

Perturbações do espectro do autismo: etiopatogenia e suas implicações no diagnóstico

Mestrado Integrado em Medicina

-Trabalho de revisão Junho 2009-

Autora:

Carolina Cordeiro Alves Domingues

Orientadora:

Dra. Fernanda Manuela Pereira da Costa

Contacto da autora:

domingues.carolina@gmail.com

Instituição:

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Número de palavras:

3598 Palavras (excluindo resumo e referências)

Perturbações do espectro do autismo: etiopatogenia e suas implicações no diagnóstico

Introdução: Nos últimos 25 anos houve um aumento nos diagnósticos de Perturbações do espectro do autismo, tornando-se esta patologia mais prevalente do que muitas doenças consideradas comuns. Para explicar este facto foram surgindo teorias sobre os factores de risco ambientais e biológicos. **Objectivos:** Foi feita uma revisão sobre as etiologias propostas nas publicações 2005-2009, pretendendo sumarizar o que se sabe até à data sobre os mecanismos que possam levar ao desenvolvimento desta patologia. A pesquisa bibliográfica contempla a área da genética, das neurociências, da psiquiatria e da pediatria. **Desenvolvimento:** Os artigos seleccionados foram revistos de uma forma metódica e organizados por categorias/teorias: bases genéticas, neurodesenvolvimento, factores e marcadores de risco, factores pré-natais e exposição a neurotoxinas. Dentro dos factores de risco foram analisadas as diferenças entre os sexos, os factores metabólicos, endócrinos e imunológicos. **Conclusões:** Com esta revisão conclui-se que a etiologia das perturbações do autismo parte de uma base genética que lhe conferem maior susceptibilidade a determinados factores externos. Esta interacção altera os mecanismos normais do neurodesenvolvimento promovendo maior desenvolvimento de umas áreas em detrimento de outras e assim traduzindo-se nos diversos fenótipos que caracterizam esta patologia.

Introduction: For the last 25 years there has been an increase in Autism Spectrum Disorders prevalence, making this disease a very common childhood disorder. To explain this increase many theories addressing the environmental and biological risk factors have been studied. **Objectives:** This paper makes a review of the possible etiologies for autism published in the latest literature. The research for this review is based in genetics, neurosciences, psychiatrics and pediatrics publications. **Result:** The content of the article is disposed in the following manner: genetics, neurodevelopment, risk factors/ risk markers, pre natal factors and exposition to neurotoxins. The risk factors were subdivided in several subgroups: sex ratio; metabolic, endocrine and immunologic. **Conclusion:** The conclusion drawn from this study is that genetics plays the major role in the etiology of autism spectrum disorders; it acts as a genetic susceptibility site that can be triggered by an external factor. This gene-environment interaction alters the normal regulation of the neurodevelopment, promoting asymmetries between different areas of the brain that will result in different phenotypes of this disease.

Palavras chave:

Autismo

Etiologia

Bases genética

Neuroantomia

Factores de risco

Neurotoxinas

Introdução

Em 1943, o pedopsiquiatra Kanner fez a primeira descrição do que seria, mais tarde, considerado o autismo: “ uma incapacidade inata de realizar contacto afectivo de uma forma natural e de proveniência biológica (...)”. Durante os últimos 65 anos, os conceitos psiquiátricos foram sendo alterados face às teorias que apoiam uma etiologia orgânica e neurológica das doenças cognitivas e comportamentais.⁷

Actualmente, segundo a American Psychiatric Association e a classificação DSM-IV-TR (2000), a descrição nuclear de autismo foi integrada numa categoria das Perturbações do espectro do autismo (PEA), que engloba 5 diagnósticos: perturbação autística, perturbação de Asperger, a perturbação de Rett, a perturbação desintegrativa da segunda infância e a perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação.

Na década de oitenta acreditava-se que as PEA eram raras com uma prevalência de cerca de 4/ 10.000 crianças. Os últimos 25 anos uma noção mais abrangente de PEA leva a um aumento do número de diagnósticos sendo em 2002 1/150 – 1/200 para as PEA em geral de 1/500 para a forma clássica. Estudos dirigidos à análise dos diferentes sub-tipos das PEA, revelam que a prevalência da forma clássica também tem vindo a aumentar.⁷

Estes números significam que as PEA são mais prevalentes do que muitas doenças consideradas comuns apenas ultrapassadas pelo atraso mental no que se refere às incapacidades de desenvolvimento mais sérias nos EUA.^{7,18}

Não existem testes biológicos, sendo os diagnósticos baseados na presença de défices das 3 áreas características: interacção social, comunicação e comportamento repetitivo/ estereotipado, através de uma entrevista padronizada e pela observação directa.¹⁸

Inúmeras publicações e várias teorias têm emergido na tentativa de, quer esclarecer a etiopatogenia através de uma melhor identificação, referência e análise dos casos identificados, quer à ponderação de factores de risco ambientais e biológicos implicados nesta patologia.

Objectivos

Esta revisão do “estado da arte” sobre as perturbações do espectro do autismo englobando as etiologias propostas nas últimas publicações, pretende sumarizar o que se sabe até à data sobre os mecanismos que possam levar ao desenvolvimento desta patologia.

A pesquisa bibliográfica foi feita em revistas da área da genética, das neurociências, da psiquiatria e da pediatria. Foram seleccionados artigos de 2005 - 2009.

Com o intuito de integrar a informação das diversas áreas este artigo encontra se estruturado em:

- 1. Bases genéticas**
- 2. Patologia e anatomia**
- 3. Marcadores/Factores de risco**

Desenvolvimento

Bases genéticas

A propensão genética do autismo foi descrita pela primeira vez em 1977 com base num estudo que envolvia gémeos mono e dizigóticos.¹⁸ Hoje em dia, baseado nos estudos populacionais sabemos que o modelo de hereditariedade que melhor descreve as PEA é o modelo multifactorial com uma hereditariedade global de 90% para o fenótipo mais abrangente e de uma concordância de 70% em gémeos monozigóticos.¹⁶ A presença de discordância entre gémeos monozigóticos apoia a teoria multifactorial sugerindo que os factores ambientais também têm um papel importante. Os gémeos monozigóticos não afectados tendem a apresentar algum atingimento cognitivo subtil. O risco de desenvolver autismo em irmãos não gémeos varia entre os 2.8% - 7%, sendo este valor muito superior ao risco da população em geral.⁶ O decréscimo rápido do risco dos gémeos monozigóticos para os irmãos e destes para os parentes mais afastados, assim como a diferença entre o género feminino e o masculino, sugere efeitos epistáticos envolvendo interacção entre diversos genes possivelmente por pressões de factores ambientais.⁶

Com base nos traços cognitivos apresentados pelos familiares dos indivíduos afectados desenvolveu-se uma classificação com 4 categorias de comportamentos, “Broader Phenotype Autism Symptoms Scale”(BPASS), a ser aplicada aos pais. Identificando um continuum de características subtis, levantando a hipótese de existir um fenómeno cumulativo de endofenotipos que culminaria nas características de uma PEA.⁶ Sung et al. (2005) fez uma análise genética utilizando a mesma amostra do estudo anterior (BPASS) e conseguiu demonstrar que 2 das 4 categorias da escala apresentavam uma grande hereditariedade, sugerindo serem as mais promissoras para mapeamento genético.

A genética do autismo é neste momento a base de todo o raciocínio etiológico. A pergunta que se segue é: quais são os genes que definem esta patologia? A primeira noção que devemos ter é que as PEA representam uma doença genética complexa, em que genes diferentes podem causar a doença mas que na maioria dos casos as PEA são causadas pela interacção entre vários loci de susceptibilidade, sendo as causadas por variações genéticas uma minoria.⁸

Mais de 5% das alterações genéticas são devidas a alterações cromossómicas que envolvem múltiplos genes. Muitas dessas alterações estão descritas e encontram-se presentes também noutros síndromes: atraso mental ligado ao X, o gene MeCP2 do síndrome de Rett, o gene FMR1 do síndrome do X frágil, genes TSC da esclerose tuberosa, gene DHCR7 do síndrome de Smith-Lemli-Opitz, genes da neurologina, genes da neurotripsina, etc. Todos estes genes são suficientes para levar a um fenótipo de PEA mas representam uma minoria de todos os casos diagnosticados. No futuro, a definição de subgrupos mais homogéneos irá permitir um estudo mais vocacionado para cada um deles. Uma das classificações propostas por Miles JH et al. É a divisão entre autismo complexo e autismo simples. Da categoria autismo complexo

fazem parte crianças com características dismórficas e/ou macrocefalia. Aproximadamente 20% - 30% das crianças com autismo idiopático caem nesta categoria e são aquelas onde as mutações de novo são encontradas. O autismo simples refere-se às crianças sem dismorfias e/ou macrocefalia, predominantemente do sexo masculino com maior recorrência entre irmão e maior história familiar. Este grupo representa 70% dos casos idiopáticos e pensa-se resultar da interação de múltiplos genes.⁸

Na literatura, existem descritas mais de 90 associações de loci de susceptibilidade, apesar das limitações de alguns estudos, há resultados que têm sido reproduzidos de forma sistemática: genes para as subunidades do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cromossoma 15, o transportador da serotonina SLC6A4 e mais recentemente, o carregador aspartato-glutamato AGC1. O receptor GABA é a força inibitória mais importante no cérebro e como tal tem um papel central na ansiedade e o seu mau funcionamento pode levar a epilepsia, característica muito comum entre os indivíduos diagnosticados com PEA. O interesse nos transportadores de serotonina advém da observação continuada de níveis elevados em cerca de 30% dos indivíduos afectados e do facto de que as medicações que inibem a recaptação selectiva da serotonina melhoram alguns dos sintomas dos doentes autistas. Mais recentemente foca-se o papel do AGC1 na função mitocondrial, factor que diminui a conectividade cerebral responsável pela dismielinização e que pode ser a causa de alguns sintomas de PEA.⁸

Neurodesenvolvimento

Grande parte dos estudos conduzidos nesta área estuda o crescimento cerebral e a sua estrutura. Geralmente a população alvo é do sexo masculino, com mais de 7 anos e QI > 70, pelo que as análises não podem ser extensíveis à restante população autista.⁷

Macrocefalia

O aumento do perímetro cefálico acima do percentil 98% representa um dos endofenótipos mais consistentemente encontrados nas crianças autistas em 14% a 34% dos casos. A ligação entre a macrocefalia e o autismo ainda não se encontra totalmente esclarecida. O que se pode constatar é que os recém nascidos, que mais tarde fazem parte deste grupo, possuem um perímetro cefálico normal à nascença, crescimento acelerado no primeiro de vida até cerca dos 4 anos, começando a diminuir e parando de uma forma prematura. Não estão descritas diferenças entre o perímetro cefálico de um adolescente autista e de um normal.²¹ Na tentativa de tentar identificar marcadores de risco biológicos pré natais, foi conduzido um estudo onde se avaliaram as medições fetais não tendo sido possível correlacionar circunferência cefálica ou diâmetro biparietal como autismo¹⁰. Estes dados corroboram a informação sobre o crescimento cefálico rápido apenas no período pós natal.

A macrocefalia é uma característica familiar observada em 20% dos casos-referência de PEA mas também numa percentagem semelhante nos irmãos não afectados e pais de crianças com PEA. Esta informação sugere que o perímetro cefálico aumentado seja mais um factor de risco do que uma anormalidade patofisiológica comum.⁷

Um estudo de 2007 tentou a correlação entre perímetro cefálico e as características clínicas, morfológicas e bioquímicas do grupo de autistas estudados. Conclui-se neste trabalho que a macrocefalia é parte de um endofenotipo mais alargado, o macrossómico. Foi também encontrado uma associação estatisticamente significativa entre a macrocefalia e a história familiar de doenças autoimunes/alérgicas. As conclusões deste estudo foram as seguintes: os indivíduos com maior perímetro cefálico parecem ter vantagem no desenvolvimento de linguagem e QI mais elevados mas maior incapacidade na interacção social.²¹

O crescimento neuronal excessivo tem levantado várias hipóteses neurobiológicas com envolvimento de factores de crescimento, hormonas e neurotransmissores.²¹

Neurotransmissores, péptidos e factores de crescimento

Os neurotransmissores, neuropeptidos e neurotrofinas são famílias de proteínas sinalizadores que controlam o neurodesenvolvimento e a função neuronal através de uma rede de comunicações recíprocas que incluem o sistema endócrino e o imune. Alguns destes factores têm sido avaliados como possíveis contribuidores para a etiologia do autismo.

O padrão de crescimento cefálico nas PEA não é homogéneo por todas as áreas cerebrais. Parece ser mais proeminente nos lobos frontais e regiões temporais anteriores, podendo também envolver regiões de interconexão entre os lobos parietais. De notar, que as áreas interparietais contemplam os circuitos responsáveis pelas tarefas de grande especialização cognitivas tais como a linguagem e a interacção social.⁷

Manuel F. et al. (2009), relaciona o aumento da massa cerebral com uma maior girificação, levando a uma desproporção na janela de conexão entre os hemisférios com redução das conexões longas e uma maior especialização das conexões curtas. Esta hipótese pode explicar a dominância de um hemisfério e o facto de em alguns casos haver desenvolvimento inicial normal com posterior regressão.⁴

Outras áreas anatómicas

Rob N. et al., estudou as alterações no hipocampo demonstrando uma relação positiva entre autistas e diminuição uma área específica do hipocampo, área esta responsável pela coerência da memória e reconhecimento facial. As ilações retiradas deste estudo, ainda que interessantes são discutíveis, dada a amostra ser apenas do sexo masculino.¹⁹

Factores e marcadores de risco

1. sexo

Quando olhamos para as Perturbações do espectro do autismo de uma perspectiva epidemiológica, é fácil perceber que emergem alguns padrões aos quais podemos chamar “grupos de risco”. o sexo masculino é mais afectado do que o sexo feminino num ratio de 4,3:1, e nos casos sem atraso mental é de 5,5:1.¹⁸

Existe pouca informação sobre as variações na prevalência entre raças e etnias. É frequente encontrar estudos que correlacionam positivamente o nível sócio económico com a prevalência de PEA, no entanto, pensa-se que esta relação se deva a um viés de selecção uma vez que, estudos desenvolvidos em países onde o acesso à saúde é universal não corroboraram estes achados.¹⁸

Outras relações epidemiológicas tais como a idade materna e mais recentemente a idade paterna têm sido postas em questão.

A idade média de paternidade e maternidade tem aumentado lado a lado com a prevalência de PEA. Um estudo de 2007 associou o aumento da idade materna e paterna com o risco de PEA.⁵, sendo a idade paterna mais fortemente correlacionada nos casos mais severos de autismo, o que pode advir de um maior número de mutações de novo com o aumento da idade. Em 2009, um grupo de cientistas relacionou a idade paterna com o ratio entre os sexos das crianças afectadas com PEA, concluindo que o ratio diminui à medida que a idade paterna aumenta, o mesmo não acontecendo com o avançar da idade materna. Este desequilíbrio dos ratio entre os sexos pode sugerir uma mudança no mecanismo causador de PEA.¹

2. Imunológicos

Vários estudos levantam a hipótese de uma componente autoimune nas PEA.

Disfunções do sistema imunológico em autistas estão muitas vezes associadas a desequilíbrios imunes, nomeadamente, na produção de anticorpos que reagem contra o tecido cerebral e as proteínas do Sistema nervoso central. De facto, auto anticorpos, dirigidos a elementos neuronais essenciais, estão descritos em 25-70% dos indivíduos com autismo. O que até à data permanece por esclarecer é se estes anticorpos são causa ou consequência do autismo.²

Existem vários estudos que documentam a relação do autismo com vários genes que têm funções imunes, tais como: alelos do complemento C4, halotipos MHC, HLA, etc. Vários estudos demonstraram anormalidades imunológicas que incluem células T helper alteradas, diminuição do número de linfócitos, diminuição da resposta mitogénica das células T e desequilíbrio nos níveis de imunoglobulinas no soro. No estudo de Paul Ashwood e tal. De 2008 foi testado o factor de crescimento beta 1 conhecido por regular a resposta imune e confirmou-se que os valores diminuídos deste factor de crescimento se relacionam também com piores resultados nos parâmetros comportamentais das PEA.²

Em 2005, foi efectuado um estudo do líquido encéfalo raquidiano em 12 crianças autistas, não tendo sido encontrados marcadores de neuroinflamação o que contraria a teoria imunológica. Contrariamente, os níveis de ácido quinolinico e de neopterina, ambos marcadores sensíveis de inflamação, encontravam-se significativamente diminuídos quando comparadas com o grupo controlo. Este achado pode reflectir a incapacidade do cérebro levar a cabo uma resposta inflamatória típica.²⁵

Outros trabalhos foram elaborados na tentativa de comprovar se anticorpos maternos atacariam o cérebro fetal, nomeadamente anticorpos contra a proteína básica da mielina (MBP) Em 2007, foi demonstrado que o soro de uma mãe autista reagia contra o cérebro de fetos de rato com produção de anticorpos contra MBP. Outro estudo pesquisou autoanticorpos para MBP em crianças autistas revelando títulos elevados destes autoanticorpos, supondo-se que as anormalidades causadas na MBP levem a alterações na microestrutura da substância branca. Estas alterações também são encontradas noutras doenças disruptivas e como tal podem ser um marcador secundário de um leque mais alargado de patologias. Neste estudo foram ainda encontradas diferenças entre a forma clássica e a regressiva de autismo sugerindo características imunológicas diferentes entre os 2 grupos.¹³

Estes achados ainda não são suficientes para esclarecer se uma disfunção imune durante o neurodesenvolvimento mais precoce é responsável por anormalidades no sistema nervoso central ou se é uma disfunção pré existente do SNC que despoleta uma resposta imune inapropriada ou ainda se ambas as teorias possam ocorrer em paralelo.

3. Metabólicos

O stress oxidativo é uma área de investigação actual. S.Jill James e tal. demonstram que alguns pais de crianças autistas exibem défices metabólicos significativos na capacidade de metilação, de desintoxicação e da antioxição mediada pela glutatona. Outros estudos nas crianças autistas encontraram alterações semelhantes. As conclusões iniciais sugerem que é ao polimorfismo genético que se devem os desequilíbrios metabólicos aqui relatados.¹¹

Outros metabolitos de interesse são a homocisteína, S-adenosilhomocisteína (SAH) e a hipometilação do DNA, são características comum nas doenças imunes (Richardson 2003), possíveis contribuidores para a frequência aumentada de doenças auto imunes em pais de crianças autistas. Mais ainda, o desequilíbrio do imprinting genético e a exposição materna a ácido valproico têm sido implicados num aumento de SAH e de hipometilação do DNA ambos associados como factores de risco para o autismo. A homocisteína materna é capaz de atravessar a barreira placentária e teoricamente induzir uma expressão genética inapropriada e predispor ao autismo. Murphy e tal. 2007, comprovou que o nível elevado de homocisteína materna na concepção era inversamente relacionada com as dificuldades cognitivas dos filhos. De notar, que a homocisteína também foi considerada um factor de risco para a esquizofrenia.¹¹

4. Factores endócrinos

A procura de uma causa endócrina para o autismo surge pela semelhança desta patologia com outras doenças neuropsiquiátricas e pela persistência do desequilíbrio entre sexos que não é ainda totalmente explicado pela genética.

Uma das áreas de interesse são os níveis de hormonas sexuais durante a gravidez, nomeadamente a testosterona, cujos níveis aumentados são presumivelmente responsáveis por uma dismorfia da estrutura cerebral e por repercussões a nível do comportamento. Dentro desta área existem estudos que mencionam a lateralização atípica do cérebro, assim como correntes que defendem que o cromossoma X tem um carácter protector. Numa vertente mais genética foram testados os genes receptores de andrógenos comprovando-se que estes conferem uma maior susceptibilidade para o autismo mas sendo uma forma rara de mutação.^{9,23}

As técnicas de reprodução medicamente assistida que envolvem uma desregulação das hormonas reprodutivas maternas são um campo de interesse recente dado o crescente recurso a esta área da medicina. No entanto, ainda não existem dados suficientes para que se possa concluir qualquer correlação, e até à data a prevalência de crianças com PEA, não é maior nos que foram fruto de fertilização in vitro.⁹

Também as hormonas de Stress (eixo hipotálamo/adrenal e tiróide) têm sido estudadas como possível factor de risco dada a sua relação com os níveis de ansiedade e hiperexcitabilidade, sintomas frequentemente descritos nas crianças com PEA.¹⁸

Factores Pré-natais

Os estudos que abordam as associações entre o risco aumentado para o autismo e os factores relacionados com o parto, complicações obstétricas e complicações perinatais têm sido diversos.

Exposição prenatal infecciosa

Os dados que apontam para esta causa são já antigos, existem documentos de 1971 que mencionam a rubéola congénita e a encefalite herpética. Recentemente um pequeno estudo referiu também a malária como causadora de autismo mas o estudo foi inconclusivo.¹⁵

História Obstétrica

Em 2008, um estudo cruzou o baixo peso ao nascer (BPN) com o risco de autismo obtendo uma relação positiva quer nos recém nascidos(RN) de termo quer nos pré termo. O risco de crianças com BPN desenvolverem PEA é cerca de duas vezes superior ao dos RN com peso normal. Quando avaliada a idade gestacional o risco relativo é o dobro em relação aos RN de termo. Quer o BPN quer a prematuridade têm um risco ainda maior e mais consistente no sexo feminino. Estes achados estão condicionados pelo tamanho e tipo de amostra estudada.²² Outro

estudo corroborou os achados atrás mencionados acrescentando outros factores de risco obstétricos tais como: infecção pré-natal, maior propensão a estar doente e Ressonância Magnética com achados anormais.¹⁴

Exposição a neurotoxinas

Não são muitos os estudos que contemplam a exposição a substâncias neurotóxicas como factor de risco para o desenvolvimento da PEA. Existe interesse nesta área dada a plausibilidade biológica e a possibilidade de que é a interacção gene-ambiente a explicação para a complexa hereditariedade do autismo.

A especulação sobre a vacina do sarampo originou uma serie de estudos que tentaram relacionar a vacinação com o aparecimentos de traços autistas, não tendo nenhum desses estudos obtido um resultado positivo.³

A exposição das mães a etilmercúrio, substância que faz parte da preparação das vacinas e de imunoglobulinas anti-Rh, foi estudada em 2007 por Judith H. et al, não tendo a análise dos dados revelado qualquer relação.¹⁷

Actualmente 3 medicações sujeitas a prescrição médica que são teratogénicas e potencialmente associadas ao desenvolvimento de autismo. O uso da Talidomida, no início da gravidez, mostrou em alguns casos provocar um anormal encerramento do tubo neural, tendo estes achados sido relacionados com o desenvolvimento de autismo.¹⁸

O ácido valproico, conhecido antiepilético e também utilizado como estabilizador de humor, foi também relacionado com casos de autismo sendo que a maior parte da explicação para este efeito surgiu a partir de estudos feitos em laboratório.¹⁸

O misoprostol, fármaco utilizado para interrupção da gravidez está relacionado com altas taxas de recorrência de anormalidades congénitas, e com alguns casos de autismo. Não existem no entanto mais estudos que corroborem esta hipótese.¹⁸

Alterações na migração cortical dos neurónios e das células de Purkinje têm sido documentadas no autismo, como consequência das alterações das deiodinases do cérebro fetal que convertem a T4 em T3. Qualquer agressão externa que diminua a hormona tiroidea na mãe, juntamente com a possível inactivação das enzimas convertoras de T4 e T3 por polimorfismos do gene deste transportador pode conferir susceptibilidade aos factores ambientais. As causas mais comuns para a hipotiroxinemia materna é a deficiência na dieta e a exposição a factores ambientais antitiroideos (flavenoides, herbicidas, PBCs, mercúrio..) que têm sido descritos em alguns estudos.²⁰

Conclusão

Da revisão bibliográfica sobre a etiologia do autismo e factores de risco, salienta-se a sua base genética que confere uma maior susceptibilidade a um dado indivíduo, quer por alterações pontuais de cromossomas ou genes que por si só bastam para produzir um fenótipo compatível com PEA, quer por acumulação de loci alterados.

Parece comprovado que os traços comportamentais característicos das PEA são herdados de uma forma aditiva ao passo das variações em vários loci. O que se conclui na literatura é que essa susceptibilidade culmina num fenótipo quando despoletada por factores extrínsecos que podem ser de variadíssimas origens. Quando esta predisposição ocorre dão então alterações a nível de processos metabólicos específicos que de uma forma ou de outra levam a alterações de processos cerebrais. Um desequilíbrio no crescimento encefálico, com preferência por umas áreas em detrimento de outras acaba por ser a consequência final de todo este processo.

O aumento da massa cerebral destes indivíduos leva a que a comunicação entre áreas mais distantes seja prejudicada enquanto as conexões curtas são privilegiadas. Desta forma, encontramos nas crianças com PEA uma incapacidade para determinadas tarefas e um grau de especificidade aumentado para certos interesses.

Os estudos aqui contemplados fornecem informações que podem ser de valor para um diagnóstico mais precoce. A relação entre RN baixo peso ou com complicações obstétricas e PEA, deve ser um factor de alerta para um diagnóstico precoce. Perante a suspeita clínica, é importante descartar as alterações genéticas conhecidas, muitas vezes associadas a outras síndromes, e procurar alterações nos loci já descritos como implicadas nas PEA.

Em termos futuros, todos os benefícios da investigação, que se mantêm em aberto, podem reflectir-se numa intervenção terapêutica precoce que conduza a uma redução das alterações a nível do sistema nervosa central que esta doença manifesta e do impacto social negativo que revela.

Bibliografia:

1. 18- Anello A, Reichenberg A, Luo X, et al.(2009) Brief report: parental age and the sex ratio in autism. *J Autism Dev Disord*
2. 23 – Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, et al.(2008) Decreased transforming growth factor beta1 in autism: a potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *Journal of Neuroimmunology* 204:149-153
3. 32- Baird G, Pickles A, Simonoff E, et al. (2008) Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 93:832-837
4. 3 – Casanova M, El-Baz A, Mott M, et al. (2009) Reduced Gyrar window and corpus Callosum size in autism: possible macroscopic correlates of a minicolumnopathy. *J Autism Dev Disord* 39:751-764
5. 18b- Croen L, Najjar D, Fireman B, et al.(2007) Maternal and paternal age and risk of autism Spectrum Disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161: 334-340
6. 12 – Dawson G, Estes A, Munson J, et al. (2007) Quantitative Assessment of Autism symptom-related traits in probands and parents: broader Phenotype autism symptom scale. *J Autism Dev Disord* 37:523-536
7. AA -Geschwind D (2009) Advances in Autism. *Annu.Rev.Med.* 60:367-380
8. 14 – Grice D, Buxbaum J(2006) The genetic architecture of autism and related disorders. *Clinical Neuroscience Research.* 6: 161-168
9. 2B – Henningsson S, Jonsson L, Ljunggren E, et al. (2009) Possible association between the androgen receptor gene and autism spectrum disorder. *Psychoneuroendocrinology* 34:752-761
10. 4- Hobbs K, Kennedy A, DuBray M, et al.(2007)A Retrospective Fetal Ultrasound Study of Brain Size in Autism. *Biol Psychiatry* 62:1048-1055
11. 27- James S, Melnyk S, Jernigan S, et al. (2008) Abnormal transmethylation/transsulfuration metabolism and DNA hypomethylation among parents of children with autism. *J Autism Dev Disord* 38: 1966-1975
12. 19- Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A (2007) Prenatal and perinatal risk factors for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 161:326-333
13. 25 – Libbey J, Coon H, Kirkman N, et al. (2008) Are there enhanced MBP autoantibodies in autism? *J Autism Dev Disord* 38: 324-332
14. 16- Limperopoulos C, BassanH, Sullivan N, et al. (2008) Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 121: 758-764
15. 39- Mankoski R, Collins M, Ndosi N, et al.(2006)Etiologies of autism in a case-series from Tanzania. *J Autism Dev Disord* 36: 1039-1051
16. 13- Mendelsohn N, Schaefer B (2008) Genetic Evaluation of Autism. *Seminars in Pediatric Neurology* 27-31
17. 31- Miles J, Takahashi T (2007) Lack of association between Rh Status, Rh immune globulin in pregnancy and autism. *Am J Med Genet Part A* 143A: 1397-1407
18. EA -Newschaffer CJ, Croen L, Daniels J, et al. (2007) The epidemiology of autism Spectrum Disorders. *Annu. Rev. Public Health* 28:235-258
19. 6 – Nicolson R, DeVito T, Vidal C, et al.(2006) Detection and mapping of hippocampal abnormalities in autism. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 148: 11-21
20. 36 – Román G (2007) Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flannoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *Journal of the Neurological sciences.* 262:15-26
21. 5- Sacco R, Militeri R, Froli A, Bravaccio C, et al. (2007) Clinical, Morphological, and Biochemical Correlates of head Circumference in autism. *Biol Psychiatry* 62:1038:1047

22. 17 – Schendel D, Bhasin T (2008) Birth Weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics* 121: 1155-1164
23. 2A- Skuse D (2009) Is autism really a coherent syndrome in boys, or girls? *The British Psychological Society* 100: 33-37
24. 29 – Zimmerman A, Connors S, Matteson K, et al. (2006) *Brain, behavior and immunity* 21: 351-357
25. 30- Zimmerman A, Jyonouchi H, Comi A, et al. (2005) Cerebrospinal Fluid and serum markers of inflammation in autism. *Pediatric neurology* 33:195-201