infecções congênitas. Contudo, parece ser consenso entre os diversos autores que as intercorrências gestacionais, cuja frequência chega mesmo a ter significância estatística em algumas amostras de autistas, não são específicas, provavelmente atuando de forma coadjuvante na determinação do quadro sintomatológico dessa condição.
10. Diversas alterações citogenéticas foram descritas em indivíduos autistas, ressaltando a importância do exame de cariótipo em casos de autismo, mesmo na ausência de sinais sugestivos de cromossomopatias, se possível empregando técnicas que permitam a análise cromossômica de alta resolução e também cultura em meio deficiente em ácido fólico, a qual possibilita a pesquisa citogenética do fra(X), bem como de outros sítios frágeis cuja expressão é favorecida pelo emprego desse método.

11. Além das aberrações cromossômicas, o autismo tem sido descrito em associação com diversos outros distúrbios geneticamente determinados, como a esclerose tuberosa, a hipomelanose de Ito e a fenilcetonúria não tratada, entre outros, o que justifica a realização de exame dismorfológico detalhado e triagem para erros inatos do metabolismo nos pacientes com hipótese diagnóstica inicial de autismo, especialmente naqueles com deficiência mental. À semelhança das cromossomopatias, o mais provável é que esses relatos correspondam à descrição de indivíduos com deficiência mental e comportamento autístico, não representando casos de autismo “puro”.
12. Dentre todas essas associações, a com a síndrome do cromossomo X frágil parece ser a mais freqüente, tendo gerado controvérsia significativa, até ser considerada casual e não causal, havendo a possibilidade de que sejam condições relacionadas a mecanismos fisiopatológicos semelhantes envolvendo a organização neuronal. De todo modo, a incidência desse distúrbio em amostras de autistas justifica a sua investigação, preferencialmente por análise molecular, em todo indivíduo com diagnóstico inicial de autismo.
13. São evidências da participação de fatores genéticos na determinação do autismo a maior taxa de concordância dessa condição em gêmeos monozigóticos do que entre dizigóticos (pelo menos sete vezes maior), a recorrência em irmandades (da ordem de 2 a 4%) e a agregação familiar de distúrbios correlatos.
14. Dentre os diversos mecanismos de herança implicados em sua origem, o modelo multifatorial é o que melhor se ajusta aos dados de recorrência familiar.

15. Diversas alterações bioquímicas, especialmente no SNC, foram detectadas em casos de autismo, porém nenhuma delas se mostrou eficaz como marcador para esse distúrbio.
16. Estudos de neuroimagem indicaram alterações diferentes, em tipo e localização, no SNC de autistas; dessas, as mais controversas são as referentes ao cerebelo. Sendo assim, seria oportuno que indivíduos com autismo fossem sistematicamente submetidos a exame de neuroimagem, preferencialmente ressonância magnética de encéfalo.
17. Diversos exames neurofisiológicos foram realizados em autistas. Os potenciais evocados parecem ser de pouca utilidade, enquanto o EEG, apesar de alterado na maioria dos casos, não mostrou padrão ou localização específica que permitissem a diferenciação dos casos de autismo. Por outro lado, os resultados dos exames de PET e SPECT indicam que os mesmos são bastante promissores para o estudo de distúrbios neuropsiquiátricos e o seu uso, também em casos de autismo, deve ser estimulado.

A complexidade do autismo fica evidente diante de sua significativa variabilidade clínica, sua evolução e associação com diversos fatores causais, o que justifica a necessidade de que indivíduos com hipótese diagnóstica inicial de autismo sejam avaliados de forma sistemática e criteriosa, preferencialmente por meio de uma abordagem interdisciplinar, com a participação de profissionais das áreas de Neurologia, Genética, Psicologia/Psiquiatria e contando com o apoio de serviço de Radiologia e Medicina Nuclear, bem como laboratórios de Citogenética, Genética Molecular e Patologia Clínica. Tal abordagem deve ser útil não apenas na confirmação diagnóstica do autismo, mas

também no sentido de trazer subsídios para a compreensão das bases neurobiológicas e dos principais mecanismos etiopatogênicos dessa condição.

Diante disso, está sendo proposta um protocolo para abordagem interdisciplinar na avaliação diagnóstica de casos com hipótese diagnóstica inicial de autismo, que deve incluir:

1. Avaliação clínica constituída por:

- a) anamnese detalhada, com especial atenção aos antecedentes obstétricos e familiares, além de relato da evolução clínica e comportamental;
- b) aplicação de critérios diagnósticos bem estabelecidos para os distúrbios autistas;
- c) exame físico geral, dismorfológico e neurológico.

2. Exames complementares compostos por:

- a) triagem para erros inatos do metabolismo;
- b) cariótipo, preferencialmente em meio que favoreça a expressão citogenética do fra(X), bem como do uso de técnicas de alta resolução;
- c) estudo molecular para a detecção da mutação da SXF;
- d) avaliação audiológica;
- e) eletroencefalograma
- f) ressonância magnética de encéfalo;
- g) SPECT.

3. Outros: eventualmente outros exames poderão ser solicitados, a exemplo da fundoscopia ou da dosagem dos hormônios tireoidianos, a critério clínico.

Tal protocolo deverá ser aplicado em uma amostra de autistas e, com base na análise dos resultados, serão definidos os exames mais adequados, cuja utilização sistemática será proposta para a investigação diagnóstica do autismo.

Autism is a neurodevelopmental disorder, clinically characterized by the presence of abnormalities in three main areas: social interaction, language and communication, and interest and activities. The onset is before the age of three years. Additional findings include mental retardation, epilepsy, hyperactivity, hearing loss, minor dysmorphic features and other neurological signs.

In the present study, the author has revised the main medical literature on autism.

Several laboratory findings have been described in association with autism, including biochemical, chromosomal, neuroanatomical and neurophysiological abnormalities, but none of them is a marker in this disorder. In the absence of a laboratory marker for autism, its diagnosis continues to be exclusively clinical.

Besides clinical heterogeneity, autism has etiological heterogeneity as well. Genetic and nongenetic causes have been described, including pre, peri and postnatal factors, and association with genetic disorders (specially fragile X syndrome and tuberous sclerosis). Familial recurrence and a high rate of concordance in monozygotic twins are evidences for the presence of genetic factors. Most probably the disease occurs as a multifactorial trait.

As a result of this review, a protocol for the clinical evaluation of suspected cases of autism is proposed. This protocol comprises diagnosis based on well established criteria, and is based on clinical genetic and neurological evaluation, screening for inborn errors of metabolism, chromosomal analysis, molecular study of the FMR-I gene, magnetic resonance and SPECT imaging.

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACCARDO, P.; WHITMAN, B.; CAUL, J.; ROLFE, U. - Autism and Plumbism. A possible association. *Clinical Pediatrics* **27**:41-44, 1988.
- 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.
- ANNERÉN, G.; DAHL, N.; UDDENFELDT, U.; JANOLS, L-O. - Asperger syndrome in a boy with a balanced de novo translocation: t(17;19)(p13.3;p11). *Am J Med Genet* **56**:330-331, 1995 [Letter].
- ARINAMI, T. & KONDOU, I. - The fragile X syndrome in a Japanese population of institutionalized mentally retarded males. *Seishin Igaku* **28**:946-948, 1986 *apud* HASHIMOTO, O.; SHIMIZU, Y.; KAWASAKI, Y. - Brief report: low frequency of the fragile X syndrome among Japanese subjects. *J Autism Dev Dis* **23**:201-209, 1993.
- ARRIETA, M.I. - Dermatoglyphic analysis of autistic Basque children. *Am J Med Genet* **41**:533, 1991 [Letter].
- ARRIETA, M.I.; MARTINEZ, B.; CRIADO, B.; SIMÓN, A.; SALAZAR, L.; LOSTAO, C.M. - Dermatoglyphic analysis of autistic Basque children. *Am J Med Genet* **35**:1-9, 1990.
- ARRIETA, M.I.; MARTINEZ, B.; CRIADO, B.; LOBATO, N. - Ridge hypoplasia and ridge dissociation: minor physical anomalies in autistic children. *Clin Genet* **44**:107-108, 1993 [Letter].
- ASPERGER, H. - Die "autistischen Psychopathen" im Kindersalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* **117**:76-136, 1944 *apud* WING, L. - Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med* **11**: 115-30, 1981.
- ASPERGER, H. - Problems of infantile autism. *Communication* **13**:45-52, 1979 *apud* WING, L. - Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med* **11**: 115-30, 1981.
- ASSUMPTIÃO, F.B. & PASTORELLO, L.M. - Autismo infantil - análise de uma população. *Rev Psiquiat Clin* **20**:91-96, 1993.
- BACHEVALIER, J. - Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia* **32**:627-648, 1994.
- BAGLEY, C. & MCGEEIN, V. - The taxonomy and course of childhood autism. *Percept Mot Skills* **69**:1264-1266, 1989.
- 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 singletons. *J Child Psychol Psychiat* **34**:673-688, 1993.
- BAILEY, A.; LeCOUTER, A.; GOTTESMAN, I. *et al.* - Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* **25**:63-77, 1995 *apud* SMALLEY, S.L. & COLLINS, F. - Brief report: genetic, prenatal, and immunologic factors. *J Autism Dev Disord* **26**:195-198, 1996.

- BAKER, P.; PIVEN, J.; SCHWARTZ, S.; PATIL, S. - Brief report: duplication of chromosome 15q11-13 in two individuals with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* **24**:529-535, 1994.
- BALENTINE, J. & HAGMAN, J. - More on melatonin. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **36**:1013, 1997 [Letter].
- BARAK, Y.; RING, A.; SULKES, J. *et al.* - Season of birth and autistic disorder in Israel. *Am J Psychiatry* **152**:798-800, 1995.
- BARTLIK, B.D. - Monthly variation in birth of autistic children in North Carolina. *J Am Med Wom Assoc* **36**:363-368, 1981 *apud* BARAK, Y.; RING, A.; SULKES, J. *et al.* - Season of birth and autistic disorder in Israel. *Am J Psychiatry* **152**:798-800, 1995.
- BAUMAN, M.L. - Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* (suppl) **87**:791-796, 1991.
- BAX, M. - Autism. *Dev Med Child Neurol* **36**:659-660, 1994. [Editorial]
- BÉNÉZECH, M. & NOËL, B. - Fra(X) syndrome and autism. *Clin Genet* **28**:93, 1985 [Letter]
- BERTHIER, M.L. - Corticocallosal anomalies in Asperger's syndrome. *AJR* **162**:236-237, 1994 [Letter].
- BERTHIER, M.L.; BAYES, A.; TOLOSA, E.S. - Magnetic resonance imaging in patients with concurrent Tourette's disorder and Asperger's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **32**:633-639, 1993.
- BISHOP, D. V. M. - Developmental disorders of speech and language. p. 546. In RUTTER, M., TAYLOR, E., HERSOV, L. (eds): *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches*. 3rd Ed. Blackwell Scientific, Oxford, 1994 *apud* SIMONOFF, E. & RUTTER, M. *op. cit.*
- BLACKMAN, J.A.; SELZER, S.C.; PATIL, S., VAN DYKE, D.C. - Autistic disorder associated with an iso-dicentric Y chromosome. *Dev Med Child Neurol* **33**:153-166, 1991.
- BLOMQVIST, H.K.; BOHMAN, M.; EDVINSON, S.O.; GILLBERG, C.; GUSTAVSON, K.H.; HOLMGREN, G.; WAHLSTRÖM, J. - Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism: a swedish multicenter study. *Clin Genet* **27**:113-117, 1985.
- BLOMQVIST, H.K.; GUSTAVSON, K.H.; HOLMGREN, G. *et al.* - Fragile site X chromosome and X-linked mental retardation in severely retarded boys in a northern swedish county. *Clin Genet* **21**:209-214, 1982.
- BOLTON, P. & RUTTER, M. - Genetic influences in infantile autism. *Intern Rev Psychiatry* **2**:67-80, 1990 *apud* BAILEY, A.; BOLTON, P.; BUTLER, L.; LeCOUTER, A.; MURPHY, M.; SCOTT, S.; WEBB, T.; RUTTER, M. - Prevalence of the fragile X anomaly amongst autistic twins and singleton. *J Child Psychol Psychiat* **34**:673-688, 1993.
- BORGHGRAEF, M.; FRYNS, J.P.; DIEKENS, A.; PYCK, K.; VAN DEN BERGHE, H. - Fragile (X) syndrome: a study of the psychological profile in 23 prepubertal patients. *Clin Genet* **32**:179-186, 1987.
- BOWMAN, E.P. - Asperger's syndrome and autism: the case for a connection. *Br J Psychiatry* **152**: 377-82, 1988.
- BRONDUM-NIELSEN, K. - Diagnosis of the fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome). Clinical findings in 27 males with the fragile site at Xq28. *J Ment DeficRes* **27**:211-226, 1983.

- 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 a [Letter].
- BROWN, W.T.; JENKINS, E.C. COHEN, I.L.; FISCH, G.S.; WOLF-SCHEIN, E.G.; GROSS, A.; WATERHOUSE, L; FEIN, D; MASON-BROTHERS, A.; RITVO, E.; RUTTENBERG, B.A.; BENTLEY, W.; CASTELLS, S. - Fragile X and autism: a multicenter survey. *Am J Med Genet* **23**:341-352, 1986.
- BROWN, W.T.; JENKINS, E.C.; FRIEDMAN, E. *et al.* - Autism is associated with the fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* **12**:303-307, 1982 b *apud* BROWN, W.T.; JENKINS, E.C. COHEN, I.L.; FISCH, G.S.; WOLF-SCHEIN, E.G.; GROSS, A.; WATERHOUSE, L; FEIN, D; MASON-BROTHERS, A.; RITVO, E.; RUTTENBERG, B.A.; BENTLEY, W.; CASTELLS, S. *op. cit.*
- BUCHSBAUM, M.S.; SIEGEL Jr, B.V.; WU, J.C.; HAZLETT, E.; SICOTTE, N.; HAIER, R.; TANGUAY, P.; ASARNOW, R.; CADORETTE, T.; DONOGHUE, D.; LAGUNAS-SOLAR, M.; LOTT, I.; PAEK, J.; SABALESKY, D. - Brief report: attention performance in autism and regional brain metabolic rate assessed by positron emission tomography. *J Autism Dev Disord* **22**:115-125, 1992.
- 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.
- BURD, L.; FISHER, W.; KERBESHIAN, J. - Pervasive disintegrative disorder: are Rett syndrome and Heller dementia infantilis subtypes? *Dev Med Child Neurol* **31**:609-616, 1989.
- BURD, L.; MARTSOLF, J.T.; KERBESHIAN, J.; JALAL, S.M. - Partial 6p trisomy associated with infantile autism. *Clin Genet* **33**:356-359, 1988.
- CABRAL-DE-ALMEIDA, J.C.; FAGUNDES-REIS, D.; MARTINS, R.R. - Interstitial deletion of (17)(p11.2). A microdeletion syndrome. *Ann Génét* **32**:184-186, 1989.
- CHEN, C.H. & HSIAO, K.J. - A chinese classic phenylketonuria manifested as autism. *Br J Psychiat* **155**:251-253, 1989.
- CHESS, S. - Follow-up reports on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* **7**:68-81, 1977 *apud* DASSA, D.; TAKEI, N.; SHAM, P.C.; MURRAY, R.M. - No association between prenatal exposure to influenza and autism. *Acta Psychiatr Scand* **92**:145-149, 1992.
- CHIRON, C.; LEBOYER, M.; LEON, F.; JAMBAQUÉ, I.; NUTTIN, C.; SYROTTA, A. - SPECT of the brain in childhood autism: evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Dev Med Child Neurol* **37**:849-860, 1995.
- CHUDLEY, A.E. - Conference report: International workshop on the fragile X and X-linked mental retardation (organized by John M. Opitz and Grant R. Sutherland). *Am J Med Genet* **17**:5-94, 1984.
- CHUDLEY, A.E. & HAGERMAN, R.J. - Fragile X syndrome. *J Pediatr* **110**(6):821-830, 1987.
- 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.; SUDHALTER, V.; PFADT, A.; JENKINS, E.C.; BROWN, W.T.; VIETZE, P.M. - Why are autism and the fragile-X syndrome associated? Conceptual and methodological issues. *Am J Hum Genet* **48**:195-202, 1991.
- COLLACOTT, R.A.; MITCHELL, C.; DAWES-GAMBLE, L.; YOUNG, I.D.; DUCKETT, D. - Brief report: a 48,XXXY/49,XXXXY male with expressive speech defect. *J Autism Dev Disord* **20**:577-580, 1990.
- 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.
- COURCHESNE, E. - Neuroanatomic imagins in autism. *Pediatrics* (suppl) **87**: 781-790, 1991.
- 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.
- COURCHESNE, E. ; PRESS, G.A; YEUNG-COURCHESNE, R. - Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *AJR* **160**:387-393, 1993.
- COURCHESNE, E., SAITOH, O.; TOWNSEND, J.; YEUNG-COURCHESNE, R.; PRESS, G.A.; LINCOLN, A.J.; HAAS, H.; SCHREIBMAN, L. - Cerebellar huypoplasia and hyperplasia in infantile autis. *Lancet* **343**:63-64, 1994b [Letter].
- COURCHESNE, E., SAITOH, O.; YEUNG-COURCHESNE, R.; PRESS, G.A.; LINCOLN, A.J.; HAAS, R.H.; SCHREIBMAN, L. - Abnormality of cerebellar verman lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hyupoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *AJR* **162**: 123-130, 1994a.
- COURCHESNE, E., TOWNSEND, J. & SAITOH, O. - The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology* **44**:214-223, 1994c.
- COURCHESNE, E., TOWNSEND, J. & SAITOH, O. - The cerebellum and autism: reply from the author. *Neurology* **45**:399-402, 1995 [Letter].
- COURCHESNE, E.; YEUNG-COURCHESNE, R.; PRESS, G.A.; HESSELINK, J.R.; JERNIGAN, T.L. - Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autims. *New Engl J Med* **318**: 1349-54, 1988.
- CRITCHLEY, M. & EARL, C.J.C. - Tuberos sclerosis and allied conditions. *Brain* **55**:311-346, 1932 *apud* HUNT, A. & SHEPHERD, C. - A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* **23**:323-339, 1993.
- CROWE, R.R.; TSAI, L.Y.; MURRAY, J.C.; PATIL, S.R.; QUIN, J. - A study of autism using X chromosome DNA probes. *Biol Psychiatry* **24**:473-479, 1988.
- DASSA, D.; TAKEI, N.; SHAM, P.C.; MURRAY, R.M. - No association between prenatal exposure to influenza and autism. *Acta Psychiatr Scand* **92**:145-149, 1995.

- 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, G.R. - Autism, amnesia, hippocampus, and learning. *Neurosci Behav Rev* **16**:63-7-, 1992 *apud* BACHEVALIER, J. - Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia* **32**:627-648, 1994.
- 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.
- EGAAS, B.; COURCHESNE, E.; SAITOH, O. - Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol* **52**:794-801, 1995.
- EHLERS, S. & GILLBERG, C. - The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *J Child Psychol Psychiatr* **34**:1327-1350, 1993 *apud* SCRAGG, P. & SHAH, A. - Prevalence of Asperger's syndrome in a secure hospital. *Br J Psychiat* **165**:679-682, 1994.
- EINFELD, S.; MOLONY, H.; HALL, W. - Autism is not associated with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* **34**:187-193, 1989.
- 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.
- ELIAN, M. & RUDOLF, N.M. - EEG and respiration in Rett syndrome. *Acta Neurol Scand* **83**:123-128, 1991.
- EMERY, A.E.H. & RIMOIN, D.L. - Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill Livingstone, 3a. edição, cap. 82, 1996.
- ETO, I.; BANDY, M.D.; BUTTERWORTH Jr., C.E. - Plasma and urinary levels of bipterin, neopterin, and related pterins and plasma levels of folate in infantile autism. *J Autism Dev Disord* **22**:295-308, 1992.
- EVAN-JONES, L.G. & ROSENBLOOM, L. - Disintegrative psychosis in childhood. *Dev Med Child Neurol* **20**:462-470, 1978.
- FAHSOLD, R.; ROTT, H.D.; CLAUSSEN, U.; SCHMALENBERGER, B. - Tuberous sclerosis in a child with de novo translocation t(3;12)(p26.6;q23.3). *Clin Genet* **40**:326-328, 1991.
- FERNELL, E.; GILLBERG, C.; VON WENDT, L. - Autistic symptoms in children with infantile autism. *Acta Paediatr Scand* **80**:451-457, 1991.
- FILIPEK, P.A. - Quantitative magnetic resonance imaging in autism: the cerebellar vermis. *Curr Opin Neurol* **8**:134-138, 1995.

- FISCH, G.S. - Is autism associated with the fragile X syndrome? *Am J Med Genet* **43**:47-55, 1992.
- FISCH, G.S.; COHEN, I.L.; WOLF, E.G.; BROWN, W.T.; JENKINS, E.C.; GROSS, A. - Autism and the fragile X syndrome. *Am J Psychiatry* **143**:71-73, 1986.
- FOLSTEIN, S.E. & PIVEN, J. - Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics* (suppl) **87**:767-773, 1991
- FOLSTEIN, S.E. & RUTTER, M. - Autism: familial aggregation and genetic implications. *J Autism Dev Disord* **18**: 3-30, 1988 *apud* WOLFF, S. - Childhood autism: its diagnosis, nature and treatment. *Arch of Disease of Childhood*, **66**:737-741, 1991.
- FOLSTEIN, S.E. & RUTTER, M. - Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiat* **18**: 297-321, 1977.
- FRYNS, F.P.; JACOBS, J.; KLECZKOWSKA, A.; VAN DEN BERGHE, H. - The psychological profile of the fragile X syndrome. *Clin Genet* **25**:131-134, 1984.
- FRYNS, J.P. & KLECZKOWSKA, A. - Autism and ring chromosome 18 mosaicism. *Clin Genet* **42**:55, 1992 [Letter].
- FRYNS, J.P. & VAN DEN BERGHE, H. - X-linked mental retardation and fragile (Xq27) site. *Clin Genet* **23**:203-206, 1983.
- 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.
- GARBER, H.J. & RITVO, E. - Magnetic Resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. *Am J Psychiatry* **149**:245-247, 1992.
- GARBER, H.J.; RITVO, E.; CHIU, L.C.; GRISWOLD, V.J.; KASHANIAN, A.; FREEMAN, B.J.; OLDENDORF, W.H. - A magnetic resonance imaging study of autism: normal fourth ventricle size and absence of pathology. *Am J Psychiatry* **146**:532-534, 1989.
- GARCIA-BUÑUEL, L. & HAYDEN, C.T. - Cerebellar hypoplasia and autism. *New Engl J Med* **319**:1153, 1988 [Letter].
- GAROFALO, G.; RAGUSA, R.M.; ARGOLAS, A.; SCAVUZZO, C.; SPINA, E.; BARLETTA, C. - Evidence of chromosomal fragile sites in schizophrenic patients. *Ann Génét* **36**:132-135, 1993.
- 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. - Autistic Disorder in Noonan Syndrome. *J Intel Disabil Research* **38**:67-72, 1994.
- GHAZIUDDIN, M. - Autism in Down's syndrome: family history correlates. *J Intel Disabil Research* **41**:87-91, 1997.
- GHAZIUDDIN, M.; BOYLARD, B.; ALESSI, N. - Autistic disorder in Noonan Syndrome *J Intel Disabil Research* **38**:67-72, 1994.
- 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.; SHELDON, S.; TSAI, L.Y.; ALESSI, N. - Abnormalities of chromosome 18 in a girl with mental retardation and autistic disorder. *J Intel Disabil Res* **37**:313-317, 1993.
- GHAZIUDDIN, M.; TSAI, L.Y.; EILERS, L.; GHAZIUDDIN, N. - Brief report: autism and herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* **22**:107-113, 1992a.
- 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, 1992b.
- GILLBERG, C. - The neurobiology of infantile autism. *J Child Psychol Psychiatry* **29**: 257-266, 1988.
- GILLBERG, C. - Asperger syndrome in 23 swedish children. *Dev Med Child Neurol* **31**:520-531, 1989.
- GILLBERG, C. - Infantile autism: diagnosis and treatment. *Acta Psychiatr Scand* **81**:209-215, 1990a.
- GILLBERG, C. - Do children with autism have March birthdays? *Acta Psychiatr Scand* **82**:152-156, 1990 b.
- GILLBERG, C. - Autism and related behaviours. *J Intell Disabil Res* **37**:343-372, 1993.
- GILLBERG, C. & COLEMAN, M. - The biology of infantile autism. 2nd edition, Ed. MacKeith, London, 1992.
- GILLBERG, C.; EHLERS, S.; WAHLSTRÖM, J. - The syndromes described by Kanner and Rett-Hagberg: overlap in an extended family. *Dev Med Child Neurol* **32**:258-266, 1990.
- GILLBERG, C.; OHLSON, V.; WAHLSTRÖM, J.; STEFFENBURG, S.; BLIX, K. - Monozygotic female twins with autism and the fragile-X syndrome (AFRAX). *J Child Psychol Psychiat* **29**(4):447-451, 1988.
- 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. & RASMUSSEN, P. - Brief report: four case histories and a literature review of Williams syndrome and autistic behavior. *J Autism Dev Disord* **24**:381-393, 1994.
- GILLBERG, C. & STEFFENBURG, S. - Autistic behaviour in Moebius syndrome. *Acta Paediatr Scand* **78**:314-316, 1989.
- GILLBERG, C.; STEFFENBURG, S.; SCHAUMANN, H. - Is Autism more common now than ten years ago? *Br J Psych* **158**:403-409, 1991.
- 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.
- GILLBERG, I.C. - Autistic syndrome with onset at age 31 years: herpes encephalitis as a possible model for childhood autism. *Dev Med Child Neurol* **33**:912-929, 1991.
- GILLBERG, I.C. & GILLBERG, C. - Asperger syndrome - some epidemiological considerations: a research note. *J Child Psychol Psychiat* **30**:631-638, 1989.
- GILLBERG, I.C.; GILLBERG, C.; AHLSEN, G. - Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* **36**:50-56, 1994.

- GILLBERG, I.C.; GILLBERG, C.; KOPP, S. - Hypothyroidism and autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiat* **33**:531-542, 1992.
- GOLDFINE, P.E.; McPHERSON, P.M.; HEATH, A.; HARDESTY, V.A.; BEAUREGARD, L.J.; GORDON, B. - Association of fragile X syndrome with autism. *Am J Psychiatry* **142**:108-110, 1985.
- GOSCH, A. & PANKAU, R. - "Autistic" behavior in two children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* **53**:83-84, 1994 [Letter].
- 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.; MENEZES NETTO, J.R.; SILVA, E.A.; SCOTONI, A.E.; SILVEIRA, D.C.; GUERREIRO, C.A.M. - Brain single photon emission computed tomography imaging in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, **37**:60-67, 1996.
- GURLING, H.M.D.; BOLTON, P.F.; VINCENT, J. *et al.* - Molecular and cytogenetic investigation of the fragile X region including the Frax A and Frax E CGG trichucleotide repeat sequences in families multiplex for autism and related phenotypes. *Hum Hered* **47**:254-262, 1997.
- HAGERMAN, R.J.; CHUDLEY, A.E.; KNOLL, J.H.; JACKSON III, A.W.; KEMPER, M.; AHMAD, R. - Autism in fragile X females. *Am J Med Genet* **23**:375-380, 1986 a.
- HAGERMAN, R.J.; JACKSON, A.W.; LEVITAS, A.; RIMLAND, B.; BRADEN, M. - An analysis of autism in fifty males with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* **23**:359-374, 1986 b.
- HALLMAYER, J.; PINTADO, E.; LOTSPEICH, L.; SPIKER, D.; McMAHON, W.; PETERSEN, P.B.; NICHOLAS, P.; PINGREE, C.; KRAEMER, H.C.; WONG, D.L.; RITVO, E.; LIN, AL.; HEBERT, J.; CAVALLI-SFORZA, L.L.; CIARANELLO, R.D. - Molecular analysis and test of linkage between the FMR-1 gene and infantile autism in multiplex families. *Am J Hum Genet* **55**:951-959, 1994.
- HALLMAYER, J.; SPIKER, D.; LOTSPEICH, L.; McMAHON, W.M.; PETERSEN, P.B.; NICHOLAS, P.; PINGREE, C.; CIARANELLO, D. - Male-to-male transmission in extended pedigrees with multiple cases of autism. *Am J Med Genet* **67**:13-18, 1996.
- HAPPÉ, F. & FRITH, U. - The neuropsychology of autism. *Brain* **119**:1377-1400, 1996.
- HASHIMOTO, O.; SHIMIZU, Y.; KAWASAKI, Y. - Brief report: low frequency of the fragile X syndrome among Japanese subjects. *J Autism Dev Dis* **23**:201-209, 1993.
- HASHIMOTO, T.; MURAKAWA, K.; MIYAZAKI, M. *et al.* - Magnetic resonance imaging of the brain structures in the posterior fossa in retarded autistic children. *Acta Paediatr* **81**:1030-1034, 1992.
- HASHIMOTO, T.; TAYAMA, M.; MIYAZAKI, M. *et al.* - Reduced brainstem size in children with autism. *Brain Dev* **14**:94-97, 1992.
- HASHIMOTO, T.; TAYAMA, M.; MURAKAWA, K.; YOSHIMOTO, T.; MIYAZAKI, M.; HARADA, M.; KURODA, Y. - Development of the brainstem and cerebellum in autistic children. *J Autism Dev Disord* **25**:1-18, 1995.

- HASHIMOTO, T.; TAYAMA, M.; MORI, K.; FUJINO, K.; MIYAZAKI, M. KURODA, Y. - Magnetic Resonance imaging in autism: preliminary report. *Neuropediatrics* **20**: 142-6, 1989.
- HAYMAKER, W.; PENTSCHER, A.; MARGOLES, C.; BINGHAM, W.G. - Occurrence of lesions in the temporal lobe in the absence of convulsive seizures. In M. Baldwin & P. Bailey (Eds.), *Temporal Lobe Epilepsy*, Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1958 *apud* GILLBERG, C. - The neurobiology of infantile autism. *J Child Psychol Psychiatry* **29**: 257-266, 1988.
- HEBEBRAND, J.; MARTIN, M.; KÖRNER, J.; ROITZHEIM, B.; De BRAGANCA, K.; WERNER, W.; REMSCHMIDT, H. - Partial trisomy 16p in an adolescent with autistic disorder and Tourette's syndrome. *Am J Med Genet* **54**:268-270, 1994.
- HEH, C.W.C.; SMITH, R.; WU, J.; HAAZLETT, E.; RUSSEL, A.; ASARNOW, R.; TANGUAY, P.; BUCHSBAUM, M.S. - Positron emission tomography of the cerebellum in autism. *Am J Psychiatry* **146**:242-245, 1989.
- HELTZER, B.E. & GRIFFIN, J.L. - Infantile autism and the temporal lobe of the brain. *J Autism Dev Disord* **9**:153-157, 1981 *apud* BACHEVALIER, J. - Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. - *Neuropsychologia* **32**:627-648, 1994.
- HÉRAULT, J.; MARTINEAU, J.; PETIT, E.; PERROT, A.; SAUVAGE, D.; BARTHÉLÉMY, C.; MALLET, J.; MÜH, J.P.; LELORD, G. - Genetic markers in autism: association study on short arm of chromosome 11. *J Autism Dev Disord* **24**:233-236, 1994 [Letter].
- HÉRAULT, J.; PETIT, E.; MARTINEAU, J.; PERROT, A.; LENOIR, P.; CHERPI, C.; BARTHÉLÉMY, C.; SAUVAGE, D.; MALLET, J.; MÜH, J.P.; LELORD, G. - Autism and genetics: clinical approach and association study with two markers of HRAS gene. *Am J Med Genet (neuropsychiatric genetics)* **60**:276-281, 1995.
- HERMLE, L. & OEPEN, G. - Hemisphärenlateralität und frühkindlicher Autismus: eine kasuistische Studie zum ätiologischen und nosologischen Problem des autistischen Syndroms im Kindersalter. *Nervenarzt* **58**:644-647, 1987.
- HILL, A.E. & ROSENBLOOM, L. - Disintegrative psychosis of childhood: teenage follow-up. *Dev Med Child Neurol* **28**:34-40, 1986.
- HO, H.H. & KALOUSEK, D.K. - Brief report: fragile X syndrome in autistic boys. *J Autism Dev Disord* **19**:343-347, 1989.
- HOLMSTRÖM, B. - Barn med kontakthandikapp i grundskolan. (children with social deficit handicap conditions in normal schools). University of Göteborg *apud* GILLBERG, I.C. & GILLBERG, C. *op. cit.*
- HOLROY, S.; REISS, A.L.; BRYAN, R.N. - Autistic features in Joubert syndrome: a genetic disorder with agenesis of the cerebellar vermis. *Biol Psychiatry* **29**:287-294, 1991.
- HOLTUM, J.R.; MINSHEW, N.J.; SANDERS, R.S.; PHILLIPS, N.E. - Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biol Psychiatry* **32**:1091-1101, 1992.
- HOON Jr., A.H. & REISS, A.L. - The mesial-temporal lobe and autism: case report and review. *Dev Med Child Neurol* **34**:252-265, 1992.

- HORRIGAN, J.P. & BARNHILL, L.J. - Letter. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **36**:1014, 1997.
- HORWITZ, B.; RUMSEY, J.; GRADY, C.; DUARA, R.; SCHAPIRO, M.; RAPOPORT, J.; RAPOPORT, S. - Interregional correlations of glucose utilization among brain regions in autistic adults. *Ann Neurol* **22**:118, 1987 [Letter].
- HOSHINO M., MANOME, T., KANEKO, M *et al.* - Computed tomography of the brain in children with early infantile autism. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* **38**:33-44, 1984 *apud* COURCHESNE, E. - Neuroanatomic imagins in autism. *Pediatrics* (suppl) **87**: 781-790, 1991.
- HOTOPF, M. & BOLTON, P. - A case of autism associated with partial tetrasomy 15. *J Autism Dev Disord* **25**:41-49, 1995.
- 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.
- HUETHER, G., NEUHOFF, V.; KAUS, R. - Brain development in experimental hyperphenylalaninemia: disturbed proliferation and reduced cell numbers in the cerebelum. *Neuropediatrics* **14**:12-19, 1983.
- HUNT, A. & SHEPHERD, C. - A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* **23**:323-339, 1993.
- 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.
- IVARSSON, S.A.; BJERRE, I.; VEGFORS, P.; AHLFORS, K. - Autism as one of several disabilities in two children with congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* **21**:102-103, 1990.
- JACOBS, P.A. - The fragile X syndrome. *J Med Genet* **28**:809-810, 1991.
- JACOBS, P.A.; MAYER, M.; MATSUURA, J.; RHOADS, F.; YEE, S.C. - Cytogenetic study of a population of mentally males with special reference to the marker (X) syndrome. *Hum Genet* **63**:139-148, 1983.
- JAENKEN, J. & VAN DEN BERGHE, G. - Screening for inborn errors of purine synthesis. *Lancet* pg. 500, 1989 [Letter].
- JAYAKAR, P.; CHUDLEY, A.E.; RAY, M.; EVANS, J.A.; PERLOV, J.; WAND, R. - Fra(2)(q13) and inv(9)(p11q11) in autism: casual relationship? *Am J Med Genet* **23**:381-392, 1986.
- JONES, P.B. & KERWIN, R.W. - Left temporal lobe damage in Asperger's syndrome. *Br J Psychiat* **156**:570-572, 1990.
- 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.
- JORGENSEN, O.S.; BRONDUM-NIELSEN, K.; ISAGER, T.; MOURIDSEN, S.E. - Fragile-X chromosome among child psychiatric patients with disturbance of language and social relationships. *Acta Psychiatr Scand* **70**:510-514, 1984.

- KANNER, L. - Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2:217-250, 1943 *apud* WING, L. - Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med* 11: 115-30, 1981.
- KERBESHIAN, J.; BURD, L.; RANDALL, T.; MARTSOLF, J.; JALAL, S. - Autism, profound mental retardation and atypical bipolar disorder in a 33-year-old female with a deletion of 15q12. *J Mental Def Research* 34:205-210, 1990.
- KERBY, D.S. & DAWSON, B.L. - Autistic features, personality, and adaptive behavior in males with the fragiel 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.; SCHMÖTZE5R, 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.
- KLEINMAN, M.D.; NEFF, S.; ROSMAN, N.P. - The brain in infantile autism: are posterior fossa structures abnormal? *Neurology* 42:753-760, 1992.
- KONSTANTAREAS, M.; HAUSER, P.; LENNOX, C. - Season of birth in infantile autism. *Child Psychiatry Hum Dev* 17:53-65, 1986 *apud* BARAK, Y.; RING, A.; SULKES, J. *op. cit.*
- KUCZYNSKI, E. - Anormalidades cromossômicas esporádicas associadas à síndrome autística. *Infanto - Rev Neuropsiq da Inf e Adol* 4:26-36, 1996.
- LaBUDA, M.C.; GOTTESMAN, I.I.; PAULS, D.L. - Usefulness of twin studies for exploring the etiology of childhood and adolescent psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 48:47-59, 1993 *apud* HALLMAYER, J.; SPIKER, D.;
LOTSPEICH, L.; McMAHON, W.M.; PETERSEN, P.B.; NICHOLAS, P.; PINGREE, C.; CIARANELLO, D. *op. cit.*
- LANDGREN, M.; GILLBERG, C. & STRÖMLAND, K. - Goldenhar syndrome and autistic behaviour. *Dev Med Child Neurol* 34:999-1009, 1992.
- 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.
- LEGIUS, E.; DESCHEEMAEKER, M.J.; FRYNS, J.P.; VAN DEN BERGHE, H. - Neurofibromatosis type 1. *Genetic Counseling*, 5:225-241, 1994.
- LEKMAN, A.; SKJELDAL, O.; SPONHEIM, E.; SVENNERHOLM, L. - Gangliosides in children with autism. *Acta Paediatr* 84:787-790, 1995.
- LEKMAN, J.F. - Conference report: International workshop on the fragile X and X-linked mental retardation (organized by John M. Opitz and Grant R. Sutherland). *Am J Med Genet* 17:5-94, 1984.
- LEVITAS, A.L.; HAGERMAN, R.J.; BRADEN, M. *et al.* - Autism and the fragile-X syndrome. *J Dev Behav Pediat* 4:151-158, 1983 *apud* GILLBERG, C.; PERSSON, E.; WAHLSTRÖM, J. - The autism-fragile-X syndrome (AFRAX): a population-based study os ten boys. *J Ment Defic Res* 30:27-39, 1986.
- LEWIS, K.E.; LUBETSKY, M.J.; WENGER, S.L.; STEELE, M.W. - Chromosomal abnormalities in a psychiatric population. *Am J Med Genet* 60:53-54, 1995.

- LI, S.Y.; TSAI, C.C.; CHOU, M.Y. *et al.* - A cytogenetic study of mentally retarded school children in Taiwan with special reference to the fragile X chromosome. *Hum Genet* **79**:292-296, 1988 *apud* LI, S.Y.; CHEN, Y.C.J.; LAI, T.J.; HSU, C.Y.; WANG, Y.C. - Molecular and cytogenetic analyses of autism in Taiwan. *Hum Genet* **92**:441-445, 1993.
- LI, S.Y.; CHEN, Y.C.J.; LAI, T.J.; HSU, C.Y.; WANG, Y.C. - Molecular and cytogenetic analyses of autism in Taiwan. *Hum Genet* **92**:441-445, 1993.
- LICHTENBERG, P.S. - Cerebellar hypoplasia and autism. *New Engl J Med* **319**:1153, 1988 [Letter]
- LORD, C. & RUTTER, M. - Autism and pervasive developmental disorders, p. 569. In RUTTER, M., TAYLOR, E., HERSOV, L. (eds.): *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches*. 3rd Ed. Blackwell Scientific, Oxford, 1994 *apud* SIMONOFF, E. & RUTTER, M. *op. cit.*
- 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.
- MADOKORO, H.; OHDO, S.; SONODA, T. *et al.* - Infantile autism and the fragile X syndrome in Japanese children. *Acta Paediatr Japonica* **31**:163-165, 1989 *apud* HASHIMOTO, O.; SHIMIZU, Y.; KAWASAKI, Y. - Brief report: low frequency of the fragile X syndrome among Japanese subjects. *J Autism Dev Dis* **23**:201-209, 1993.
- MAHR, R. N.; MOBERG, P.J.; OVERHAUSER, J.; STRATHDEE, G.; KAMHOLZ, J.; LOEVNER, L.A.; CAMPBELL, H.; ZACKAL, E.H.; REBER, M.E.; MOZLEY, D.P.; BROWN, L.; TURETSKY, B.I.; SHAPIRO, R.M. - Neuropsychiatry of 18q- syndrome. *Am J Med Genet* **67**:172-178, 1996.
- MALMGREN, H.; GUSTAVSON, K-H; WAHLSTRÖM, J.; ARPI-HENRIKSSON, I.; BENSCH, J.; PETTERSSON, U.; DAHL, N. - Infantile autism-fragile X: molecular findings support genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* **44**:830-833, 1992.
- MANJIVIONA, J. & PRIOR, M. - Comparison of Asperger syndrome and High-functioning autistic children on a test of motor impairment. *J Autism Dev Disord* **25**:23-39, 1995.
- MARGOLIS, R.L.; ABRAHAM, M.R.; GATCHELL, S.B.; LI, S.H.; KIDWAL, A.S.; BRESCHER, T.S.; STINE, O.C.; CALLAHAN, C.; McINNIS, M.G.; ROSS, C.A. - cDNAs with long CAG trinucleotide repeats from human brain. *Hum Genet* **100**:114-122, 1997.
- 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.
- MATSUISHI, T.; SHIOTSUKI, Y.; NIKAWA, N. *et al.* - Fragile X syndrome in Japanese patients with infantile autism. *Pediatr Neurol* **3**:284-287, 1987 *apud* FISCH, G.S. - Is autism associated with the fragile X syndrome? *Am J Med Genet* **43**:47-55, 1992.
- MAVROU, A.; SYRROU, M.; TSENGHI, C.; AGELAKIS, M.; YOUROUKOS, S.; METAXOTOU, C. - Martin-Bell syndrome in Greece, with report of another 47,XXY fragile X patient. *Am J Med Genet* **31**:735-739, 1988.

- McGILLIVERY, B.C.; DILL, F.J.; SANDERCOCK, J.; HERBST, D.S.; TISCHLER, B. - Infantile autism: an occasional feature of X-linked retardation. *Am J Hum Genet* **36**(Suppl):P3S, 1984.
- McGILLIVERY, B.C.; HERBST, D.S., DILL, F.J. *et al.* - Infantile autism: an occasional manifestation of fragile(X) mental retardation. *Am J Med Genet* **23**:353-358, 1986 *apud* HASHIMOTO, O.; SHIMIZU, Y.; KAWASAKI, Y. - Brief report: low frequency of the fragile X syndrome among japanese subjects. *J Autism Dev Dis* **23**:201-209, 1993.
- MERYASH, D.L.; SZYMANSKI, L.S.; GERALD, P.S. - Infantile autism associated with the fragiled X syndrome. *J Autism Dev Disord* **12**:295-301, 1982.
- MIKKELSEN, M. - Conference report: International workshop on the fragile X and X-linked mental retardation (organized by John M. Opitz and Grant R. Sutherland). *Am J Med Genet* **17**:5-94, 1984.
- 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, M.. - Metabolic alteration in the dorsal prefrontal cortex of autistic patients with normal IQ. *Ann Neurol* **26**:438, 1989 [Letter].
- 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.
- MOURIDSEN, S.E.; RICH, B.; ISAGER, T. - Brief report: parental age in infantile autism, autistic-like conditions, and borderline childhood psychosis. *J Autism Dev Disord* **23**:387-396, 1993.
- MURAKAMI, J.W.; COURCHESNE, E. *et al.* - Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Arch Neurol* **46**:689-694, 1989.
- MURAYAMA, K.; GREENWOOD, R.S.; RAO, K.W.; AYLSWORTH, A.S. - Neurological aspects of del(1q) syndrome. *Am J Med Genet* **40**:488-492, 1991.
- NELSON, K.B. - Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* **87**(suppl):761-766, 1991.
- OLSSON, B. & RETT, A. - Autism and Rett syndrome: behavioural investigations and differential diagnosis. *Dev Med Child Neurol* **29**:429-441, 1987.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID-10), Genebra, 1994.
- O'TUAMA, L.A. & TREVES, S. T. - Brain Single-Photon Emission Computed Tomography for Behavior Disorders in Children. *Seminars in Nuclear Medicine*, **23**(3): 255-64, 1993.
- ÖZBAYRAK, K.R.; KAPUCU, O.; ERDEM, E.; ARAS, T. - Left occipital hypoperfusion in a case with the Asperger syndrome. *Brain Dev* **13**:454-456, 1991.
- PARTINGTON, M.W. - The fragile X syndrome II: preliminary data on growth and development in males. *Am J Med Genet* **17**:175-194, 1984.

- PAYTON, J.B.; STEELE, M.W.; WENGER, S.L.; MINSHEW, N.J. - Association of the fragile-X chromosome abnormality with infantile autism. *Ann Neurol* **20**:417, 1986 [Letter].
- PAYTON, J.B.; STEELE, M.W.; WENGER, S.L.; MINSHEW, N.J. - The fragile X marker and autism in perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **28**:417-421, 1989 a.
- PAYTON, J.B.; STEELE, M.W.; WENGER, S.L.; MINSHEW, N.J. - Autism and fragile X syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **28**:966, 1989 b [Letter].
- PETT, E.; HÉRAULT, J.; MARTINEAU, J.; PERROT, A.; BERTHÉLÉMY, C.; HAMEURY, L.; SAUVAGE, D.; LELORD, G.; MÜH, J.P. - Association study with two markers of a human homegene in infantile autism. *J Med Genet* **32**:269-274, 1995.
- 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. & ARNDT, S. - The cerebellum and autism. *Neurology* **45**:398-399, 1995 [Letter].
- PIVEN, J.; ARNDT, S.; BAILEY, J.; HAVERCAMP, S.; ANDREASEN, N.C.; PALMER, P. - An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* **152**:1145-1149, 1995.
- PIVEN, J.; BERTHIER, M.L.; STARKSTEIN, S.E.; NEHME, E.; PEARLSON, G.; FOLSTEIN, S. - Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry* **147**:734-739, 1990.
- PIVEN, J.; GAYLE, J.; LANDA, R.; WZOREK, M.; FOLSTEIN, S. - The prevalence of fragile X in a sample of autistic individuals diagnosed using a standardized interview. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **30**:825-830, 1991.
- PIVEN, J.; NEHME, E.; SIMON, J.; BARTA, P.; PEARLSON, G.; FOLSTEIN, S. - Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry* **31**:491-504, 1992.
- 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.
- PUESCHEL, ES.M.; HERMAN, R.; GRODEN, G. - Brief report: screening children with autism for fragile-X syndrome and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* **15**:335-338, 1985.
- RAGUSA, L.; ELIA, M.; SCIFO, R. - Growth hormone deficit in autism. *J Autism Dev Disord* **23**:421-422, 1993 [Letter].
- RAO, P.N.; KLINEPETER, K.; STEWART, W. *et al.* - Molecular cytogenetic analysis of a duplication Xp in a male: further delineation of a possible sex influencing region on the X chromosome. *Hum Genet* **94**:149-153, 1994.
- 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.

- REIS, V.A.S.; FROSTER-ISKENIUS, U. *et al.* - Infantiler Autismus und Marker-X-Syndrom. *Sanderdruck aus Sozialpädiatrie in Praxis und Klinik* **8**:612-616, 1986 *apud* FISCH, G.S. - Is autism associated with the fragile X syndrome? *Am J Med Genet* **43**:47-55, 1992.
- REISS, A.L. - Cerebellar hypoplasia and autism. *New Engl J Med* **319**:1152-1153, 1988 [Letter].
- 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. - Fragile X syndrome, DSM-III-R, and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **29**:885-891, 1990.
- RHOADES, F.A. - Fragile-X syndrome in Hawaii: a summary of clinical experience. *Am J Med Genet* **17**:209-214, 1984.
- RITVO, E.R.; FREEMAN, B.J.; MASON-BROTHERS, A.; RITVO, A.M. - Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* **142**:74-77, 1985a.
- RITVO, E.R. & GARBER, H.J. - Cerebellar hypoplasia and autism. *New Engl J Med* **319**:1152, 1988 [Letter].
- RITVO, E.R.; JORDE, L.B.; MASON-BROTHERS, A.; FREEMAN, B.J.; PINGREE, C.; JONES, M.B.; McMAHON, W.M.; PETERSEN, P.B.; JENSON, W.R.; MO, A. - The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry* **146**:1032-1036, 1989.
- RITVO, E.R.; SPENCE, M.A.; FREEMAN, B.J.; MASON-BROTHERS, A.; MO, A.; MAZARITA, M.L. - Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism. *Am J Psychiatry* **142**:187-192, 1985b.
- 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.
- RODRIGUEZ, A.L.T.; MARIN, P.B.; BORRERO, I.M.G.; ROMERO-NIEVA, F.; ALVAREZ, A.D. - Association between *autism* and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* **182**:478-479, 1994.
- ROGERS, S.J. & NEWHART-LARSON, S. - Characteristics of infantile autism in five children with Leber's congenital amaurosis. *Dev Med Child Neurol* **31**:598-608, 1989.
- ROSEMBERG, S.; ARITA, F.; CAMPOS, C.; COIMBRA, R.; POSADAS, R.; ELLOVITCH, S.; GERES, S. - Síndrome de Rett: análise dos primeiros cinco casos diagnosticados no Brasil. *Arq Neuropsiq* **45**:143-152, 1987.
- SAITOH, O.; COURCHESNE, E.; EGAAS, M.S.; LINCOLN, A.J.; SCHREIBMAN, L. - Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities. *Neurology* **45**:317-324, 1995.
- SAMADDER, P.; EVANS, J.A.; CHUDLEY, A.E. - Segregation analysis of rare autosomal folate sensitive fragile sites. *Am J Med Genet* **46**:165-171, 1993.

- SCHAEFER, G.B.; THOMPSON Jr, J.N.; BODENSTEINER, J.B.; McCONNELL, J.M.; KIMBERLING, W.J.; GAY, C.T.; DUTTON, W.D.; HUTCHING, D.C.; GRAY, S.B. - Hypoplasia of the cerebellar vermis in neurogenetic syndromes. *Ann Neurol* **39**:382-385, 1996.
- SCHINZEL, A. - Autistic disorder and additional inv dup(15)(pter->q13) chromosome. *Am J Med Genet* **35**:447, 1990.
- SCHROEDER, S.R.; LeBLANC, J.M.; MAYO, L. - Brief report: a life-span perspective on the development of individuals with autism. *J Autism Dev Disord* **26**:251-255, 1996.
- SCHWARTZMAN, J.S. - Neurobiologia do autismo infantil in SCHWARTZMAN, J.S.; ASSUMPÇÃO JR., F.B. *et al.* Autismo infantil. Memnon Edições científicas Ltda, São Paulo, 1995.
- SCHWARTZMAN, J.S. - Síndrome de Rett. *Temas sobre desenvolvimento* **1**:8-13, 1991.
- SCRAGG, P. & SHAH, A. -Prevalence of Asperger's syndrome in a secure hospital. *Br J Psychiat* **165**:679-682, 1994.
- SELLIN, B. - Ich will kein in mich mehr sein: Botschaften aus einem autistischen Kerker. Kiepenheuer & Witsch, Colônia, 1993.
- SESHADRI, K.; WALLERSTEIN, R.; BURACK, G. - 18q- chromosomal abnormality in a phenotypically normal 2 ½ - year-old male with autism. *Dev Med Child Neurol* **34**:999-1009, 1992.
- SHAFFER, L.G.; McCASKILL, C.; HERSH, J.H.; GREENBERG, J.H.; LUPSKI, J.R. - A clinical and molecular study of mosaicism for trisomy 17. *Hum Genet* **97**:69-72, 1996.
- SHAW, W.; KASSEN, E.; CHAVES, E. - Increased urinary excretion of analogs of Krebs cycle metabolites and arabinose in two brothers with autistic features. *Clin Chem* **41**:1094-1104, 1995.
- SIEG, K.G. & MYERS, F. - Autism and Ehlers-Danlos syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **31**:173, 1992 [Letter].
- SIGMAN, M.; ARBELLE, S.; DISSANAYAKE, C. - Current research findings on childhood autism. *Can J Psychiatry* **40**: 289-94, 1995.
- SIMOLA, K.O. - X-linked mental retardation with the marker X chromosome - a clinical and cytogenetic study. Academic dissertation for Department of Medical Genetics, University of Helsinki, Finland *apud* BROWN, W.T.; JENKINS, E.C. COHEN, I.L. *et al.* - Fragile X and autism: a multicenter survey. *Am J Med Genet* **23**:341-352, 1986.
- SIMONOFF, E. & RUTTER, M. - Autism and other behavioral disorders. in EMERY, A.E.H. & RIMOIN, D.L. Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill Livingstone, 3a. edição, cap. 82, 1996.
- SINGH, V.K.; WARREN, R.P.; ODELL, J.D.; COLE, P. - Brief communication: changes of soluble interleukin-2, interleukin-2-receptor, T8 antigen, and interleukin-1 in the serum of autistic children. *Clin Immunol Immunopathol* **61**:448-455, 1991.
- SIVA-SANKAR, D.V. - Chromosome breakage in infantile autism. *Dev Med Child Neurol* **12**:572-575, 1970.

- SMALL, J.G. - EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biol Psychiatry* **10**:355-397, 1975 *apud* MINSHEW, N.J. - Indices of neuronal function in autism: clinical and biologic implications. *Pediatrics* (suppl) **87**:774-780, 1991.
- SMALLEY, S.L. Genetic influences in autism. - *Psychiatr Clin North Am* **14**:25-139, 1991 *apud* HALLMAYER, J.; SPIKER, D.; LOTSPEICH, L. *et al.* - Male-to-male transmission in extended pedigrees with multiple cases of autism. *Am J Med Genet* **67**:13-18, 1996.
- SMALLEY, S.L. & COLLINS, F. - Brief report: genetic, prenatal, and immunologic factors. *J Autism Dev Disord* **26**:195-198, 1996.
- 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.
- SMITH, I.M. & BRYSON, S.E. - Monozygotic twins concordant for autism and hyperlexia. *Dev Med Child Neurol* **30**:527-535, 1988.
- SPENCE, M.A.; RITVO, E.R.; MARAZITA, M.L.; FUNDERBURK, R.S.; FREEMAN, B.J. - Gene mapping studies with the syndrome of autism. *Behav Genet* **15**:1-13, 1985.
- SPIKER, D.; LOTSPEICH, L.; KRAEMER, H.C.; HALLMAYER, J.; McMAHON, W.; PETERSEN, P.B.; NICHOLAS, P.; PINGREE, C.; WIESE-SLATER, S.; CHIOTTI, C.; WONG, D.L.; DIMICELLI, S.; RITVO, E.; CAVALLI-SFORZA, L.L.; CIARANELLO, R.D. - Genetics of autism: characteristics of affected and unaffected children from 37 multiplex families. *Am J Med Genet* **54**:27-35, 1994.
- STEFFENBURG, S.; GILLBERG, C.; HELLGREN, L.; ANDERSSON, L.; GILLBERG, I.C.; JAKOBSSON, G.; BOHMAN, M. - A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiat* **30**:405-416, 1989.
- STRÖMLAND, K.; NORDIN, V. *et al.* - Autism and thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* **36**:351-356, 1994.
- STUBBS, G. Interferonemia in autism. *J Autism Dev Disord* **25**:71-73, 1995 [Letter].
- SUPLICY, A.M. - Autismo infantil: revisão conceitual. *Infanto: Revista de Neuropsiquiatria da Infância e Adolescência* **1**:21-28, 1993.
- SUTHERLAND, G.R. - Heritable fragile sites on human chromosomes I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am J Hum Genet* **31**:125-135, 1979.
- 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.

- SZATMARI, P.; BARTOLUCCI, G.; BREMNER, R. - Asperger's syndrome and autism: comparison of early history and outcome. *Dev Med Child Neurol* **31**:709-720, 1989.
- THOMPSON, M.W., McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. - Thompson & Thompson: Genética Médica. Editora Guanabara Koogan, S.A., Rio de Janeiro, 1993.
- TICHER, A.; RING, A.; BARAK, Y.; ELIZUR, A.; WEIZMAN, A. - Circannual pattern of autistic births: reanalysis in three ethnic groups. *Hum Biol* **68**:585-592, 1996.
- TORDJMAN, G.M.; ANDERSON, G.M.; McBRIDE, P.A.; HERTZIG, M.E.; SNOW, M.E.; HALL, L.M.; FERRARI, P.; COHEN, D.J. - Plasma androgens in autism. *J Autism Dev Disord* **25**:295-304, 1995.
- TURNER, G. - Conference report: International workshop on the fragile X and X-linked mental retardation (organized by John M. Opitz and Grant R. Sutherland). *Am J Med Genet* **17**:5-94, 1984.
- TURNER, G.; DANIEL, A.; FROST, M. - X-linked mental retardation, macro-orchidism and the Xq27 fragile site. *J Pediatrics* **96**:837-841, 1980 *apud* 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.
- VENTER, P.A.; HOF, J.O.; COETZEE, D.J. - The Martin-Bell syndrome in South Africa. *Am J Med Genet* **23**:597-610, 1986.
- VENTER, P.A.; HOF, J.O.; COETZEE, D.J.; VAN DER WALT, C.; RETIEF, A.E. - No marker (X) syndrome in autistic children. *Hum Genet* **67**:107, 1984.
- VOLKMAR, F.R. & COHEN, D.J. - Neurobiologic aspects of autism. *N Engl J Med* **318**:1390-1392, 1988.
- 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.
- VOLPE, J.J. - Neurobiology of the newborn. W.B. Saunders, Philadelphia, 1995, 3rd. Edition, p. 78.
- VOSTANIS, P.; SMITH, B.; CHUNG, M.C.; CORBETT, J. - Early detection of childhood autism: a review of screening instruments and rating scales. *Child Care Health Dev* **20**:165-177, 1994.
- VUKICEVIC, J. & SIEGEL, B. - Pervasive developmental disorder in monozygotic twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **29**:897-900, 1990.
- WAHLSTRÖM, J.; GILLBERG, C.; GUSTAVSON, K.H.; HOLMGREN, G. - Infantile autism and the fragile X: a swedish multicenter study. *Am J Med Genet* **23**:403-408, 1986.
- WARREN, R.P.; YONK, J.; BURGER, R.W.; ODELL, D.; WARREN, W.L. - DR-positive T cells in autism: association with decreased plasma levels of the complement C4B protein. *Biol Psychiatry* **31**:53-57, 1995.
- WARREN, S.T. & ASHLEY, Jr, C.T. - Triplet repeat expansion mutations: the example of fragile X syndrome. *Annu Rev Neurosci* **18**:77-99, 1995.
- WATERHOUSE, L.; WING, L.; SPITZE, R.; SIEGE, B. - Diagnosis by DSM-III-R versus ICD-10 criteria. *J Autism Dev Disord* **23**:572-575, 1993.

- WATSON, M.S.; LEKMAN, J.F.; ANNEX, B.; BREG, W.R.; BOLES, D.; VOLKMAR, F.R.; COHEN, D.J.; CARTER, C. - Fragile X in a survey of 75 autistic males. *New Engl J Med* **310**:1462, 1984.
- WEBB, T. - Molecular genetics of fragile X: a cytogenetics viewpoint. Report of the Fifth International Symposium on X Linked Mental Retardation, Strasbourg, France, 12 to 16 August 1991 (organiser Dr J-L Mandel). *J Med Genet* **28**:814-817, 1991.
- WENGER, S.L.; STEELE, M.W.; BECKER, D.J. - Clinical consequences of deletion 1p35. *J Med Genet* **25**:263, 1988.
- WHITE, B. - Conference report: International workshop on the fragile X and X-linked mental retardation (organized by John M. Opitz and Grant R. Sutherland). *Am J Med Genet* **17**:5-94, 1984.
- WHITE, C.P. & ROSENBLOOM, L. - Temporal-lobe structure and autism. *Dev Med Child Neurol* **34**:558-559, 1992 [Letter].
- WILLIAMSON, D.A. & BOLTON, P. - Brief report: atypical autism and tuberous sclerosis in a sibling pair. *J Autism Dev Disord* **25**:435-441, 1995.
- WILSON, G.N. & SAADI, A.A. - Obesity and abnormal behaviour associated with interstitial deletion of chromosome 18 (q12.2q21.1) *J Med Genet* **26**:630-4, 1989.
- WING, L. - Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med* **11**: 115-30, 1981a.
- WING, L. - Language, social and cognitive impairments in autism and severe mental retardation. *J Autism Dev Disord* **11**: 31-44, 1981b.
- WING, L. - Sex ratios in early childhood autism and related conditions. *Psychiatry Res*: **5**: 129-137, 1981c *apud* GILLBERG, C. - Infantile autism: diagnosis and treatment. *Acta Psychiatr Scand* **81**: 209-215, 1990.
- WING, L. & GOULD, J. Severe impairment of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* **9**:11-29, 1979.
- WISNIEWSKI, K.E.; FRENCH, J.H.; FERNANDO, S.; BROWN, W.T.; JENKINS, E.D.; FRIEDMAN, E.; HILL, A.L.; MIEZEJESKI, C.M. - Fragile X syndrome: associated neurological abnormalities and developmental disabilities. *Ann Neurol* **18**:665-669, 1985.
- WITT-ENGERSTRÖM, I. & GILLBERG, C. - Autism and Rett syndrome: a preliminary epidemiological study of diagnostic overlap. *J Autism Dev Disord* **17**:149-150, 1987.
- WOLFF, S. - Childhood autism: its diagnosis, nature and treatment. *Arch Dis Child* **66**: 737-741, 1991.
- WOLFF, S. & BARLOW, A. - Schizoid personality in childhood: a comparative study of schizoid, autistic and normal children. *J Child Psychol Psychiat* **20**:29-46, 1979.
- WOLMAN, S.; CAMPBELL, M.; MARCHI, M.L.; DEUTSCH, S.I.; GERSHON, T.D. - Dermatoglyphic study in autistic children and controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **29**:878-884, 1990.
- WOODY, R.C. - Cerebellar hypoplasia and autism. *New Engl J Med* **319**:1153, 1988 [Letter].

- WRIGHT, H.H.; YOUNG, S.R.; EDWARDS, J.G. *et al.* - Fragile X syndrome in population of autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **25**:641-644, 1986 *apud* HASHIMOTO, O.; SHIMIZU, Y.; KAWASAKI, Y. - Brief report: low frequency of the fragile X syndrome among japanese subjects. *J Autism Dev Dis* **23**:201-209, 1993.
- YU, S.; MULLEY, J.; LOESCH, D.; TURNER, G.; DONNELLY, A.; GEDEON, A.; HILLEN, D.; KREMER, E.; LYNCH, M.; PRITCHARD, M.; SUTHERLAND, G.R.; RICHARDS, R.I. - Fragile-X syndrome: unique genetics of the heritable unstable element. *Am J Hum Genet* **50**:968-980, 1992.
- ZAPPELLA, M. - Autism and Hipomelanosis of Ito in twins. *Dev Med Child Neurol* **35**:826-832, 1993.
- ZILBOVICIUS, M.; GARREAU, B.; SAMSON, Y.; REMY, P.; BERTHÉLÉMY, C.; SYROTA, A.; LELORD, A. - Delayed maturation of the fronttal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* **152**:248-252, 1995.
- ZILBOVICIUS, M.; GARREAU, B.; TZOURIO, N.; MAZOYER, B.; BRUCK, B.; MARTINOT, J.L.; RAYNAUD, C.; SAMSON, Y.; SYROTA, A.; LELORD, G. - Regional Cerebral Blood Flow in Childhood Autism: a SPECT study. *Am j Psychiatry* **149**(7): 924-30, 1992.

ANEXO 1: 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 itens:

- (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.

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Manual de diagnóstico e estatística de distúrbios mentais**, 4^a edição, Washington, 1994.

ANEXO 2: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O AUTISMO (DSM-III-R)

Pelo menos oito dos 16 seguintes, incluindo pelo menos dois itens de A, um de B e um de C.

A. Comprometimento qualitativo na interação social recíproca:

- (1) marcante falta de percepção da existência ou do sentimento de outros (p. ex., tratar a pessoa como se ela fosse uma peça de mobília, não se conscientizar do estresse de outros, não perceber a necessidade de outras pessoas por privacidade);
- (2) ausência de ou procura anormal por aconchego em momentos de estresse (p. ex., não procurar outros quando machucado ou cansado, ou o fazer de modo estereotipado);
- (3) ausência ou comprometimento da imitação (p. ex., não acenar “tchauzinho”, não imitar as atividades domésticas de sua mãe, ou copiar, de forma mecânica, as atividades de outras pessoas);
- (4) ausência ou anormalidades em atividades sociais (p. ex., não participar ativamente em jogos simples, preferência por brincadeiras solitárias, envolvimento com outras crianças para brincar de uma forma “mecânica”);
- (5) grande dificuldade na habilidade de estabelecer relações de amizade (p. ex., não ter interesse em amigos ou, apesar do interesse em tê-los, demonstrar falta de compreensão das convenções sociais para tal).

B. Comprometimento qualitativo na comunicação e na atividade imaginativa:

- (1) nenhuma maneira de expressão, tal como balbucio, expressão facial, gestos, mímicas ou linguagem falada;
- (2) comunicação não verbal marcadamente anormal, no que se refere ao uso do contato visual, expressão facial, postura corporal ou gestual que inicie ou regule a interação social (p. ex., não demonstrar por gestos o desejo de ser pego no colo, permanecer rígido quando segurado, não olhar ou sorrir para outra pessoa quando faz uma

- aproximação social, não cumprimentar seus pais ou visitantes, olhar fixo em situações sociais);
- (3) ausência de atividade imaginativa, como agir de forma adulta, criar fantasias ou imitar animais; falta de interesse em histórias imaginárias;
 - (4) graves anormalidades na emissão da fala, incluindo volume, tom, ritmo e entonação (p. ex., voz monotônica, voz “cantada”);
 - (5) graves anormalidades na forma ou conteúdo da fala, incluindo estereotípias e repetições de comerciais vistos na televisão, uso do “você” ao invés do “eu”, uso de palavras ou frases idiossincráticas ou uso frequente de informações irrelevantes (p. ex., começa a falar de horários de trens em uma conversa sobre esportes);
 - (6) grave comprometimento na habilidade de iniciar ou sustentar uma conversação, apesar de possuir fala normal (p. ex., introduzir ou manter monólogos a despeito da interferência de outros).

C. Repertório marcadamente restrito de atividades e interesses:

- (1) movimentos corporais estereotipados como, p. ex., torção ou chicotadas com os dedos, batidas na cabeça ou torção de todo o corpo;
- (2) preocupação persistente com partes de objetos (p. ex., cheirar ou lamber objetos, sentir repetitivamente a textura dos materiais, girar rodas de carrinhos de brinquedo) ou fixação por objetos incomuns (p. ex., insistir em carregar um pedaço de barbante para onde quer que vá);
- (3) estresse marcante com relação a mudanças de aspectos triviais do ambiente como, p. ex., quando um vaso é trocado de posição;
- (4) insistência irracional em seguir rotinas com precisão de detalhes como, p. ex., percorrer sempre o mesmo caminho quando sai para fazer compras;
- (5) gama de interesses marcadamente restritos e preocupação em determinadas assuntos (p. ex., interesse apenas em catalogar objetos ou colecionar fatos referentes a meteorologia).

VII - ANEXO 3: LISTAS DE SINAIS E SINTOMAS UTILIZADOS NO AUTISM DIAGNOSTIC INTERVIEW

Lista 1: características clínicas essenciais/principais descritas no ADI:

idade em que os pais suspeitaram	reciprocidade afetiva (p)	desinibição social (a) (t)
idade de busca por informações	discriminação (p)	cooperação (a)
idade de procura por especialista	regressão social (p)	voltar-se quando chamado (a)
triagem médica	regressão em atividades (p)	compreensão de regras (a)
percepção tardia	cumprimento de instruções (a)	curiosidade (a)
primeiros sintomas	compreensão de instruções (a)	iniciativa (a)
sintomas com busca por inform.	uso de balbucios (a)	imaginação (a)
idade em que começou a sentar	apontar (a)	preocupações incomuns (a)
idade em que começou a andar	gestos (a)	compulsões/rituais (a)
controle esfinteriano (noturno)	gestos desajeitados (a)	resistência a mudanças (a)
controle esfinteriano (diurno)	modo não usual de comunicar (a)	rituais verbais (a)
controle vesical	complexidade da linguagem (a)	fixações incomuns (a)
marcha anormal (a) (t)	pronúncia (a)	hábitos sensoriais incomuns (a)
desajeitamento (a) (t)	nível de linguagem (a)	manias alimentares (a) (t)
idade de início de lalação	articulação (a) (p)	pica (a) (t)
primeiras palavras	ecolalia imediata (a)	hipoatividade (a) (t)
uso da fala aos 5 anos	neologismos (a)	hiperatividade em casa (a) (t)
acenar com a cabeça (p)	linguagem idiossincrática (a)	hiperatividade (a) (p)
balançar a cabeça (p)	descrição de objetos (a)	maneirismos manuais/digitais (a)
suspeitou-se de surdez (p)	perguntas inapropriadas (a) (t)	outros maneirismos (a) (t)
sensibilidade a ruídos (p)	frases estereotipadas (a)	tiques (a)
atenção a instruções (p)	compreensão de piadas (a)	tiques vocais (a)
ecolalia imediata (p)	feitura de piadas (a)	autoagressividade (a) (t)
regressão da linguagem (p)	choro (t)	adquire novas habilidades (a)
olhar direto (p)	conforto/segurança (a)	puberdade
idade em que começou a sorrir	qualidade da abertura social (a)	lipotimias/convulsões
primeiros gestos	qualidade da resposta social (a)	
aconchego (p)	amizades (t)	

Nota: (a) = atual; (t) = por toda a vida; (p) = precoce.

Lista 2: características clínicas adicionais descritas no ADI:

divide atividades (a)	nível geral de linguagem (a)
prazer/excitação (a)	frases estereotipadas (a)
anormalidades na intonação/volume/ritmo	pronome reverso (a) (t)
interesses sensoriais comuns (t)	descrição de objetos (a)
rituais verbais (a) (t)	resposta anormal a sons específicos (a) (t)
agressão a pessoa (a) (t)	balançar (a)
agressão a objeto (a) (t)	perguntas e comentários inapropriados (a) (t)
habilidades especiais isoladas (a) (t)	cooperação (a)
balbucio (p)	senso de humor (a)
gestos instrumentais (a)	outros maneirismos complexos (a) (t)
gestos expressivos (a)	interesses sensoriais incomuns (a)
complexidade da fala (a)	hipoatividade (a) (t)

Nota: (a) = atual; (t) = por toda vida

Fonte: LeCOUTER *et al.* - **Autism Diagnostic Interview: a standardized investigator-based instrument**.

J Autism Dev Disord **19**:363-387, 1989.

ANEXO 4: LISTAS DE SINAIS E SINTOMAS UTILIZADOS NO *AUTISM DIAGNOSTIC INTERVIEW-REVISED*

Lista 3: principais itens descritos no ADI-R:

Itens referentes à interação social e atividades:

dá os braços para ser levantada (i) (a)
 olhar direto (i)
 ansiedade frente a separação (i) (a)
 aconchego (i) (a)
 sorriso social (i)
 base segura
 atenção à voz (a)
 afeto
 busca conforto aos dois anos
 busca conforto (a)
 discrimina seus pais
 senso de humor
 adere a atividade de outros
 divide prazer com outros
 cumprimenta
 desinibição social

Comunicação:

lalação (i)
 idade das primeiras palavras
 idade das primeiras frases
 gestos emocionais
 gestos propositais
 imitação vocal
 compreensão de gestos
 compreensão da linguagem

Comunicação verbal:

quantidade de linguagem social
 ecolalia imediata
 gestos acompanhando a fala
 narração de eventos
 fala expressando interesse em outros
 expressão vocal
 regras de compreensão
 entonação e ritmo

Nota: (a) = atual; (i) = na infância.

Lista 4: outras características descritas no ADI-R

apego incomum a objetos	imitação de atividades apropriadas
agressão a familiares	curiosidade
agressão a não-familiares	habilidades musicais incomuns
distúrbios de comportamento	resposta negativa idiossincrática anormal
comportamento destrutivo	estresse em mudanças de rotina
autoagressividade	estresse em modificações do ambiente
manias alimentares	memória excepcional
pica	hiperatividade em casa
temores incomuns	problemas em ir para a cama
choro motivado por dor	distúrbios do sono
choro por razões sociais	balançar
lipotímias/convulsões	sensibilidade a ruídos
habilidades motoras finas	nível geral de linguagem
marcha	audição
desajeitamento	

Fonte: LORD, C. *et al.* - **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.

ANEXO 5: 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.**

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Manual de diagnóstico e estatística de distúrbios mentais**, 4a. edição, Washington, 1994.

ANEXO 6: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SÍNDROME DE ASPERGER (GILLBERG & GILLBERG)

Devem ser preenchidos todos os seis critérios seguintes:

- (1) **Grave comprometimento na interação social** demonstrado por:
 - (a) inabilidade em interagir em atividades com pessoas da mesma faixa etária;
 - (b) falta do desejo normal de estar na companhia de pessoas da mesma faixa etária;
 - (c) falha na valorização de convites sociais, resultando em comportamento bizarro, social ou emocionalmente inapropriado, freqüentemente considerado como resultado de “frieza”, “rigidez”, “grosseria ou imaturidade emocional”, “egocentrismo extremo” ou como “atuação não intencional”.
- (2) **Interesses circunscritos e exclusivos** em um determinado assunto, como, por exemplo, meteorologia, astronomia ou história grega. O tema desse interesse pode mudar com o passar dos anos, mas seu estilo fundamental permanece o mesmo, quase sempre chegando a extremos, prejudicando outras atividades e tornando-se repetitivo.
- (3) **Tendência a introduzir ou impor rotinas ou o seu interesse particular em todos os aspectos da vida comum, de um modo estereotipado.**
- (4) **Problemas de fala e linguagem** como:
 - (a) atraso no desenvolvimento da linguagem verbal, comparada ao esperado para o seu ambiente social;
 - (b) linguagem expressiva superficial e perfeccionista, com uma forte tendência a ser formal e pedante, e, freqüentemente, numa prosódia monotônica e do tipo *staccato*;
 - (c) prejuízo leve a moderado na compreensão da linguagem, com interpretações concretas e incorretas da linguagem falada, como no caso de figuras de linguagem e gírias.
- (5) **Problemas na comunicação não-verbal**, com limitação do uso de gestos e expressão facial reduzida ou inapropriada.
- (6) **Inabilidade ou desajeitamento motor.**

Obs.: Segundo os autores, a avaliação do nível intelectual do indivíduo não é necessária.

Fonte: GILLBERG, I.C. & GILLBERG, C. - **Asperger syndrome - some epidemiological considerations: a research note.** *J Child Psychol Psychiat* 30:631-638, 1989.

ANEXO 7: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME DE ASPERGER (CID-10)

Um transtorno de validade nosológica incerta, caracterizado pelo mesmo tipo de anormalidades qualitativas de interação social que tipifica o autismo, junto com um repertório de interesses e atividades restrito, estereotipado e repetitivo. O transtorno difere do autismo primariamente por não haver nenhum atraso global no desenvolvimento cognitivo ou de linguagem. A maioria dos indivíduos é de inteligência global normal, mas é comum que eles sejam marcadamente desajeitados; a condição ocorre predominantemente no sexo masculino (em uma proporção de cerca de oito homens para uma mulher). Parece altamente provável que pelo menos alguns casos representem variedades leves de autismo, mas é incerto se é assim para todos. Há uma forte tendência para que as anormalidades persistam na adolescência e na vida adulta e parece que elas representam características individuais que não são grandemente afetadas por influências ambientais. Episódios psicóticos ocasionalmente ocorrem no início da vida adulta.

Diretrizes diagnósticas:

O diagnóstico é baseado na combinação da ausência de qualquer atraso clinicamente significativo no desenvolvimento da linguagem ou da cognição, como os vistos no autismo, a presença de deficiências qualitativas na interação social e padrões de comportamento, interesses e atividades restritos, repetitivos e estereotipados. Pode haver ou não problemas de comunicação, similares àqueles associados ao autismo, mas um retardamento significativo de linguagem excluiria o diagnóstico.

Inclui: psicopatia autista e transtorno esquizóide da infância

Exclui: transtorno de personalidade anancástica, transtornos de vinculação na infância, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno esquizotípico e esquizofrenia simples

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - **CID-10 (Classificação estatística internacional das doenças e problemas relacionados à saúde)**, São Paulo, Editora da USP, 1997.

ANEXO 8: 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.

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Manual de diagnóstico e estatística de distúrbios mentais**, 4a. edição, Washington, 1994.