

Anormalidades Cromossômicas Esporádicas Associadas à Síndrome Autística

Evelyn Kuczynski*

Introdução

O autismo tem atraído nas últimas décadas a atenção da comunidade científica tanto pela gravidade do comprometimento psíquico do paciente quanto pela complexidade da sua apresentação. No entanto, é principalmente baseado no relato inaugural de Leo Kanner (1943) que ainda hoje se edifica a caracterização e o diagnóstico, dada a descrição detalhada e ao mesmo tempo clara que este autor empreendeu. Kanner destacou a combinação de três padrões de comportamento alterados no autista: a inabilidade no relacionamento interpessoal, o uso peculiar da linguagem e a tendência à mesmice. Sua contribuição continua a ser uma das mais vívidas representações do comportamento autista, embora as investigações que se seguiram tenham derrubado por terra suas hipóteses de predominância de níveis normais de inteligência, inexistência de condições clínicas associadas e a propalada "evidência" de que familiares pouco "calorosos" tivessem sua responsabilidade no desencadeamento do quadro.

Estudos posteriores ressaltaram a contribuição importante de fatores biológicos em associação ao autismo. Autistas exibem com frequência maiores anormalidades físicas e/ou neurológicas leves, alterações eletroencefalográficas (Golden apud Lewis, 1995) e uma maior tendência ao desenvolvimento de transtornos convulsivos (Ornitz apud Rutter, 1994), além de ser detectado com maior frequência em associação com algumas condições clínicas (fenilcetonúria não tratada, rubéola congênita, esclerose tuberosa) em detrimento de outras (síndrome de Down). Também tem sido descrita a presença de fatores de risco pré e perinatais como marcos de história pregressa dos afetados (Tsai apud Lewis, 1995).

Estima-se atualmente que a prevalência de autismo seja da ordem de 2 a 5 indivíduos por 10.000, com a possibilidade de aumentar para 10 a 20 por 10.000, caso se utilize de critérios mais amplos (Wing apud Rutter, 1994; Bryson apud Rutter, 1994). Crianças autistas se apresentam quanto à inteligência tanto como superdotados quanto como deficientes profundos, sendo que apenas um terço dos afetados trabalha na faixa média ou acima. Este fato, associado ao encontro de casos familiares de autismo e evolução de uma parte dos casos com epilepsia, reforçou a hipótese de fatores genéticos influenciando na origem do distúrbio.

RESUMO

A autora busca revisar aberrações genéticas esporádicas descritas em associação com o autismo na literatura, com destaque para a importância crescente de que os fatores biológicos (genéticos) vêm se revestindo dentro do processo de compreensão da síndrome autística.

UNITERMOS

Autismo. Anormalidades cromossômicas.

* Pediatra. Residente do segundo ano em Psiquiatria do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Na verdade, percebe-se que a frequência de irmãos de autistas afetados perfaz cerca de 2,7%, taxa mais de 50 vezes maior que na população geral (Smalley, 1988). Há, inclusive, uma maior frequência de distúrbios cognitivos e de linguagem entre os familiares destas crianças, sugerindo a existência de um “continuum” de sintomas associado ao vínculo genético (Bartak apud Le Couteur, 1990). Foi encontrada por Folstein e Rutter (1977, apud Schwartzmann et al., 1995) uma taxa de concordância significativamente maior entre os gêmeos monozigóticos do que entre os dizigóticos para autismo, confirmada por outros autores (Ritvo et al., 1985; Steffenburg et al., 1986 apud Schwartzmann et al., 1995). Após o desenvolvimento, na década de 70, de novas técnicas de cultura de células para métodos citogenéticos (Sutherland, 1977 apud Rutter, 1994), a detecção e estudo da síndrome do X frágil gerou grande impacto, resultando em diversas pesquisas que ressaltaram a importância dos fatores genéticos em associação com o autismo (Lexova, 1994; Turk, 1992; Goldson, 1992).

No entanto, outras anormalidades cromossômicas ainda atualmente são descritas esporadicamente sem receber a devida atenção que merecem dentro da corrente de investigação que o campo genético abriu para o autismo. O objetivo desta monografia é reunir o material publicado sobre estas alterações genéticas “menores” e tentar obter destes relatos uma melhor caracterização dos prováveis subgrupos que compõem o que percebemos hoje não ser mais uma única doença (como supunha Kanner a princípio), mas uma síndrome.

Alterações Cromossômicas

O genoma humano normal é constituído por 23 pares de cromossomos; 22 pares autossômicos (enumerados de 1 a 22) e um par de cromossomos sexuais (sendo dois exemplares do tipo X no sexo feminino e um X mais um Y no sexo masculino), segundo a nomenclatura oficial em uso (Paris Conference, 1972); os autossomos (ou cromossomos autossômicos) são divididos em 7 grupos (A a G) pelas suas características morfológicas, tamanho e posição do centrômero (ponto de ligação entre as cromátides na fase de metáfase durante a divisão). Em cada cromossomo o braço curto passa a se denominar p e o longo, q. Após o desenvolvimento de técnicas de coloração usando o bandeamento pelo método Giemsa (“G banding”), passou a ser factível identificar anormalidades estruturais, como pequenas deleções ou rearranjos (ISCN 1978, 1981). Quase à mesma época, a identificação de sítios frágeis em células submetidas a cultura em meios que “prejudiquem” a integridade dos cromossomos ampliou, através da

detecção da síndrome do X frágil, entre outras alterações, uma nova linha de pesquisa (Sutherland, 1977 apud Rutter, 1994).

A localização de deleções, pontos de quebra etc. pode, através dessa nomenclatura, ser descrita a partir do cromossomo envolvido, do braço e da banda em que se situa. As informações de material faltante (deleção) ou adicional (inserção) são respectivamente registradas pelos sinais - e +. Assim, um cariótipo 46,XY,18q indica que trata-se de um cariótipo masculino com deleção no braço longo do cromossomo 18 (Rutter, 1994). O bandeamento de alta resolução permite, inclusive, localizar o sítio frágil do cromossomo X como sendo na região Xq 27.3.

Estima-se que 1% de todos os neonatos tenham uma anormalidade cromossômica; a taxa de anormalidades em abortos reconhecidos (50%), natimortos (6%) e nativos (0,5 a 1%) indica claramente que estas alterações predis põem ao aborto espontâneo e morte fetal (Jacobs, 1990); deve-se lembrar também que cerca de 50% das gestações terminam nas 2 semanas que seguem à concepção e não são reconhecidas como tal (Sperling, 1984), talvez subestimando a dimensão real desta condição.

As anormalidades cromossômicas numéricas dividem-se em poliploidias e aneuploidias. Nas poliploidias há, no lugar de 46 cromossomos como o esperado, 69 (triploidias) ou 92 (tetraploidias); no entanto, estas alterações geralmente são encontradas em vegetais e não são descritas em seres humanos (provavelmente por levarem a êxito letal). Nas aneuploidias, ocorre perda ou aquisição de um cromossomo (ou mais). As trissomias (como na trissomia do 21 ou síndrome de Down) são mais comuns, seguidas pelas monossomias (por exemplo, o genótipo 45,XO da síndrome de Turner); ambas imagina-se ocorrerem em decorrência de problemas na divisão meiótica (formação dos gametas), quando células nulissômicas (sem o dito cromossomo) são formadas e num processo de fertilização darão origem, respectivamente, a um zigoto monossômico ou trissômico. Se estas alterações ocorrerem após a fertilização, durante a fase mitótica de divisão em épocas precoces, um mesmo indivíduo terá 2 linhagens de células em seu organismo; uma normal e uma alterada, fenômeno chamado de mosaicismo e que vai permitir a expressão variada do genótipo, dependendo da quantidade e função das células alteradas (frequentemente visto na síndrome de Down).

Nas anormalidades estruturais, quebras surgem durante a divisão celular e dão origem a deleções (perda de material), inserções (acrécimo), translocações (material de um cromossomo é inserido por acréscimo ou substituição em outro, como parte de um braço do cromossomo 8 se acolar ao X); a translocação será

chamada balanceada ou não-balanceada se a carga genômica total for normal ou não, respectivamente. A translocação será recíproca quando ocorre troca de material entre 2 cromossomos e robertsoniana quando boa parte de um cromossomo acrocêntrico (aquele cujo centrômero situa-se próximo a sua porção terminal) se acola a outro. Outras anormalidades estruturais incluem a duplicação (cujo próprio nome se explica) e a inversão (quando parte de um cromossomo sofre rotação) (Rutter, 1994).

Estudos Genéticos em Amostras Ambulatoriais e Institucionalizadas

Ao longo das últimas décadas, surgiram estudos que, buscando bases biológicas para o autismo, investigaram aberrações genéticas. No entanto, surgiram contradições nestes estudos tanto quanto aos resultados obtidos quanto à metodologia citogenética empregada (que foi se aperfeiçoando) e aos métodos e critérios de seleção de pacientes.

Böök (1963), estudando crianças “psicóticas”, negou achados cromossômicos consistentes (com alguns autistas em sua amostra). Em 1968, Judd, intrigado com a ausência de marcadores que sustentassem até então a associação, pesquisa em 11 autistas o cariótipo (selecionados através da Rimland Diagnostic Checklist for Behaviour-Disturbed Children como portadores de autismo de Kanner com escore acima de 20), sendo dois gêmeos homozigotos concordantes e dois irmãos autistas. Detectou um cromossomo Y longo em três pacientes e percebeu que um dos pais não afetados também o tinha, não valorizando o achado por considerá-lo importante apenas em problemas de infertilidade e não associado a alterações corporais, não justificando, dessa maneira, a associação com o autismo. Não descartou, contudo, a necessidade de um incremento da tecnologia citogenética (Judd, 1968).

Num grupo de 67 pacientes avaliados (com 31 esquizofrênicos “autistas” e 18 esquizofrênicos “não-autistas”), Siva Sankar (1970) não encontrou aneuploidia nem mosaicismo, mas percebeu ser a porcentagem média de “quebras” em cromossomos de autistas significativamente maior que em “não-autistas”. Partindo dessa premissa, acreditou ser o autismo um subproduto do dano neurobiológico devido talvez a defeitos de maturação embrionária e/ou dano intra-uterino, com ou sem relação com determinantes genéticos. No entanto, seus achados contradiziam suas próprias informações de estudos anteriores (Saladino, 1966; Siva Sankar, 1969).

Wolraich (1970), investigando 25 pacientes (sem descrição de critérios de diagnóstico), encontrou uma

menina com cariótipo 47,XXX, o que, a seu ver, “não sustenta a hipótese de uma aberração cromossômica específica nos pacientes autistas”. Crandall et al. (1972) rastream 700 crianças encaminhadas a uma clínica psiquiátrica ambulatorial destinada principalmente (segundo explicitava) a diagnóstico, sem, no entanto, fornecer dados mais detalhados que caracterizassem o grupo estudado; sabe-se que 77% foram encaminhados por distúrbio de comportamento e 23% por suspeita de retardo mental. Os portadores de trissomia do 21 foram excluídos. Apenas uma metáfase era avaliada, o que os próprios autores consideravam subestimar a amostra, além de reconhecerem a limitação das técnicas em uso à época. No entanto, surpreendeu o encontro de 5,1% de alterações cromossômicas, mantendo-se ainda a prevalência de 4,62% quando excluídas as crianças com retardo mental (quociente de inteligência (QI) abaixo de 70). A frequência de alterações “maiores” (mais grosseiras) era de 1,54% no grupo sem retardo (cerca de três vezes a incidência de recém-nascidos em geral.) Tanto a frequência em pacientes com retardo quanto a de alterações “menores” se equiparava à de outros pacientes com retardo ou à de recém-nascidos normais ou adultos randomizados.

Em 1979, publicou-se um estudo em que 22 meninos com diagnóstico de autismo de Kanner avaliados pelo Rimland E-2 Score foram testados (Hoshino, 1979). Não foram encontrados achados característicos comuns a todos os casos, mas 9 tinham Y longo (41%). O passado perinatal também era algo mais frequentemente conturbado nos portadores de Y longo (sem descrição de significância dos dados obtidos). 67% dos pacientes com Y longo e 38% dos sem alteração cromossômica apresentavam anormalidades eletroencefalográficas. No entanto, os autores criticaram a impressão de melhor desempenho global dos portadores de Y longo e a evidência de pais também portadores mas sadios (com exceção de um pai descrito como “obsessivo e excêntrico”). Além disso, sabemos que na etnia oriental encontram-se Y mais longos (Beiguelman, 1995).

Em 1985, Gillberg e Wahlström apresentaram um estudo que admitem ser o único que cobre um número maior de crianças selecionadas por critério estrito (DSM-III (APA, 1980) e os critérios de Rutter de 1978) retirados de uma população de psicoses infantis, o que também permitia inferir prevalência de anormalidades em autismo e outras condições (Gillberg, 1985). Quase a metade do grupo tinha algum tipo de aberração cromossômica, sendo 5% portadores de alteração “maior”; 20 a 25% dos autistas tinham síndrome do X frágil, com a grande maioria funcionando em níveis de retardo mental, sem que houvesse, contudo, termo de comparação com crianças normais em outros estudos. Mesmo assim, a frequência de alterações extrapolava em muito a estimativa de 1% para a população como um

todo. No entanto, os autores ressaltaram que a aberração não necessariamente causasse o autismo, mas talvez propiciasse maior susceptibilidade frente a outros fatores que interagissem para o surgimento da síndrome.

Jayakar (1986) se utiliza de 20 autistas selecionados pelo DSM-III (APA, 1980) e CARS (Childhood Autism Rating Scale) sem evidências de outras alterações orgânicas e os pareia a 26 controles normais por sexo e idade. Três pacientes apresentavam anormalidades, contra a ausência de alterações entre os controles, não sendo, contudo, estatisticamente significante. Numa instituição para pacientes com retardo mental grave, Fryns et al. (1986) descreveram um subgrupo com retardo mental puro (sem fatores orgânicos definidos) e autismo. Detectou-se nos três pacientes selecionados ausência de X frágil (fra (X)), mas um deles mostrou-se portador de alterações físicas sugestivas de uma "síndrome ligada ao X", sem dados de antecedentes familiares que justificassem tal afirmação, exceto os achados físicos mais freqüentemente encontrados na síndrome do X-frágil.

Num estudo com gêmeos, Wahlström (1989), baseado no DSM-III-R (APA, 1987) e no Autism Behaviour Checklist seleciona gêmeos, em sua maioria concordantes para autismo, e detecta 9% de X-frágil, além de uma aberração não habitual (um cromossomo marcador submetacêntrico com satélites nas pontas). Jorde (1991), em seleção de pacientes para uma análise de segregação complexa em autismo, exclui um paciente com deleção no cromossomo 9 e outro com trissomia parcial do cromossomo 8 de uma população de autistas de Utah que preenchiam critérios para o diagnóstico pelo DSM-III (APA, 1980). Em 1993, Li et al. (1993) investigam 104 crianças autistas pelo DSM-III (APA, 1980) e DSM-III-R (APA, 1987), concluindo que 11,43% apresentam uma ou mais alterações cromossômicas (sendo 8 fraX).

Descrições de Casos Esporádicos

A literatura científica é povoada de relatos de síndromes disgenéticas e suas respectivas alterações cromossômicas. Uma considerável parte destes pacientes apresenta associado retardo mental de algum grau. Contudo, sintomas "autista-like" ou síndromes autísticas passaram a ser descritos recentemente e, com freqüência, sem muito critério. Ao ler estas descrições, não raro deparamo-nos com termos concisos e ambíguos, como "alterações do comportamento", "tendências autísticas", entre outros, que destoam (e muito) da descrição meticulosa que se costuma empregar com relação ao tamanho da fronte, formato dos olhos ou consistência das orelhas.

Ultimamente vem surgindo alguma preocupação no emprego de critérios categoriais, dada provavelmente a importância de que o autismo tem se revestido nas décadas recentes. Com freqüência, encontram-se desde casos em que os autores não valorizam seus achados, atribuindo-lhes caráter de aleatoriedade, até os que devido às alterações detectadas passam a considerar a região "Z" do cromossomo "N" como vital para a manifestação autística, considerando seu caso isolado dotado de um simplório caráter "explicativo" sobre a síndrome. Em geral, os casos encaminhados por psiquiatras a centros de pesquisa genética (principalmente em publicações mais recentes) apresentam em suas descrições maior preocupação com a utilização de critérios passíveis de comparação (DSM e CID, por exemplo).

A) Alterações do Cromossomo 1

O único relato em nosso levantamento (Murayama, 1991) é o de três crianças com deleção terminal "de novo" e cariótipo de 46,XX, del (1) (q43) que segundo os autores apresentavam comportamento "autista-like", além das alterações físicas encontradas em outros pacientes com este tipo de deleção (trazendo anexo revisão de casos previamente descritos); no entanto, os autores reconhecem que os casos descritos anteriormente talvez também tivessem características de comportamento autístico e que a síndrome pode ser mais freqüente em associação a esta alteração do que vem sendo descrita.

B) Alterações do Cromossomo 2

Saliba (1990) descreve um adolescente de 12 anos portador de sítio frágil em braço longo do cromossomo 2 (46,XY, fra (2) (q13)) que apresenta uma síndrome de Asperger e níveis de inteligência médios. Sem alterações físicas que merecessem destaque, tem em seus antecedentes história familiar de dificuldade escolar na linhagem paterna e uma mãe tímida, nervosa e introvertida, assim como os avós maternos. Segundo o autor, este paciente preenche critérios de autismo mas não de síndrome de Asperger pelo CID-10 (OMS, 1994), em decorrência de seus problemas com desenvolvimento de linguagem, apesar da inteligência normal e boa habilidade verbal. Sua mãe e irmãs também são portadoras de sítio frágil equivalente, porém em menor percentagem das células estudadas.

C) Alterações do Cromossomo 5

Uma mulher de 43 anos que retrospectivamente preenchia critérios para comportamento autístico pelo CID-10 (OMS, 1994) antes dos três anos de idade (Barber,

1994) é descrita, com destaque para o desenvolvimento de carcinoma anorretal (que a levou à morte) e antecedente materno de pólipos excisados em cólon com diagnóstico de adenocarcinoma aos 75 anos de idade, com alterações cromossômicas semelhantes às da filha (quebras a nível de q15 e q22.3 em cromossomo 5).

D) Alterações do Cromossomo 8

Burd (1985) descreve um menino de 4 anos que preenchia critérios para autismo pelo DSM-III (APA, 1980) com mosaico de trissomia parcial do cromossomo 8 (46,XY/47,XY,+8), de evolução perinatal conturbada e desenvolvimento cognitivo a nível de 13 meses de idade pelas escalas de Bailey. O autor anuncia seu paciente como inérito e afirma que a busca de maior sensibilidade para a pesquisa de sintomas autísticos é importante para a longo prazo determinar se essa associação é incidental ou de “responsabilidade” etiológica, como se alega na síndrome do X-frágil.

E) Alterações do Cromossomo 15

Kerbeshian (1990) compara o caso previamente descrito uma mulher de 33 anos com retardo mental profundo, “comportamento autista” (sem alusão a nenhum critério categorial) e episódios de “explosões” intermitentes (agressividade, insônia, maior fluidez de discurso e ecolalia) que responderam a litemias de 1,2 mEq/l e que preenchiam critérios do DSM-III-R (APA, 1987) para transtorno bipolar. A paciente tinha uma deleção do cromossomo 15 (46,XX, del(15)(q12)), epilepsia (controlada com fenobarbital e fenitoína) e suspeita de aspecto clínico compatível com síndrome alcoólica fetal (apesar da ausência de dados sugestivos de história).

Seis garotos com retardo moderado a grave, comportamento autístico (?) e estigmas físicos leves a moderados são descritos em associação com um cromossomo extranumerário e feita alusão a uma síndrome isolada em associação com trissomia parcial do cromossomo 15 (Gillberg, 1991); Schofield (1991) publica o caso de uma garota de 11 anos com autismo, retardo mental (grau de comprometimento?), microcefalia, convulsões e características dismórficas mínimas em associação com uma duplicação invertida das bandas terminais do cromossomo 15 (47,XX,+ inv dup(15)(pter -> q13:: q13 -> pter)).

Bunday (1994) apresenta um menino que aos 10 anos foi avaliado como retardo mental severo e autismo (pelo Medical Research Council Handicaps Skills and Behaviour Schedule), com duplicação de região q11-13 do cromossomo 15, além de descrever dados de história prévia (hipotonia, epilepsia e ataxia) e fazer uma revisão de autores que previamente avaliaram alterações cromossômicas semelhantes. Baker (1994)

descreve uma menina de 10 anos e um garoto de 6 anos portadores de retardo mental (moderado e severo presumido, respectivamente) e autismo pelo DSM-III-R (APA, 1987), com relato minucioso de antecedentes familiares e pessoais; ambos tinham duplicação da região q11-13 do cromossomo 15, abrindo discussão para a possível associação dessa região cromossômica com o autismo, além de levantar a hipótese de algum tipo de vínculo com o gene que codifica a sub-unidade beta 3 do receptor do ácido gama-aminobutírico, o mais importante neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central.

F) Alterações do Cromossomo 16

Hebebrand (1994) apresenta um garoto de 14 anos com passado perinatal conturbado e QI verbal de 76 e de desempenho de 86 (pela versão germânica do Wechsler Intelligence Scale for Children) com características dismórficas leves e alterações eletroencefalográficas. Apesar de frisar que o paciente preenchia pelo DSM-III-R (APA, 1987) critérios para autismo, o autor tenta encaixá-lo numa possível síndrome de Tourette (sem deixar de reconhecer, no entanto, que os sintomas que ele valorizou (tiques vocais e motores simples) são superponíveis à síndrome autística e que não há antecedente familiar de Tourette no caso descrito).

G) Alterações do Cromossomo 17

Um garoto de 3 anos com deleção intersticial de cromossomo 17 em região p11.2 é descrito, com relato de antecedentes, alterações dismórficas, exames complementares e presença de retardo mental e de “comportamento autístico” (segundo a avaliação do neurologista que o encaminhou, sem alusão a nenhum critério) (Almeida, 1989).

H) Alterações do Cromossomo 18

Um menino de 7 anos (Wilson, 1989) com retardo de desenvolvimento, obesidade de início aos 3 anos (sem “comer compulsivo”), crises parciais complexas, hipotonia e infecções frequentes é apresentado como portador de QI de 50 e “tendências autísticas” (sem mais detalhes). Seu cariótipo demonstrava uma deleção do cromossomo 18 (46,XY, del(18)(q12.2 - q21.1)), com pais não portadores. Seshadri (1992) relata um garoto de 2 anos e 8 meses, fenotipicamente normal, com retardo mental e transtorno autista pelo DSM-III-R (APA, 1987); apresentava deleção de cromossomo 18 em sua porção terminal (46,XY, del(18)(pter -> q21.2)); sobre a mãe se levantou suspeita de retardo mental leve (não testada) e pai com dificuldades de leitura.

Tabela 1		
Alterações Físicas Associadas às Anormalidades Cromossômicas Encontradas		
Cromossomo Afetado e Tipo de Alteração	Alterações Físicas	Autor
1 del 1 (q43)	microcefalia/fissuras palpebrais oblíquas/nariz curto e largo/rima bucal curvada para baixo/micrognatia/pescoço curto/gordura submandibular/epicanto/fenda palatina	MURAYAMA, 1991
2 fra 2 (q13)	longilíneo/hipotônico/"desajeitado"/BP e microcefalia	SALIBA, 1990
5 del 5 (q15q22.3)	estrabismo à direita/face ampla, macrocefalia/órbitas profundas/fronte e mandíbulas proeminentes/orelhas pequenas com consistência/pouco aumentada/gengivas espessas	BARBER, 1994
8 trissomia parcial	microcefalia/occipício achatado/fronte alta/face alongada/fissuras palpebrais oblíquas/epicanto/extremidade nasal carnuda/ponte nasal rasa/filtro nasal curto/orelhas grandes e finas	BURD, 1985
15 del 15 (q12)	fissuras palpebrais horizontais/epicanto/ponte nasal baixa com extremidade pontuda e arrebitada/narinas assimétricas/filtro nasal raso/fáceis de síndrome fetal alcoólica (sem história compatível)	KERBESHIAN, 1990
trissomia parcial	estigmas físicos leves e moderados/(?)/hipotonia/cifoescoliose/BP e BE	GILLBERG, 1991
inv dupl 15 (vide texto)	microcefalia/características dismórficas mínimas/(?)	SCHOFIELD, 1991
duplicação intersticial	sem alterações dismórficas	BUNDEY, 1994
dupl 15 (q 11/13)	narinas antevertidas/epicanto/clinodactilia do quinto dedo bilateral/artelhos grandes e afastados/arco palatino alto/um dos pacientes não apresentava alterações dismórficas	BAKER, 1994
16 dupl 16 (p13.1 -pter)	cutis marmorata/diástase de retos abdominais/incoordenação motora grosseira/vigilância para BP e BE/queixo proeminente/face alongada/arco palatino alto	HEBE BRAND, 1994
17 del 17 (p11.2)	fronte proeminente/rosto alongado/hipoplasia da região medial da face/prognatismo/hipotonia/equinovaro bilateral (operado)/catarata bilateral (operado)/braquicefalia/indentação temporal bilateral/telecanto aparente/fissuras palpebrais oblíquas/estrabismo/ponte nasal longa/rima bucal voltada para baixo/orelhas grandes/má-oclusão dentária/palatino alto/alvéolos dentários proeminentes e irregulares/mãos curtas e largas/clinodactilia do quinto dedo/dedos cônicos/seio sacral	CABRAL DE ALMEIDA, 1989
18 del 18(q12.2-21.1)	obesidade de início aos 3 anos sem comer compulsivo/hipotonia	WILSON, 1989
del 18(pter-21.2)	sem alterações dismórficas	SESHADI, 1992
18 em anel - 2 pacientes (vide texto)	primeiro paciente sem alterações dismórficas/segundo paciente com BE e primeiro paciente sem braquicefalia	FRYNS, 1992

mosaico de monossomia de 18 (del p11.3) e trissomia funcional de braço longo-i (18q)	microcefalia/face achatada e redonda/ponte nasal longa e rasa/hipertelorismo com fissuras palpebrais oblíquas/ptose bilateral leve e epicanto/prognatismo leve/arco palatino alto com úvula única/macrostomia relativa com rima bucal encurvada para baixo/lábio superior fino/orelhas protuberantes/obesidade leve/pescoço curto e excesso de pele nugal/cifose leve e lordose/mesomelia/quinto dedo curto com ângulo de carga ligeiramente aumentado/lábios menores pequenos	GHAZIUDDIN, 1993
Cromossomos Sexuais		
XYY	hiperplasia congênita de supra-renal virilizante/sarcoma osteogênico de fêmur	MALLIN, 1972
XYY	alterações ?	GILLBERG, 1984
Y isodicêntrico (vide texto)	microcefalia/"sem dismorfismo significativo"	BLACKMAN, 1991
dupl Xp	hipoplasia de região central da face/filtro nasal pequeno/lábio superior encurvado para baixo/orelhas de configuração simples e pequenas/coração na linha média discretamente dextro-posicionado de anatomia normal/hipospádia primária e testículos normais criptorquídicos/vigilância para BE e microcefalia/síndrome de Opitz-Frias?/dedos com extremidades carnudas/testículo esquerdo criptorquídico	RAO, 1994
cromossomo acrocêntrico extranumerário (21?22?Y? 13 a 15?)	gêmeas dizigóticas esbeltas com dedos delgados/arco palatino alto/mal-posicionamento dos dentes/postura encurvada sem alteração vertebral	BIESELE, 1962
cromossomo acrocêntrico extranumerário(XYY ? 22?21?)	BP e vigilância para BE/hipotonia leve/arco palatino alto/dentes amplamente espaçados/hipertelorismo	ABRAMS, 1971
cromossomo marcador acrocêntrico bi-satelitado (vide texto)	luxação congênita de quadril bilateral (corrigida)/estrabismo convergente/pequena para a idade/peso proporcional para a altura/sem alterações dismórficas evidentes	RASMUSSEN, 1976/ HANSEN, 1977?
translocação aparentemente balanceada(7p20p;7q20q)	gêmeas com luxação congênita de quadril/estrabismo/gêmea A:BP e BE/microcefalia/filtro pequeno/lábios grossos/pálato alto/sobrancelhas espessas/cifose/tórax em quilha/lesões verrucosas no dorso/gêmea C:BP e BE/pálato alto/fáceis semelhante/protusão de lábios menores?	FLORA DE LA BARRA M, 1986
del 17 (p11.2;11.2)	dedos extranumerários retirados/hipertelorismo/orelhas proeminentes de implantação baixa/fronte pequena com baixa implantação de cabelo/pés chatos	MARINER, 1986
inv dupl del 3 (vide texto)	orelhas proeminentes/pectus excavatum/pigmentação anormal/má oclusão dentária	
5p+	BE e vigilância para BP/sem alterações faciais	
inv dupl 16	BE/testa baixa com "bico de viúva" proeminente/saliências proeminentes na região das sobrancelhas/pálato estreito e alto/má oclusão dentária/pés chatos/dedos longos	
t(1;11) (p34.3;q25)	criptorquidia bilateral/obesidade/olhos amendoados/epicanto/mãos pequenas com quinto dedo encurvado/queixo pequeno/fáceis incharacterística	WENGER, 1988

Em 1971, Abrams (1971) refere menino que aos 31 meses apresentava autismo infantil precoce de Kanner e 47 cromossomos; houve dúvidas sobre a origem do cromossomo extra, se um 22, um 21 ou um Y adicional (no entanto, não tinha fenótipo de síndrome de Down). Associado, apresentava um antecedente de tentativa de aborto com soda cáustica, uso de penicilina por suposta lues na gestação e alterações eletroencefalográficas inespecíficas (não há descrição de QI).

Rasmussen (1976) e Hansen (1977), pesquisadores de um mesmo grupo dinamarquês, descrevem com intervalo de um ano duas pacientes espantosamente semelhantes em seus diagnósticos, dados pessoais e alterações laboratoriais e cromossômicas: retardo mental profundo, síndrome autística precoce desde os 6 meses de vida, luxação congênita do quadril bilateral, crises epilépticas "minor" atípicas e cariótipos com 47 cromossomos, sendo o extra bi-satelitado, com hipótese de translocação entre o 22 e um cromossomo do grupo D ou translocação entre dois acrocêntricos, ou um isocromossomo do braço curto de um cromossomo acrocêntrico do grupo D ou G (coincidência?).

Flora de la Barra M. (1986) cita duas gêmeas de 16 anos institucionalizadas com diagnóstico pelo CID-9 (OMS, 1975) de autismo e retardo mental profundo que apresentavam translocação aparentemente balanceada entre o cromossomo 7 e o 20, além de apresentarem outras fragilidades inespecíficas associadas e serem homozigotas. Mariner (1986) agrupa 4 casos de autismo, retardo mental que variava de leve a profundo, suas alterações dismórficas menores e seus cariótipos ressaltando a raridade de alterações estruturais em comparação a alterações de cromossomos sexuais em autistas (?). Entre os pacientes, havia deleções do cromossomo 17p, inversão-duplicação do 3p e 16q e inserção de 5p.

Um menino de 9 anos, inicialmente descrito como deleção de braço curto do cromossomo 1, com sintomas autísticos, retardo mental (grau?) e desenvolvimento de suposta síndrome de Prader-Willi (hiperfagia e ganho de peso) (Wenger, 1988), tem em 1992 nova cariotipagem que evidencia na verdade uma translocação entre o cromossomo 1 e 11 (Wenger, 1992). Burd (1988) relata um menino de 62 meses com autismo (pelo DSM-III-R, APA, 1987), QI menor que 50, além de ressaltar suas várias características dismórficas e cariótipo com trissomia parcial do 6p23 e deleção do 2q37 (a mãe possuía translocação balanceada).

Lopreiato (1992) cita um garoto de 6 anos e meio com autismo infantil "clássico" e um rearranjo cromossômico complexo entre o 1, o 7 e o 21 (anormalidades raras envolvendo ao menos três cromossomos e três ou mais pontos de "quebra"). Kleczkowska (1993) cita um autista com retardo mental e rearranjo cromossômico complexo entre o 1, o 2 e o 13, além de discretas alterações dismórficas. Arrieta (1994) relata

uma translocação robertsoniana entre o cromossomo 15 e o 22 com autismo e síndrome de Prader-Willi.

Vostanis (1994) relata dois autistas: um com deleção intersticial do cromossomo 17 e o outro com translocação não-balanceada do cromossomo 5 resultando em monossomia do cromossomo 5 para parte do braço curto (5 pter -> 5p15.3). Annerén (1995) descreve um menino de 10 anos com translocação balanceada "de novo" (46, XY, t(17;19)(p13.3;p11)) e síndrome de Asperger, além de crises atônicas de curta duração sem anormalidades eletroencefalográficas e sem descrição de grau de retardo (o paciente recusou-se a fazer o WISC), apesar de ser considerado de nível intelectual "normal".

Conclusão

A investigação de fatores biológicos como um dos instrumentos em busca da compreensão da síndrome autística já se mostra evidente e deve ser exaustivamente pesquisada. Deve-se evitar a hipervalorização de síndromes como a do X-frágil em detrimento de outras disgenesias que vêm sendo descritas em associação com o autismo.

É de suma importância que se descrevam com acurácia não só as anormalidades físicas, mas também as síndromes psiquiátricas encontradas, de modo a permitir a longo prazo a comparação dos casos e a detecção de subgrupos ("clusters") através das diferenças e semelhanças percebidas; caso contrário, corremos o risco de atrasos e prejuízos nas pesquisas com vistas à elucidação da síndrome autística.

ABSTRACT

The author reviews sporadic genetic aberrations described in association with autism, highlighting the growing importance that biological (genetic) factors have been receiving within the understanding of the autistic syndrome.

KEY WORDS

Autism. Chromosomal abnormalities.

Referências Bibliográficas

1. ABRAMS, N. & PERGAMENT, E. - Childhood psychosis combined with XYY abnormalities. *J Genet Psychol.*, 118(1st half):13-6, 1971.
2. ALMEIDA, J.C.; REIS, D.F. & MARTINS, R.R. - Interstitial deletion of (17) (p11.2). A microdeletion syndrome. Another example. *Ann Genet*, 32(3): 184-6, 1989.
3. 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). (letter). *Am J Med Genet.*, 56(3): 330-1, 1995.

4. APA (American Psychiatric Association) - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III**. 3rd edn. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1980.
5. APA (American Psychiatric Association) - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revised, DSM-III-R**. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1987.
6. ARRIETA, I.; LOBATO, M.N.; MARTINEZ, B. & CRIADO, B. - Parental origin of Robertsonian translocation (15q22q) and Prader-Willi syndrome associated with autism. (letter) **Psychiatr Genet.**, 4(1): 63-5, 1994.
7. BAKER, P.; PIVEN, J.; SCHWARTZ, S. & PATIL, S. - Brief report: duplication of chromosome 15q11-13 in two individuals with autistic disorder. **J Autism Dev Disor.**, 24(4): 529-35, 1994.
8. BARBER, J.C.; ELLIS, K.H.; BOWLES, L.V.; DELHANTY, J.D.; EDE, R.F.; MALE, B.M. & ECCLES, D.M. - Adenomatous Polyposis coli and a cytogenetic deletion of chromosome 5 resulting from a maternal intrachromosomal insertion. **J Med Genet.**, 31(4):312-6, 1994.
9. BARRA, F.; SKOKNIC, V.; ALLIENDE, A.; RAIMANN, E.; CORTES, F. & LACASSIE, Y. - Twins with autism and mental retardation associated with balanced (7;20) chromosomal translocation. **Rev Chil Pediatr.**, 57(6): 549-54, 1986.
10. BARTAK, L.; RUTTER, M. & COX, A. - A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder. I. The children. **Br J Psychiatry**, 126:127-45, 1975. apud LE COUTEUR, A. - Autism: current understanding and management. **Br J Hosp Med.**, 43(6):448-52, 1990.
11. BEIGUELMAN, B. - **Citogenética Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.
12. BIESELE, J.J.; SCHMID, W. & LAWLIS, M.G. - Mentally retarded schizoid twin girls with 47 chromosomes. **The Lancet**, 1:403-5, 1962.
13. BLACKMAN, J.A.; SELZER, S.C.; PATIL, S. & VAN DYKE, D.C. - Autistic disorders associated with an iso-dicentric Y chromosome. **Dev Med Child Neurol.**, 33(2):162-6, 1991.
14. BÖÖK, J.A.; NICHTERN, G. & GRUENBERG, F. - Cytogenetical investigations in childhood schizophrenia. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 39:309-23, 1963.
15. BRYSON, S.E.; CLARK, B.S. & SMITH, T.M. - First report of a Canadian epidemiological study of autistic syndromes. **J Child Psychol Psychiatr.**, 29:433-45, 1988. apud RUTTER, M.; TAYLOR, E. & HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd edn. Oxford: Blackwell, 1994.
16. 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(8):736-42, 1994.
17. BURD, L.; KERBESHIAN, J.; FISHER, W. & MARTSOLF, J.T. - A case of autism and mosaic of trisomy 8. (letter). **J Aut Dev Disord.**, 15(3):351-2, 1985.
18. BURD, L.; MARTSOLF, J.T.; KERBESHIAN, J. & JALAL, S.M. - Partial 6p trisomy associated with infantile autism. **Clin Genet.**, 33(5):356-9, 1988.
19. CRANDALL, B.F.; CARRELL, R.E. & SPARKES, R.S. - Chromosome findings in 700 children referred to a psychiatric clinic. **The J of Pediatrics**, 80(1):62-8, 1972.
20. FOLSTEIN, S.E. & RUTTER, M. - Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. **J Child Psychol Psychiatr.**, 18:297-321, 1977. apud SCHWARTZMANN, J.S. & ASSUMPÇÃO JR., F.B. (eds.) - **Autismo infantil**. São Paulo: Memnon, 1995.
21. FRYNS, J.P.; KLECZKOWSKA, A.; DE REYMAEKER, A.; HOEFNAGELS, M.; HEREMANS, G.; MARIEN, J. & VAN DEN BERGHE, H. - A genetic diagnostic survey in an institutionalized population of 173 severely mentally retarded patients. **Clin Genet.**, 30(4):315-23, 1986.
22. FRYNS, J.P. & KLECZKOWSKA, A. - Autism and ring chromosome 18 mosaicism. (letter). **Clin Genet.**, 42(1):55, 1992.
23. GHAZZIUDIN, M.; SHELDON, S.; TSAI, L.Y. & ALESSIN, N. - Abnormalities of chromosome 18 in a girl with mental retardation and autistic disorder. **J Intellect Disabil Res.**, 37(Pt 3):313-7, 1993.
24. GILLBERG, C.; WINNERGARD, I. & WAHLSTROM, J. - The sex chromosomes - one key to autism? An XXY case of infantile autism. **Appl Res Ment Retard.**, 5(3):353-60, 1984.
25. GILLBERG, C. & WAHLSTROM, J. - Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses: a population study of 66 cases. **Dev Med Child Neurol.**, 27:292-304, 1985.
26. GILLBERG, C.; STEFFENBURG, S.; WAHLSTROM, J.; GILLBERG, I.C.; SJOSTEDT, A.; MARTINSSON, T.; LIEDGREN, S.; OLOFSSON, O. - Autism associated with a marker chromosome. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 30(3):489-94, 1991.
27. GOLDEN, G. - Neurological functioning. In: COHEN, D. & DONELLAN, A. (eds.) - **Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders**. New York: John Wiley & Sons, pp. 133-47, 1987. apud LEWIS, M. (ed.) - **Tratado de Psiquiatria da Infância e Adolescência**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
28. GOLDSON, E. & HAGERMAN, R.J. - The fragile X syndrome. **Dev Med Child Neurol.**, 34:822-32, 1992.
29. HANSEN, A.; BRASK, B.H.; NIELSEN, J.; RASMUSSEN, K. & SILLESEN, I. - A case report of an autistic girl with an extra bisatellited marker chromosome. **J Autism Child Schizophr.**, 7(3):263-7, 1977.
30. HEBEBRAND, J.; MARTIN, M.; KORNER, J.; ROITZHEIM, B.; BRAGANÇA, K.; WERNER, W. & REMSCHMIDT, H. - Partial trisomy 16p in an adolescent with autistic disorder and Tourette's syndrome. **Am J Med Genet.**, 54(3):268-70, 1994.
31. HOSHINO, Y.; YASHIMA, Y.; TACHIBANA, R.; KANEKO, M.; WATANABE, M.; KUMASHIRO, H. - A case report of an autistic girl with an extra bisatellited marker chromosome. **J Autism Child Schizophr.**, 7(3):263-7, 1977.
32. ISCN - An international system for human cytogenetic nomenclature. **Birth Defects original Articles Series, XIV, 18**. apud RUTTER, M.; TAYLOR, E.; HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd edn. Oxford: Blackwell, 1994, 1978.
33. ISCN - An international system for human cytogenetic nomenclature: high resolution banding. **Birth Defects original Articles Series, XIV, 18**, 1981. apud RUTTER, M.; TAYLOR, E.; HERSOV, L. (eds.) - **Child and adolescent psychiatry - Modern Approaches**. 3rd edn. Oxford: Blackwell, 1994.
34. JACOBS, P.A. - Review: The role of chromosome abnormalities in reproductive failure. **Reproductive Nutrition Development (suppl.1): 63s-74s**, 1990. apud RUTTER, M.; TAYLOR, E.; HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd Edn. Oxford: Blackwell, 1994.
35. JAYAKAR, P.; CHUDLEY, A.E.; RAY, M.; EVANS, J.A.; PERLOV, J. & WAND, R. - Fra (2) (q13) and inv (9) (p11q12) in autism: causal relationship? **Am J Med Genet.**, 23(1-2):381-92, 1986.
36. 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(5): 932-8, 1991.
37. JUDD, L.L. & MANDELL, A.J. - Chromosome studies in early infantile autism. **Arch Gen Psychiatry**, 18(4):450-7, 1968.
38. KANNER, L. - Autistic disturbance of affective contact. **Nerv Child**, 2:217-50, 1943.
39. 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 Ment Defic Res.**, 34(Pt 2):205-10, 1990.

40. KLECKZOWSKA, A.; FRYNS, J.P.; DECOCK, P. & VAN DEN BERGHE, H. - Complex chromosomal rearrangement (CCR), moderate mental retardation and discrete dysmorphic syndrome. *Genet Couns.*, 4(4):321-4, 1993.
41. LAXOVA, R. - Fragile X syndrome". *Adv Pediatr.*, 41:305-42, 1994.
42. LI, S.Y.; CHEN, Y.C.; LAI, T.J.; HSU, C.Y. & WANG, Y.C. - Molecular and cytogenetic analyses of autism in Taiwan. *Hum Genet.*, 92(5):441-5, 1993.
43. LOPREIATO, J.O. & WULFSBERG, E.A. - A complex chromosome rearrangement in a boy with autism. *J Dev. Behav Pediatr.*, 13(4):281-3, 1992.
44. MALLIN, S.R. & WALKER, F.A. - Effects of the XYY karyotype in one of two brothers with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet.*, 3(6):490-4, 1972.
45. MARINER, R.; JACKSON, A.W. 3D; LEVITAS, A.; HAGERMAN, R.J.; BRADEN, M.; MCOBBOG, P.M.; SMITH, A.C. & BERRY, R. - Autism, mental retardation and chromosome abnormalities. *J. Autism Dev Disord*, 16(4):425-40, 1986.
46. MURAYAMA, K.; GREENWOOD, R.S.; RAO, K.W. & AYLSWORTH, A.S. - Neurological aspects of del (1q) syndrome. *Am J Med Genet.*, 40(4):488-92, 1991.
47. OMS (Organização Mundial de Saúde) - **CID-9: Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1975.
48. OMS (Organização Mundial de Saúde) - **CID-10: Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1994.
49. ORNITZ, E.M. - Biological homogeneity or heterogeneity. In: RUTTER, M.; SCHOPLER, E. (eds.) - **Autism: A Reappraisal of Concepts and Treatment**, pp.243-50, 1978. New York: Plenum Press. apud RUTTER, M.; TAYLOR, E. & HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd edn. Oxford: Blackwell, 1994.
50. PARIS CONFERENCE - Standardization in human cytogenetics. *Cytogenetics*, 11:317-62, 1972. apud RUTTER, M.; TAYLOR E. & HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd Edn. Oxford: Blackwell, 1994.
51. RAO, P.N.; KLINEPETER, K.; STEWART, W.; HAYMORTH; GRUBS, R. & PETTENATI, M.J. - 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(2):149-53, 1994.
52. RASMUSSEN, K.; NIELSEN, J.; SILLESEN, I.; BRASK, B.H. & SALDAÑA-GARCIA, P. - A bisatellited marker chromosome in a mentally retarded girl with infantile autism. *Hereditas*, 82(1):37-42, 1976.
53. 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 Psychiat*, 142:74-7, 1985. apud SCHWARTZMANN, J.S.; ASSUMPÇÃO JR., F.B. (eds.) - **Autismo infantil**. São Paulo: Memnon, 1995.
54. RUTTER, M. & LORD, C. Autism and Pervasive Disorders. In: RUTTER, M.; TAYLOR E. & HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd edn. Oxford: Blackwell, 1994.
55. SALADINO, C.F. - Cytogenetic studies in schizophrenic children. Hofstra University, M.A. Thesis, 1970. apud SIVA SANKAR, D.V. - Chromosome breakage in infantile autism. *Dev Med Child Neurol*, 12:572-5, 1966.
56. SALIBA, J.R. & GRIFFITHS, M. - Brief report: autism of the Asperger type associated with autosomal fragile site. *J Autism Dev Disord*, 20(4):569-74, 1990.
57. SCHOFIELD, B.; BABU, A.; PENCHASZADEH, V.; GRANT, A. & VINE, D. - Autism and 47, XX + inv dup (15) karyotype. *Am J Hum Genet*, 49(Suppl.):275(abstract 1521), 1991.
58. SESHADRI, K.; WALLERSTEIN, R. & BURACK, G. - 18q - chromosomal abnormalities in a phenotypically normal 2 ½ year old male with autism. *Dev Med Child Neurol*, 34(11):1005-9, 1992.
59. SIVA SANKAR, D.V. & SALADINO, C.F. - Chromosomes studies in childhood schizophrenia. *Schizophrenia*, 1:262, 1969. apud SIVA SANKAR, D.V. - Chromosome breakage in infantile autism. *Dev Med Child Neurol*, 12:572-5, 1970.
60. SIVA SANKAR, D.V. & SALADINO, C.F. - Chromosome breakage in infantile autism. *Dev Med Child Neurol*, 12:572-5, 1970.
61. SMALLEY, S.L.; ASARNOW, R.F. & SPENCE, M.A. - Autism and genetics: a decade of research. *Arch Gen Psychiatry*, 45(10):953-61, 1988.
62. SPERLING, K. - Frequency and origin of chromosomal abnormalities in man. In: OBE, B. (ed.) - **Mutation in man**, pp. 128-46, 1984. Berlin: Springer. apud RUTTER, M.; TAYLOR E. & HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd edn. Oxford: Blackwell, 1994.
63. STEFFENBURG, S.; GILLBERG, C.; HOLMGREN, L. - A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiat*, 30:405-16, 1986. apud SCHWARTZMANN, J.S.; ASSUMPÇÃO JR, F.B. (eds.) - **Autismo infantil**. São Paulo, Memnon, 1995.
64. SUTHERLAND, G.R. - Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*, 197:265-6, 1977. apud RUTTER, M.; TAYLOR E. & HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd edn. Oxford: Blackwell, 1994.
65. TSAI, L.Y. - Pre-, peri-, and neonatal factors in autism. In: SCHOPLER, E. & MESIBOV, G.B. (eds.) - **Neurobiological issues in autism**. New York: Plenum Press, 1987. apud LEWIS, M. (ed.) - **Tratado de psiquiatria da infância e adolescência**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995.
66. TURK, J. - The fragile X syndrome - On the way to a behaviour phenotype. *Br J Psychiat*, 160: 24-35, 1992.
67. VOSTANIS, P.; HARRINGTON, R.; PRENDERGAST, M. & FARNDON, P. - Case report of autism with interstitial deletion of chromosome 17 (p11.2p11.2) and monosomy of chromosome 5 (5 pter -> 5p15.3). *Psychiatr Genet*, 4(2):109-11.
68. WAHLSTRÖM, J.; STEFFENBURG, S.; HELLGREN, L. & GILLBERG, C. - Chromosome findings in twins with early onset autistic disorders. *Am J Med Genet*, 32(1):19-21, 1989.
69. WENGER, S.L.; STEELE, M.W. & BECKER, D.J. - Clinical consequence of deletion 1p35. *J Med Genet.*, 25(4):263, 1988.
70. WENGER, S.L.; STEELE, M.W. & BECKER, D.J. - Erratum. *J Med Genet*, 29(2):141, 1992.
71. WILSON, G.N. & AL SAADI, A.A. - Obesity and abnormal behaviour associated with interstitial deletion of chromosome 18 (q12.2q21.1). *J Med Genet*, 26(1):62-3, 1989.
72. WING, L. - Language, social, and cognitive impairments in autism and severe mental retardation. *J Autism Dev Disord*, 11:31-44, 1981. apud RUTTER, M.; TAYLOR E. & HERSOV, L. (eds.) - **Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches**. 3rd edn. Oxford: Blackwell, 1994.
73. WOLRAICH, M.; BZESTEK, B.; NEU, R.L.; GARDNER, I. - Lack of chromosome aberrations in autism. *N Engl J Med*, 283(22):1231, 1970.

Endereço para correspondência:

Instituto de Psiquiatria - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
R. Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n
Caixa Postal 8091 - CEP 05403-010
Cerqueira César - São Paulo - Capital.