

Transtornos invasivos do desenvolvimento não-autísticos: síndrome de Rett, transtorno desintegrativo da infância e transtornos invasivos do desenvolvimento sem outra especificação

Non-autistic pervasive developmental disorders: Rett syndrome, disintegrative disorder and pervasive developmental disorder not otherwise specified

**Marcos T Mercadante,¹ Rutger J Van der Gaag,²
Jose S Schwartzman¹**

Resumo

A categoria "transtorno invasivos do desenvolvimento" inclui o autismo, a síndrome de Asperger, a síndrome de Rett, o transtorno desintegrativo da infância e uma categoria residual denominada transtornos invasivos do desenvolvimento sem outra especificação. Nesta revisão, a síndrome de Rett e o transtorno desintegrativo da infância, que são categorias bem definidas, serão discutidas, assim como as categorias não tão bem definidas que foram incluídas no grupo transtornos invasivos do desenvolvimento sem outra especificação. Diferentes propostas de categorização têm sido feitas, algumas baseadas em abordagem fenomenológica descritiva, outras baseadas em outras perspectivas teóricas, tais como a neuropsicologia. As propostas atuais são apresentadas e discutidas, seguidas por avaliações críticas sobre as vantagens e desvantagens desses conceitos.

Descritores: Psiquiatria infantil; Transtornos invasivos do desenvolvimento infantil; Síndrome de Rett; Transtorno desintegrativo da infância; Diagnóstico clínico

Abstract

The category "Pervasive Developmental Disorders" includes autistic disorder, Asperger's syndrome, Rett's syndrome, childhood disintegrative disorder, and a residual category, named pervasive developmental disorder not otherwise specified. In this review, Rett's syndrome and childhood disintegrative disorder, which are well-defined categories, will be discussed, as well as the not well defined categories that have been included in the Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified group. Different proposals of categorization have been created, some of which based on descriptive phenomenological approach, and others based upon other theoretical perspectives, such as neuropsychology. Current proposals are presented and discussed, followed by critical appraisals on the clinical advantages and disadvantages of these concepts.

Keywords: Child psychiatry; Children development disorders, pervasive; Rett syndrome, Childhood disintegrative disorder; Diagnosis, clinical

¹ Programa de Distúrbios do Desenvolvimento, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo (SP), Brasil

² Centro Acadêmico de Psiquiatria Infantil e da Adolescência, Centro Médico Universitário St. Radboud Nijmegen, Nijmegen, Holanda

Financiamento: Os autores agradecem ao MackPesquisa pelo suporte aos projetos de pesquisa do Dr. Mercadante e Dr. Schwartzman
Conflito de interesses: Inexistente

Correspondência

Marcos T. Mercadante
R. da Consolação, 896 - 6º andar, sala 62
CEP 01302-907 São Paulo, SP, Brasil

Introdução

Definição de transtorno invasivo do desenvolvimento

O conceito atual de transtorno invasivo do desenvolvimento (TID) surgiu no final dos anos 60, derivado especialmente dos trabalhos de M. Rutter, I. Kolvin e D. Cohen. A mudança do título *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* para *Journal of Autism and Development Disorders* ao final dos anos 70, bem como a publicação do DSM-III, poderiam ser considerados marcos fundamentais desse conceito.

Após relatos de casos esporádicos, tais como o do menino selvagem de Aveyron, o termo psicose infantil foi introduzido no começo do século XX, quando Heller descreveu uma apresentação clínica que se conhece atualmente como transtorno desintegrativo. Apesar disso, a categoria, como um todo, somente ganhou relevância nos anos 50, com a descrição do autismo por Leo Kanner. Até a CID-9, o autismo e a psicose desintegrativa eram classificados como psicose infantil. A recente nosografia baseada na fenomenologia descritiva começou a ser aplicada a partir do DSM-III e CID-10.

O fenótipo proposto para o TID inclui manifestações em três domínios: social, da comunicação e do comportamento. A interação social está qualitativamente prejudicada, bem como as habilidades de comunicação. O padrão de comportamento e os interesses são limitados, tendendo a ser repetitivos e estereotipados.

Atualmente, os pesquisadores estão tentando olhar além do simples comportamento observável, por meio da busca de endofenótipos, i.e. fenótipos internos constituídos por medidas bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatômicas e neuropsicológicas.¹ No campo da pesquisa do TID, alguns endofenótipos têm sido estudados, tais como os modelos da Teoria da Mente, o desempenho de coerência central, a função executiva, as estratégias de varredura visual, entre outros. Esses endofenótipos podem ser mais facilmente relacionados aos neurocircuitos e a suas funções. Além disso, eles têm permitido estudos de genes candidatos.

É verdade que o progresso na área tem se apoiado principalmente no desenvolvimento da neurociência; no entanto, a proposta de novos modelos de compreensão, tais como o conceito de transtornos do espectro do autismo (TEA), foi também extremamente importante. Para entender melhor o TEA, seria importante termos melhores definições de todas as categorias de TID. Hoje em dia, os protótipos de TID, transtorno autista (TA) e síndrome de Asperger são bem conhecidos e duas categorias que não se assemelham ao autismo, a síndrome de Rett e o transtorno desintegrativo, também estão bem caracterizadas. A categoria residual é denominada TID-SOE (transtorno invasivo de desenvolvimento - sem outra especificação) e não possui critérios específicos. A classificação de crianças que não se encaixam em nenhum outro TID deve ser colocada nesta condição.² Neste artigo, discutimos as duas categorias não-autistas e apresentamos as várias categorias nosográficas que têm sido propostas para subdividir o TID-SOE.

Categorias nosográficas

1. Síndrome de Rett

Esse transtorno foi identificado em 1966 por Andréas Rett,³ mas somente após o trabalho de Hagberg et al.⁴ tornou-se mais conhecido. Nesse mesmo trabalho foi proposto o epônimo síndrome de Rett (SR). A descrição original de Rett enfatizava a deterioração neuromotora, predominância em mulheres, sinais e sintomas particulares, a presença de hiperamonemia,

tendo sido denominada "Atrofia Cerebral Associada à Hiperamonemia".

Sabe-se, hoje em dia, que a hiperamonemia não é um achado necessário nem usual. A prevalência estimada de SR varia entre 1:10.000 e 1:15.000 em meninas.⁴ O diagnóstico clínico baseia-se nos critérios propostos pelo *Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group*⁵ ou pelos que foram definidos pelo DSM-IV-R.

1) Condição clínica

A SR pode ser dividida em quatro etapas. A primeira etapa, denominada *estagnação precoce*, começa entre os 6 e os 18 meses e caracteriza-se pela estagnação do desenvolvimento, desaceleração do crescimento do perímetro cefálico e tendência ao isolamento social. Esse estágio dura alguns meses. A segunda etapa, denominada *rapidamente destrutiva*, começa entre o primeiro e o terceiro ano de vida e dura de semanas a meses. Nessa fase, uma clara regressão psicomotora é observada, da mesma forma como choro imotivado, irritabilidade, perda da fala adquirida, comportamento autista e movimentos estereotipados das mãos, com a perda de sua função práxica. Irregularidades respiratórias (apnéia durante período de vigília e episódios de hiperventilação, entre outras) e epilepsia podem estar presentes. A etapa subsequente, denominada *pseudo-estacionária*, ocorre entre os dois e dez anos de idade e caracteriza-se por uma certa melhora em alguns dos sinais e sintomas, particularmente no que diz respeito ao contato social. Do ponto de vista motor, ataxia e apraxia, espasticidade, escoliose e bruxismo estão presentes. Episódios de perda de fôlego, aerofagia, expulsão forçada de ar e saliva ocorrem muito freqüentemente. A quarta etapa, a da *deterioração motora tardia*, começa ao redor dos dez anos e se caracteriza por uma lenta progressão de prejuízos motores, pela ocorrência de escoliose e desvio cognitivo grave. Coreo-ateose, distonia e distúrbios dos neurônios motores periféricos podem ocorrer. Meninas capazes de caminhar independentemente apresentarão piora das dificuldades de marcha e geralmente necessitarão de uma cadeira de rodas.⁶

Ainda que os critérios diagnósticos aceitos hoje em dia sugiram que as crianças com SR apresentam um desenvolvimento normal durante os primeiros anos de vida, evidências atuais sugerem que existem sinais sutis de alguma anormalidade já em uma idade bem precoce, incluindo retardo motor discreto, presença de hipotonia muscular e outras alterações motoras.

Prejuízos graves da fala são a regra. De fato, a maioria dessas crianças não falam; ainda que algumas delas adquiram alguma fala, perdem essa habilidade na fase de regressão. Poucas meninas são capazes de falar, de forma que essa forma de SR foi denominada *SR com fala preservada*.⁷

A ocorrência de epilepsia é freqüente e pode se apresentar sob vários tipos de convulsão, que podem ser bem resistentes à medicação. O eletroencefalograma apresenta registros normais nas fases iniciais da enfermidade, mas se torna mais lentificado à medida que a condição progride. Podem aparecer ondas agudas nas regiões centro-parietais. Mais adiante, na fase 3, descargas em espícula-onda podem ocorrer e são mais facilmente observáveis no registro durante o sono. Na etapa 4, pode haver uma melhora no eletroencefalograma, com uma redução dos elementos epiletiformes.

A sobrevida na SR pode ser reduzida e a morte ocorre, em geral, como resultado de causas infecciosas e complicações respiratórias, possivelmente relacionadas à escoliose grave ou durante o sono (morte súbita).

2) Genética

A maioria dos casos de SR é isolada e esporádica, com rara ocorrência na família. No passado, o transtorno era considerado como uma doença dominante ligada ao cromossomo X, letal para os homens, sendo exclusivamente observada entre mulheres. Mais recentemente, poucos casos entre homens foram relatados, ainda que com sinais atípicos e parciais da síndrome.⁷

Em 1998,⁸ foi descrito um caso de um menino com dois anos e nove meses que tinha um fenótipo típico de SR e um cariótipo XXY. Essa associação de SR com a síndrome de Klinefelter tem uma ocorrência de provavelmente um a cada 10/15 milhões de nascimentos. Esse menino, como se confirmou afinal,⁹ apresentou uma das possíveis mutações encontradas no gene da SR.

Em 1999,¹⁰ as mutações do gene *MECP2* foram descritas em pacientes com SR. Estudos mais recentes indicam que cerca de 75% a 80% dos pacientes com a forma clássica de SR contêm mutações nesse gene.⁷ O gene codifica a proteína *MECP2*, que opera como um repressor global da transcrição. Essa proteína atua em diferentes sites e as diferentes mutações já identificadas poderiam ser responsáveis pelos vários padrões fenotípicos que têm sido observados.

Sabemos, hoje, que os homens podem ser afetados por essa condição em algumas circunstâncias: meninos que possuem comorbidade com a síndrome de Klinefelter,⁹ meninos que apresentam uma grave encefalopatia e em irmãos de meninas afetadas que nasceram com prejuízos neurológicos graves, tendo geralmente morte precoce.⁷

3) Patologia

Mesmo com a identificação do o gene, os mecanismos envolvidos na SR ainda são desconhecidos. Reduções significativas no lobo frontal, no núcleo caudato e no mesencéfalo têm sido descritas e há algumas evidências de que poderia haver uma deficiência pós-natal no desenvolvimento sináptico.¹¹

4) Modelo animal

Já existe um modelo animal da SR, um camundongo transgênico com uma mutação truncada no gene *MECP2*.¹² Esses animais não apresentam nenhuma anormalidade até a sexta semana, quando eles passam a apresentar resposta alterada ao teste da suspensão pela cauda. Depois de oito meses, algumas alterações na pele aparecem, assim como manifestações convulsivas. Um aumento da acetilação de histonas foi observado nesses animais, um fato que compromete a arquitetura da cromatina em certas regiões cerebrais, especialmente no córtex e no cerebelo.

2. Transtorno desintegrativo da infância

O transtorno desintegrativo da infância (TDI) possui um histórico mais longo do que o autismo. Foi inicialmente descrito por Heller, em 1908. Heller relatou seis casos de crianças jovens que, após um desenvolvimento aparentemente normal nos primeiros três a quatro anos de vida, apresentaram uma perda muito grave das habilidades sociais e comunicativas. Heller denominou a condição "*dementia infantilis*". Essa definição é insatisfatória: primeiro, porque a condição não é comparável à demência, no sentido de que as características de perda de memória e de habilidades executivas não são proeminentes; e, em segundo lugar, porque nenhuma causa orgânica da trajetória do prejuízo pode ser encontrada.¹³

No DSM-III, a síndrome de Heller foi, pela primeira vez, introduzida em um sistema de classificação psiquiátrica. Foi

incluída sob a categoria abrangente de TID, pois a perda das habilidades sociais e comunicativas era muito proeminente.¹⁴ No entanto, o TDI não é caracterizado em seu curso pela deterioração continuada nem por nenhum progresso. Em outras palavras, após a regressão dramática no início, chega-se a um *status quo*, mas um tremendo impacto no desenvolvimento pode ser observado durante toda a vida.

O TDI é uma condição extremamente rara. Fombonne revisou 32 pesquisas epidemiológicas sobre autismo e TDI.¹⁵ O TDI foi mencionado somente em quatro estudos. A prevalência da estimativa total nesses estudos foi de 1,7 por 100.000 (Intervalo de Confiança 95%: 0,6-3,8 por 100.000). Os diagnósticos diferenciais incluem os transtornos metabólicos (e.g. mucopolissacaridose San Filippo) e condições neurológicas (e.g. encefalite por vírus lento¹⁶ ou epilepsia), ainda que, no último caso, a linguagem seja muito mais afetada do que nos relatos de casos de TDI. Deve também ser diferenciado do autismo em que se observa um desenvolvimento próximo do normal nos primeiros um ou dois anos em até 30% de todos os casos.¹⁷

A etiologia ainda é desconhecida. Portanto, é possível que o TDI esteja fadado a desaparecer como categoria quando os instrumentos diagnósticos tornarem possível determinar as causas genéticas, metabólicas ou infecciosas envolvidas nesses casos ainda inexplicados. Um relato de caso aponta para um possível vínculo genético com o autismo em um caso em que o autismo e o TDI ocorreram em dois meio-irmãos.¹⁸

Não existe tratamento para TDI. Como as complicações neurológicas, especialmente a epilepsia, são comuns e essas crianças funcionam no nível de grave a profundo retardo mental, é necessário uma abordagem multidisciplinar. Os pais necessitarão de psicoeducação focada nessa condição. Na maioria das vezes, quando os pais de crianças com TDI aderem a associações de pais de crianças com autismo ficam extremamente desapontados, pois o progresso visto em outras crianças com transtornos do espectro do autismo não ocorre com seu filho.

Sabe-se pouco sobre o desfecho. O maior estudo de acompanhamento foi realizado por Mouridsen,¹⁹ em 39 casos pareados com controles autistas em um período de mais de 22 anos. Verificou-se que os indivíduos com TDI possuíam um funcionamento global pior, estavam mais ausentes e tiveram uma grande incidência de epilepsia como comorbidade. Isso confirma a noção de que o desfecho no TDI é pior do que nos transtornos do espectro autista em geral.

3. Transtornos invasivos do desenvolvimento sem outra especificação (TID-SOE)

1) Definição de TID-SOE

O TID-SOE é uma categoria diagnóstica de exclusão e não possui regras especificadas para sua aplicação. Alguém pode ser classificado como portador de TID-SOE se preencher critérios no domínio social e mais um dos dois outros domínios (comunicação ou comportamento). Além disso, é possível considerar a condição mesmo se a pessoa possuir menos do que seis sintomas no total (o mínimo requerido para o diagnóstico do autismo), ou idade de início maior do que 36 meses.

Se o acordo entre os clínicos é alto para os diagnósticos de autismo, o mesmo não é verdadeiro no caso do TID-SOE.²⁰ Ainda que os estudos epidemiológicos tenham sugerido que o TID-SOE seja duas vezes mais comum do que o TA, essa categoria continua a estar subinvestigada. Hoje em dia, diferentes

categorizações têm sido propostas, algumas baseadas no enfoque fenomenológico descritivo, outras baseadas em outras perspectivas teóricas, tais como a neuropsicologia.

2) Subcategorias propostas

a) Propostas de categorias baseadas em descrição clínica

i) Transtorno de desenvolvimento múltiplo e complexo

Em paralelo ao autismo clássico, quadros clínicos relacionados de transtornos de desenvolvimento têm sido descritos sob vários nomes, começando nos anos 40 do século passado.²¹ Mesmo antes do estudo introdutório de Camberwell, estava claro que nem todas as crianças e adolescentes eram arredias em seus contatos sociais. Foram descritos clinicamente indivíduos especialmente passivos e arredios em seu engajamento social. Esses indivíduos foram descritos com rótulos nosológicos como síndrome de Asperger ou distúrbios esquizóides da infância, dirigidos aos insistentemente solitários. Por outro lado, foram descritos casos de crianças que apresentam dificuldades sociais resultantes de um superenvolvimento unilateral. Essas alterações de desenvolvimento receberam nomes como casos *borderline* da infância,²²⁻²³ psicose simbiótica²⁴ e crianças esquizotípicas.²⁵ Essas condições (caracterizadas por sensibilidade social prejudicada remanescente dos transtornos do espectro do autismo em combinação com graves problemas na regulação dos afetos, especialmente ansiedade e raiva e os déficits cognitivos na regulação da imagens e dos pensamentos) emergiram como um grupo independente na análise de agrupamento,²⁶ em uma grande série de casos bem documentados, examinados na unidade de desenvolvimento da *Yale Child Study Center* por Gesell e Provence durante mais de 20 anos. O fato de ter sido encontrado esse grupo diferenciado levou Cohen et al. a proporem os transtornos de desenvolvimento *multiplex* como uma categoria distinta dentro do DSM-IV, junto com o transtorno autístico e a síndrome de Asperger.²⁷ O propósito não teve êxito no sentido de que o *multiplex* (mais tarde transtorno de desenvolvimento múltiplo e complexo - TDMC) não atingiu o limiar para a inclusão no DSM-IV. Entretanto, nos últimos 20 anos, muitos estudos deram suporte para a validade de face e externa²⁸⁻³¹ dessa categoria que é amplamente reconhecida na prática clínica.³² As distorções cognitivas nomeadas na definição podem, examinando-se mais de perto, refletir déficits comunicativos mais do que características psicóticas em crianças jovens.³³

As características clínicas do TDMC incluem:

- Sensibilidade social prejudicada
 - Elas são unilaterais e pegajosas nos contatos com adultos e crianças;
 - São exclusivistas em seus relacionamentos e somente o aceitam à sua maneira;
 - Esses indivíduos possuem dificuldades em sintonizar de forma empática com as necessidades dos demais.
- Regulação prejudicada dos afetos
 - A raiva transforma-se rapidamente em fúria;
 - A ansiedade se transforma facilmente em pânico.
- Distorções cognitivas: transtorno do raciocínio
 - Esses indivíduos ficam facilmente confusos;
 - Deixam-se levar pelas suas vívidas fantasias de grandiosidade;
 - Podem confundir fantasia e realidade;
 - Tendem a ter uma lógica idiossincrática.

Muitas dessas crianças são diagnosticadas equivocadamente como crianças com problemas de conduta ou Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) combinado com

ansiedade. De fato, quase a metade das crianças com TDMC apresentam comportamento hiperativo e, às vezes, graves características externalizadas e internalizadas.²⁹

Somando-se ao TDAH grave, transtornos disruptivos e transtornos de ansiedade combinados como descrito acima, os diagnósticos diferenciais incluem a condição muito rara da esquizofrenia infantil. Ao procurar crianças com esquizofrenia infantil, a equipe do *National Institute for Mental Health* (NIMH) encontrou que a maioria das crianças que foram encaminhadas não era psicótica, mas apresentava problemas de desenvolvimento e foi descrita como tendo Prejuízo Multidimensional (PM).³⁴ PM e TDMC são praticamente idênticos quando se examina mais de perto os critérios.³⁵ Outra área de confusão é a categoria de transtorno bipolar na infância que se tornou bem aceita recentemente.³⁶ A confusão aqui é que os episódios maníacos nessas crianças são descritos como curtos e caracterizados em termos de irritabilidade e deixar-se levar por fantasias, ao passo que não fica claro se essas crianças desenvolverão transtorno bipolar na adolescência e na idade adulta.

- Questões sobre o tratamento

Fazer com que uma condição clínica confusa se encaixe em uma condição de desenvolvimento é útil em muitos casos em que a escola e os pais estão se culpando mutuamente pelo mau comportamento dessas crianças. A abordagem de tratamento deve ser multidisciplinar. É de grande importância que a criança, os pais e todos os envolvidos recebam psicoeducação. Os indivíduos com TDMC respondem favoravelmente aos programas educativos estruturados utilizados nos indivíduos com TEA. Um ambiente escolar e cuidados de apoio bem estruturados são importantes. Se essas abordagens educacionais não conseguem reduzir suficientemente a ansiedade e os acessos de agressividade, pode-se considerar o uso de alguma medicação em conjunto com terapia cognitivo-comportamental. Não há ensaios clínicos, mas na prática, como com TEA, podem ser benéficas baixas doses de neurolépticos atípicos, ocasionalmente em combinação com um ISRS (inibidores seletivos de recaptção de serotonina).

- Prognóstico

O TDMC é altamente persistente. Mais de 60% dos pacientes apresentam um quadro clínico estável na adolescência,²¹ ainda que as alterações bruscas de humor sejam menos proeminentes e os déficits sociais fiquem mais em primeiro plano. Na idade adulta, pode ocorrer uma alteração em direção a transtornos do espectro da psicose e da esquizofrenia em até 17% dos casos, o que faz com que a detecção precoce e o tratamento adequado sejam importantes para prevenir esses episódios por meio do monitoramento cuidadoso do processo.²⁹

ii) Transtorno de evitação patológica às demandas

Newson, depois de trabalhar por 25 anos no *Early Years Diagnostic Centre* da Universidade de Nottingham, propôs uma nova categoria nosográfica denominada evitação patológica à demanda (EPD). O grupo compreende crianças que foram encaminhadas como TA atípico. Essas crianças tinham capacidades imaginativas e, às vezes, eram extraordinariamente sociáveis; no entanto, outras apresentaram prejuízo, ainda que suas habilidades comunicativas estivessem menos prejudicadas que na síndrome de Asperger. Após ter estudado 150 casos, a autora encontrou que a característica mais proeminente era uma evitação obsessiva das demandas diárias. Como essas crianças tinham algum grau de sociabilidade, uma grande habilidade em manipulação social, o cuidado dos pais tornava-se extremamente difícil.³⁷

Essas crianças são usualmente passivas durante o primeiro ano de vida. Ao redor do quarto ano, quase todas elas apresentam evitação de exigência, assim como habilidades manipulativas. Essas características usualmente persistem até a idade adulta, ainda que os comportamentos socialmente manipulativos tendam a se tornar mais leves do que antes. A maioria não possui o sentido de orgulho, vergonha, responsabilidade ou identidade e, freqüentemente, agridem os demais. Quase todas possuem atraso na fala e continuam a apresentar anormalidades durante a vida, sendo o conteúdo da fala superficial ou bizarro. A labilidade do humor é freqüente, assim como o comportamento impulsivo.

O comportamento obsessivo está relacionado à evitação, da mesma forma como à representação de papéis, o que dá a impressão de uma certa sociabilidade. Essas crianças possuem a representação simbólica geral e a maioria é muito ligada à representação de papéis, freqüentemente perdendo o sentido de realidade. É interessante que essas características continuam na idade adulta.

Não existem, hoje, hipóteses vindas da neuroimagem, genética ou neurobiologia para EPD. As crianças com esse transtorno não respondem bem às intervenções propostas para TA. As diretrizes educacionais e sobre como lidar com o transtorno podem ser acessadas em <http://www.pdacontact.org.uk/frames/index.html>.

iii) Transtorno de prejuízo multidimensional (TPM)

Este subgrupo, ao contrário do outro, é considerado como mais próximo dos transtornos psicóticos. Essas crianças apresentam dificuldades em diferenciar a fantasia da realidade, incluindo distúrbios de percepção, labilidade emocional, inabilidade em relacionamentos sociais, déficits no processamento de informações, sem distúrbios de pensamento formal. Ainda que as descrições dessas crianças tenham incluído algumas características clínicas observadas no TEA, seus prejuízos sociais são mais leves do que no TA e o comportamento não é tão rígido e estereotipado como o apresentado por crianças com TEA. Como um todo, tem sido considerado que o TPM poderia ser uma variante de esquizofrenia com início muito precoce e não de TID.³⁴

iv) Transtorno esquizóide infantil

Antes da introdução da síndrome de Asperger na literatura clínica em inglês por Lorna Wing, vários estudos que descreviam essas características foram conduzidos sob o nome de estudos sobre crianças esquizóides. Elas eram descritas como solitárias, fantasiosas, apresentando interesses especiais e atrasos de desenvolvimento específicos, especialmente das habilidades relacionadas à linguagem. Não foi observado prejuízo cognitivo e as comorbidades costumavam ser freqüentes.³⁸

Esses casos foram progressivamente considerados como tendo a síndrome de Asperger, talvez um subgrupo com alguns desfechos comuns, como uma maior incidência de conduta anti-social e menores vantagens sociais.³⁹

Por outro lado, dados recentes com adultos sugerem que é possível diferenciar o transtorno de personalidade esquizóide da síndrome de Asperger.⁴⁰ Hoje em dia, a marca distintiva do transtorno de personalidade esquizóide é o desinteresse pela interação social e os critérios operacionalizados exigem a presença de quatro entre sete sintomas listados. Ainda que os estudos com adultos com transtorno de personalidade esquizóide tenham sugerido um início do quadro já na infância, há falta de elementos dirigidos a esse quesito, provavelmente devido aos manuais de classificação de doenças que

“desencorajam” o diagnóstico de personalidade em crianças.⁴¹

v) Transtornos de vinculação

Essa categoria está no ponto de confluência entre duas abordagens distintas, uma clínico-descritivo e outra teórica. A partir dos trabalhos com orientação psicodinâmica de Spitz e Bowlby, um grupo de crianças foi identificado por responder inapropriadamente aos cuidadores. Uma variedade de fenótipos pode ser observado e, por definição, esses comportamentos estão relacionados a um histórico de grande abandono, falta de respostas contingentes e pouca ou nenhuma atenção, interação e afeto. Atualmente, os critérios operacionalizados mostram que dois subtipos são propostos, inibido e desinibido.⁴² A criança inibida não inicia ou responde a interações sociais, ao passo que a desinibida o faz de uma forma difusa e indiscriminada, mostrando uma excessiva familiaridade com estranhos.

Essa categoria está fora do capítulo sobre TID da CID-10, com base na falta de disfunção global e de uma estreita relação com privações ambientais. No entanto, as fronteiras dessas condições não estão claramente definidas e pode-se assumir que o comprometimento por longo período na vida afetiva poderia ser o resultado da privação materna⁴³ e poderia ter um efeito prejudicial global de longa duração para as habilidades sociais e comunicativas, e no funcionamento adequado do sistema límbico.

b) Classificações baseadas em outras abordagens

i) Transtornos de aprendizado não-verbal

Essa terminologia foi proposta para descrever um grupo de pacientes com disfunções nas capacidades não-verbais em combinação com contato visual pobre, comunicação gestual, expressão facial e prosódia prejudicadas.⁴⁴ De fato, essa é uma proposta baseada principalmente nos perfis neuropsicológicos, em que deve se observar uma discrepância entre QI verbal e QI de desempenho.

Os déficits na interação social não parecem depender dos problemas associados à linguagem, que usualmente parece funcionar de forma normal. Comportamentos ritualísticos são comuns, bem como dificuldades em matemática, comprometimentos visuo-motores, QI não-verbal reduzido, sinais motores neurológicos no hemi-corpo esquerdo e hemi-negligência do espaço à esquerda.⁴⁵

Os primeiros relatos consideravam-no como um transtorno de desenvolvimento da linguagem. No entanto, a partir da descrição dos prejuízos envolvidos, tornou-se evidente que o quadro é, em muitos aspectos, muito similar ao do TID, especialmente à síndrome de Asperger. A diferença poderia ser meramente na ênfase posta nos problemas comunicativos gerais ou nos distúrbios de interação social. Segundo Rourke,⁴⁵ o transtorno que ele estudou poderia ser caracterizado, por um lado, pelas habilidades presentes nele e, por outro, pelos prejuízos observados.

Com relação às habilidades preservadas, Rourke enfatiza as seguintes do ponto de vista neuropsicológico:

- **Habilidades primárias: atividade motor** (as habilidades motoras repetitivas simples parecem estar intactas); **percepção auditiva** (parece haver um déficit nessa habilidade no começo, mas com a evolução ela se desenvolve muito bem); **material memorizado** (as tarefas repetitivas, principalmente as que dependem da avaliação auditiva, estão muito bem desenvolvidas. As atividades motoras repetitivas, incluindo certos aspectos da linguagem, e outras atividades, tais como a escrita, podem estar presentes em um grau acima da média);
- **Habilidades secundárias: atenção** (o uso da aten-

ção nas atividades que envolvem material verbal simples e repetitivo - especialmente quando fornecidos pela modalidade auditiva - parecem bem desenvolvidas);

- **Habilidades terciárias: memória** (o material verbal é facilmente memorizado, de forma que essa habilidade se desenvolve bem);

- **Habilidades verbais: fala e linguagem** (as habilidades lingüísticas parecem estar atrasadas em etapas precoces, mas desenvolvem-se rápido, a ponto de que a memória mnemônica, a segmentação de palavras, a repetição e as habilidades de memória levam a um vocabulário bem vasto e à possibilidade de fazer associações verbais com bastante sentido. Todas essas características tendem a se tornar mais evidentes com o passar do tempo); **habilidades acadêmicas** (podem estar presentes dificuldades nas etapas precoces do aprendizado devido aos déficits visuomotores, mas a prática leva a um desempenho de leitura e de escrita adequados).

Os prejuízos neuropsicológicos apresentados por esses pacientes são:

- **Déficits primários: percepção tátil** (déficits na percepção bilateral, com alguma prevalência no lado esquerdo, são usualmente evidentes, mas tendem a diminuir com o tempo); **percepção visual** (prejuízos na discriminação e reconhecimento dos detalhes e na orientação espacial estão geralmente presentes; tendem a se tornar mais evidentes com o passar dos anos); **atividade motora complexa** (observa-se, em geral, deficiência na coordenação motora, geralmente prevalecendo no lado esquerdo. Com exceção da escrita, este comprometimento tende a piorar com a idade); **material novo** (dificuldades com as modificações na configuração dos estímulos são a regra).

- **Déficits secundários: atenção** (a atenção aos estímulos táteis e visuais é deficiente; a atenção persistente é mais eficiente quando se trata de estímulos simples e repetitivos e menos eficiente em termos de estímulos não-verbais, novos e complexos); **comportamento exploratório** (há uma inclinação a não explorar fisicamente o ambiente; o comportamento sedentário e as restrições ao funcionamento físico agravam-se com o decorrer dos anos).

- **Déficits terciários: memória** (pobre para eventos táteis e visuais; a memória de material não-verbal não é boa); **construção de conceitos, solução de problemas, desenvolvimento de estratégias, teste de hipóteses** (importantes déficits estão geralmente presentes nesses domínios); **déficits verbais** (déficits discretos podem ser observados na praxia oro-motora, na prosódia e em outros aspectos da linguagem).

Devido aos prejuízos listados acima, é comum encontrar fracassos nas habilidades de aprendizado acadêmico e nas funções sociais e adaptativas. Especulou-se que o quadro de comprometimento não-verbal poderia derivar do comprometimento do hemisfério cerebral direito, como consequência de uma possível destruição/disfunção da substância branca envolvida nos processos de integração de modalidades diversas de estímulos.⁴⁶

É importante dizer que essa hipótese baseia-se em formulações teóricas que ainda não foram comprovadas. O diagnóstico baseia-se na identificação de sinais e sintomas definidos como característicos. Em uma tentativa de facilitar o diagnóstico, Goldstein criou um questionário específico, o *Children's Nonverbal Learning Disabilities Scale*.⁴⁷ Por outro lado, como uma síndrome semântico-pragmática, pode-se discutir se os prejuízos de aprendizado não-verbal devem ser vistos como

uma condição independente, ou se eles representam meramente um meio de destacar uma das características presentes nos quadros de TID.

ii) Síndrome semântico-pragmática

O termo síndrome semântico-pragmática (SSP) foi inicialmente introduzido por Rapin e Allen para se referir a uma das seis condições que os autores categorizaram e denominaram *uma classificação médica* de transtornos de desenvolvimento de linguagem: agnosia auditiva verbal, transtorno do déficit semântico-pragmático, dispraxia verbal, transtorno fonológico-sintático e déficit lexical-sintático. Essas categorias foram constituídas pela identificação das alterações mais evidentes na linguagem expressiva, na interação social e na compreensão verbal.⁴⁸

Crianças com esse transtorno apresentam prejuízos de linguagem em grande escala e, geralmente, também um atraso inicial no aprendizado da linguagem e déficits nas características da linguagem receptiva, seguidos por adequado aprendizado da fala. Esse aprendizado inclui o uso de sentenças mais complexas, com dificuldades semânticas e pragmáticas que se tornam mais freqüentes à medida que aumenta sua eficiência verbal. Esse diagnóstico deve ser aplicado quando a criança não preenche os critérios para o diagnóstico de autismo.⁴⁹

Bishop e Rosenbloom alteraram o termo para síndrome semântico-pragmática (SSP) e sugeriram que esse quadro clínico era meramente uma associação acidental de comportamentos que se escondiam sob o TEA por um lado e por outro, sob a normalidade.⁵⁰ Mesmo que eles admitissem que a maioria das crianças com esse diagnóstico não seria identificadas como autistas, compreenderam que algumas delas apresentavam anormalidades significativas com relação à interação social. Já naquele período, eles notaram que pacientes com a síndrome de Asperger apresentam um padrão de linguagem muito similar ao descrito em indivíduos com SSP e, dessa forma, concluíram que ainda que os prejuízos na linguagem e sociais pudessem coexistir em certos casos, poderiam estar dissociados.

Em um artigo de 1989, Bishop discutiu os limites entre autismo, síndrome de Asperger e SSP. Nesse artigo, sugere que o autismo e os transtornos de desenvolvimento de linguagem não eram necessariamente mutuamente excluídos.⁴⁹ Sugeriu ainda um contínuo bidimensional: uma dimensão que representa as habilidades comunicativas e outra, as relações e interesses sociais. Segundo ele, crianças com habilidades comunicativas relativamente normais, mas com relacionamentos sociais anormais, poderiam ter a síndrome de Asperger, ao passo que crianças com habilidades sociais normais, porém com anormalidades comunicativas, teriam SSP.

Uma crítica isolada dessa posição foi feita por Happé,⁵¹ que afirmou que seria enganador pressupor a inexistência de uma relação entre as competências sociais e comunicativas, pois há razões para supor que as duas habilidades podem envolver os mesmos mecanismos cognitivos.

Alguns autores não admitem separar as dificuldades semânticas e pragmáticas do quadro clínico do autismo e sugerem que um termo melhor para referir-se a essas alterações seria "dificuldades semânticas e pragmáticas", em vez de SSP.⁵² No entanto, isso seria utilizado meramente de uma forma descritiva e não como um rótulo diagnóstico, já que o diagnóstico correto para as crianças acometidas deveria ser autismo com alto grau de funcionamento.

Estudos utilizando testes neuropsicológicos que incluíram

testes sobre a cognição social em crianças autistas com alto grau de funcionamento e crianças com SSP⁵³ mostraram claras semelhanças entre os dois grupos.⁵⁴ Em ambos, os autores puderam verificar um padrão de resultado indicativo de disfunção do hemisfério cerebral direito e disfunção nas habilidades sociais. Esses estudos também ratificaram a visão de que a SSP poderia ser um transtorno do espectro autista e poderia indicar que os problemas relacionados à habilidade comunicativa poderiam resultar ou ser associados a uma falha cognitiva que não seria principalmente de ordem lingüística.

As similaridades que foram descritas entre as falhas de comunicação no SSP e nos pacientes que adquiriram lesões no hemisfério direito são as seguintes:

1) Em ambos os grupos, os pacientes possuem dificuldades em integrar as informações, o que pode comprometer sua expressividade verbal;

2) Ambos os grupos possuem formas intactas de linguagem, utilizando formas complexas e gramaticalmente corretas, mas a comunicação é prejudicada pelo conteúdo e pelo uso;

3) Ambos os grupos possuem falhas de compreensão, prosódia e utilização de comunicação não-verbal;

4) Ambos os grupos cometem menos erros ao realizarem tarefas concretas e literais;

5) Ambos os grupos possuem dificuldades em assimilar e utilizar pistas contextuais;

6) Ambos os grupos tendem a produzir uma interpretação literal e têm dificuldade de compreender uma linguagem metafórica e figurativa, bem como humorística.

Esses estudos indicam também que ambos os grupos não admitem facilmente seus problemas de comunicação.⁵³ Ainda que a maioria dos trabalhos publicados tendam a favorecer a visão de que o SSP deve ser considerado como sendo parte do espectro do autismo, Rapin e Allen consideram que, mesmo que o SSP afete fundamentalmente indivíduos autistas, menos frequentemente ele também afeta pessoas com hidrocefalia, com a síndrome de Williams e outras formas de encefalopatia.⁵⁴ Esses autores enfatizam a inadequação de utilizar o diagnóstico de SSP em alguns casos com o propósito único de evitar o de autismo, que é menos facilmente aceito.

A opinião mais consolidada entre os profissionais que trabalham na área de transtornos do desenvolvimento é a de considerar que o SSP integra o grupo do transtorno autístico, em vez de ser um transtorno do desenvolvimento da linguagem. O uso do termo “dificuldades semânticas e pragmáticas” de uma forma descritiva pode ser um meio interessante de indicar o tipo de dificuldades comunicativas encontrado. No entanto, não deve ser utilizado como um rótulo diagnóstico, porque pode ser enganador: pode suscitar dúvidas na família e levar a uma conduta equivocada do ponto de vista terapêutico.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial no grupo TID possui algumas particularidades. O TID compreende vários grupos conceituais, como a síndrome de Asperger, definida de acordo com critérios que podem alterar-se com o passar do tempo, ou mesmo dependendo dos autores que a conceituam.⁵⁵ Nesse sentido, fazer um diagnóstico diferencial entre as categorias de TID não é uma tarefa fácil. Juntamente com os sintomas de prejuízo social, crianças com autismo e TID relacionado apresentam altos níveis de ansiedade, hiperatividade e oscilações de humor. Em alguns casos, esses sintomas podem preencher os critérios para um TDAH comórbido, transtorno de

ansiedade ou transtorno bipolar. Na prática clínica, é importante focar-se na análise funcional dos comportamentos comórbidos antes de começar a tratar condições comórbidas como tais. Por outro lado, existe uma sobreposição: crianças com TDAH podem ter um desempenho pior nos testes da Teoria da Mente⁵⁶ e pode ser difícil discernir a ansiedade social de uma falta de reciprocidade, como se vê no TID. Às vezes, o diagnóstico definitivo tem que ser atrasado até uma idade mais avançada, o que não deve significar que o clínico também atrase o início das intervenções. Em vez de um diagnóstico definido, os pais e professores terão que se adaptar com um diagnóstico que se postule como uma hipótese de trabalho.

O diagnóstico diferencial entre crianças esquizóides e com TID parece não estar baseado em evidências, já que as crianças que eram classificadas como esquizóides são atualmente classificadas como tendo síndrome de Asperger.

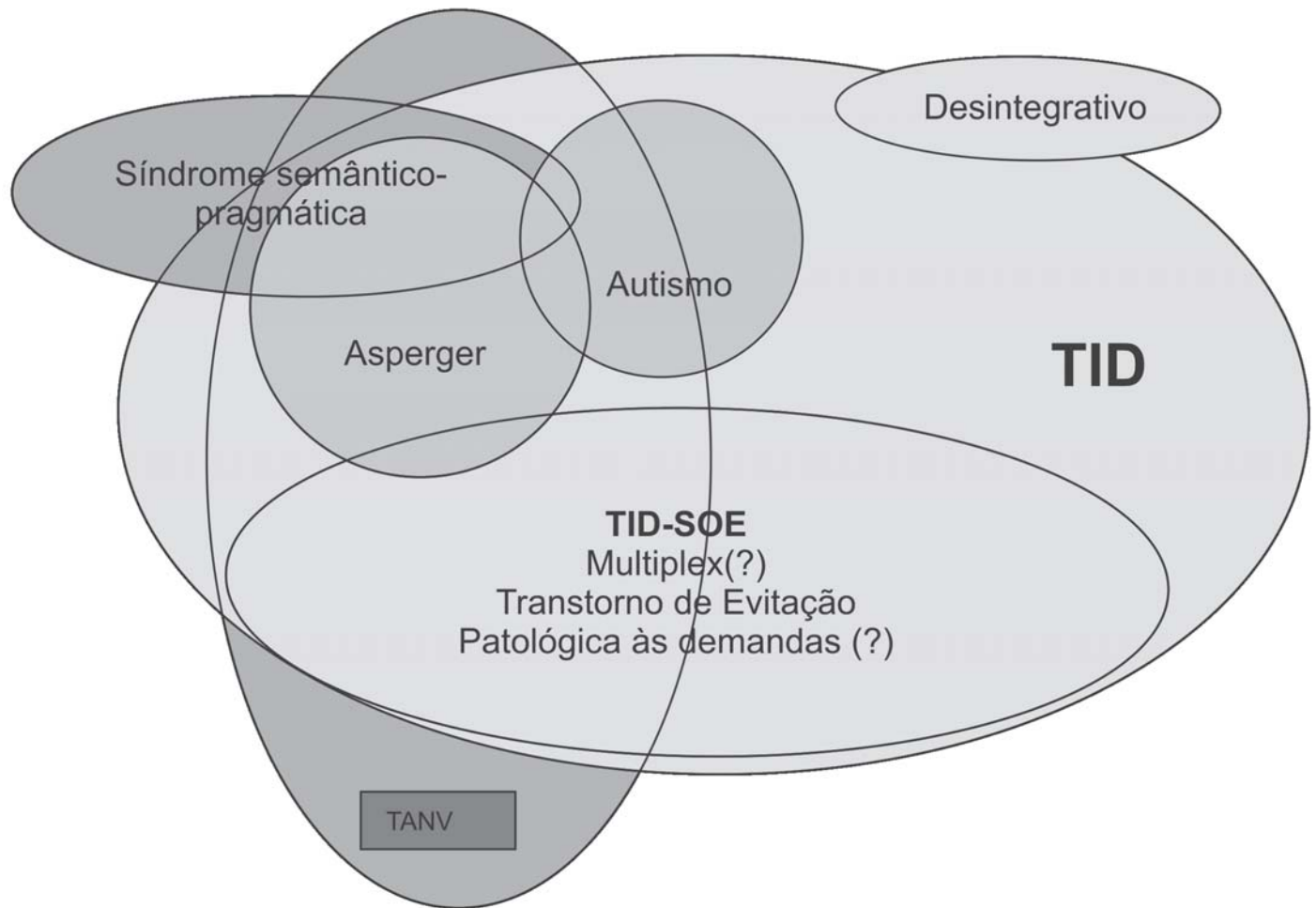
O diagnóstico diferencial entre TID e Esquizofrenia pode ser feito de acordo com a idade de início, precoce no TID, a proporção entre os sexos (mais homens em TID), histórico familiar, presença de delírios e alucinações na esquizofrenia.

É possível identificar duas categorias entre as crianças descritas como tendo transtorno de personalidade *borderline* (TPB)/espectro *borderline* propriamente e o transtorno de personalidade esquizotípico (TPE)/espectro esquizotípico. Ambas apresentam episódios psicóticos transitórios, pensamento mágico, intensidade de fantasias e perda do sentido de realidade. O TPB parece não ter histórico familiar, distúrbio do afeto e fala, evitação social como o TPE geralmente possui. Por outro lado, eles mostram um afeto intenso e dramático e a falta de necessidade de interação social.⁵⁷

Conclusão

O TID não-autístico compreende duas categorias bem definidas, incluindo critérios operacionalizados (transtornos desintegrativos e síndrome de Rett) e uma categoria residual maior (TID-SOE). As pesquisas atuais estão tentando identificar grupos dentro da categoria de TID-SOE. Há algumas propostas de categorias com base clínica (TDMC; EPD; transtorno de prejuízo multidimensional e crianças esquizóides) e algumas categorias que estão relacionadas com hipóteses de um déficit etiológico primário, que poderia levar ao fenótipo comportamental (transtornos do aprendizado não verbal, SSP, transtornos de vinculação). É importante notar que nem todos os indivíduos que preenchem critérios de transtornos do aprendizado não verbal, SSP ou transtorno de vinculação preencherão critérios de TID (Figura 1). No entanto, esses critérios globais têm sido úteis no planejamento terapêutico.

Para compreender melhor os prejuízos observados no TID, os neurocientistas estão estudando funções básicas nos três domínios. Tentando transitar do fenótipo observado ao endofenótipo mensurável, os comportamentos complexos, tais como as interações sociais, têm sido decodificados em suas possíveis origens. O estudo da atenção compartilhada poderia ser um exemplo dessas iniciativas. Essa habilidade se refere à capacidade de coordenar a atenção em um objeto com um parceiro social. Vários comportamentos podem ser observados com base na capacidade de unificar a atenção, e.g. responder à atenção partilhada, iniciar a atenção conjunta, entre outros. As complexas modulações desses comportamentos são realizadas por diversas áreas cerebrais, que podem ser disfuncionais do ponto de vista individual, resultando em um espectro mais amplo de manifestações.



TID-SOE Transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação

TANV: transtornos do aprendizado não verbal

Figura 1 – Diagrama das categorias do transtorno invasivo de desenvolvimento

Além disso, tem sido possível identificar alguns dos mecanismos moleculares envolvidos na regulação dessas regiões cerebrais, tais como os papéis da oxitocina e da vasopressina na memória de reconhecimento social. Com as novas tecnologias será possível identificar as moléculas disfuncionais nas diferentes áreas cerebrais dos indivíduos afetados. Quando se puder fazer isso, uma nova nosografia talvez apareça. Desse ponto de vista, é razoável considerar que, no futuro, novos subgrupos irão provavelmente surgir dos grupos atuais TA e síndrome de Asperger, da mesma forma que os novos subgrupos que estão emergindo a partir do TID-SOE atual.

Referências

- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-45.
- Walker DR, Thompson A, Zwaigenbaum L, Goldberg J, Bryson SE, Mahoney WJ, Strawbridge CP, Szatmari P. Specifying PDD-NOS: a comparison of PDD-NOS, Asperger syndrome and Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(2):172-80.
- Rett A. [On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood.] *Wein Med Wochenschr*. 1966;116(37):723-6.
- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol*. 1983;14(4):471-9.
- [No authors listed]. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. *Ann Neurol*. 1988;23(4):425-8.
- Hagberg B, Witt-Engerström J. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet*. 1986;1:47-59.
- Schwartzman JS. Rett syndrome. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(2):110-3.
- Schwartzman JS, Souza AM, Faiwchow G, Hercowitz LH. Fenótipo Rett em paciente com cariótipo XXY. *Arq Neuropsiquiat*. 1998;56(4):824-8.
- Schwartzman JS, Bernardino A, Nishimura A, Gomes RR, Zatz M. Rett syndrome in a boy with a 47,XXY karyotype confirmed by a rare mutation in the MECP2 gene. *Neuropediatrics*. 2001;32(3):162-4.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999;23(2):185-8.
- Belichenko PV, Hagberg B, Dahlström A. Morphological study of neocortical areas in Rett syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1997;93(1):50-61.

12. Shahbazian MD, Young JI, Yuva-Paylor LA, Spencer CM, Antaffy BA, Noebels JL, Armstrong D, Paylor R, Zoghbi H. Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett Syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron*. 2002;35(2):243-54.
13. Mouridsen. SE. Childhood disintegrative disorder. *Brain Dev*. 2003;25(4):225-8.
14. Malhotra S, Gupta N. Childhood disintegrative disorder. Re-examination of the current concept. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;11(3):108-14.
15. Fombonne E. Prevalence of childhood disintegrative disorder. *Autism*. 2002;6(2):149-57.
16. Dyken PR. Neuroprogressive disease of post-infectious origin: a review of a resurging subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(3):217-25.
17. Davidovitch M, Glick L, Holtzman G, Tirosh E, Safir MP. Developmental regression in autism: maternal perception. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(2):113-9.
18. Zwaigenbaum L, Szatmari P, Mahoney W, Bryson S, Bartolucci G, MacLean J. High functioning autism and Childhood Disintegrative Disorder in half brothers. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(2):121-6.
19. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. The natural history of somatic morbidity in disintegrative psychosis and infantile autism: a validation study. *Brain Dev*. 1998;21(7):447-52.
20. Volkmar FR, Klin A, Siegel B, Szatmari P, Lord C, Campbell M, Freeman BJ, Cicchetti DV, Rutter M, Kline W. Field trial for autistic disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1361-7.
21. Van der Gaag RJ. *Multiplex developmental disorder: an exploration of borderlines on the autistic spectrum* [Thesis]. Utrecht: Universiteit of Utrecht; 1993.
22. Rosenfeld SK, Sprince MP. An attempt to formulate the meaning of the concept 'Borderline'. *Psychoanal Study Child*. 1963;18:603-35.
23. Pine F. On the Concept 'Borderline' in Children. *Psychoanal Study Child*. 1974;29:341-68.
24. Mahler MS, Furer M. Development of symbiosis, symbiotic psychosis, and the nature of separation anxiety. Remarks on Weiland's paper. *Int J Psychoanal*. 1966;47(4):559-60.
25. Nagy J, Szatmari P. A chart review of schizotypal personality disorders in Children. *J Autism Dev Dis*. 1986;16(3):351-67.
26. Dahl EK, Cohen DJ, Provence S. Clinical and multivariate approaches to the nosology of pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1986;25(2):170-80.
27. Cohen DJ, Volkmar FR, Paul R. Issues in the classification of pervasive developmental disorders: history and current status of nosology. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1986;25(2):158-61.
28. Towbin KE, Dykens EM, Pearson GS, Cohen DJ. Conceptualizing "borderline syndrome of childhood" and "childhood schizophrenia" as a developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(4):775-82.
29. Van der Gaag RJ, Buitelaar J, Van den Ban E, Bezemer M, Njio L, Van Engeland H. A controlled multivariate chart review of multiple complex developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(8):1096-106.
30. Ad-Dab'bagh Y, Greenfield B. Multiple complex developmental disorder: the 'multiple and complex' evolution of the 'childhood borderline syndrome' construct. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(8):954-64.
31. Jansen LM, Gispen-de Wied CC, van der Gaag RJ, van Engeland H. Differentiation between autism and multiple complex developmental disorder in response to psychosocial stress. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(3):582-90.
32. Green J, Jacobs B. *In-patient child psychiatry: modern practice, research and the future*. London: Routledge; 1998.
33. Van der Gaag RJ, Caplan R, van Engeland H, Loman F, Buitelaar JK. A controlled study of formal thought disorder in children with autism and multiple complex developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(3):465-76.
34. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Zahn TP, Wiggs E, Alaghband-Rad J, Castellanos FX, Frazier JA, McKenna K, Gordon CT, Smith A, Hamburger S, Rapoport JL. "Multidimensionally impaired disorder": is it a variant of very early-onset schizophrenia? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(1):91-9.
35. Paul R, Cohen D, Klin A, Volkmar F. Multiplex developmental disorders. The role of communication in the construction of a self. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8(1):189-202, viii.
36. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(9):846-71.
37. Newson E, Le Marechal K, David C. Pathological demand avoidance syndrome: a necessary distinction within the pervasive developmental disorders. *Arch Dis Child*. 2003;88(7):595-600.
38. Wolff S. 'Schizoid' personality in childhood and adult life. III: The childhood picture. *Br J Psychiatry*. 1991;159:620-9, 634-5.
39. Wolff S, Cull A. 'Schizoid' personality and antisocial conduct: a retrospective case not study. *Psychol Med*. 1986;16(3):677-87.
40. Tantam D. Lifelong eccentricity and social isolation II: Asperger's syndrome or schizoid personality disorder? *Brit J Psychiatry*. 1988;153:777-82.
41. Scheeringa MS. The differential diagnosis of impaired reciprocal social interaction in children: a review of disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2001;32(1):71-89.
42. Boris NW, Zeanah CH, Larrieu JA, Scheeringa MS, Heller SS. Attachment disorders in infancy and early childhood: a preliminary investigation of diagnostic criteria. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):295-7.
43. Joseph R. Environmental influences on neural plasticity, the limbic system, emotional development and attachment: a review. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1999;29(3):189-208.
44. Rourke BP, Finlayson MA. Neuropsychological significance of variations in patterns of academic performance: verbal and visual-spatial abilities. *J Abnorm Child Psychol*. 1978;6(1):121-33.
45. Rourke BP. *Nonverbal Learning Disabilities: the syndrome and the model*. New York: Guilford Press; 1989.
46. Rourke BP. Introduction: the NLD Syndrome and the White Matter Model. In: *Syndrome of Nonverbal Learning Disabilities. Neurodevelopmental Manifestations*. New York: Guilford Press; 1995.
47. Rapin I, Allen DA. Developmental language disorders: nosological considerations. In: Kirk U. *Neuropsychology of language, reading and spelling*. New York: Academic Press; 1983.
48. Bishop DV. Autism, Asperger's syndrome and semantic-pragmatic disorder: where are the boundaries? *Br J Dis Commun*. 1989;24(2):107-21.
49. Bishop DV, Rosenbloom L. Childhood language disorders: classification and overview. In: Yule W, Rutter M, eds. *Language development and disorders*. London: MacKeith Press; 1987.
50. Happe FG. *Autism: an introduction to psychological theory*. London: UCL Press; 1994.
51. Aarons M, Gittens T. Semantic-pragmatic disorder (or a little bit autistic?). *College of Speech and Language Therapists Bulletin*. 1993;June:18.
52. Shields J, Varley R, Brooks P, Simpson A. Social cognition in developmental language disorders and high level autism. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38(6):487-95.
53. Brook SL, Bowler DM. Autism by other name? Semantic and pragmatic impairments in children. *J Autism Dev Disord*. 1992;22:61-81.
54. Rapin I, Allen DA. The semantic-pragmatic deficit disorder: classification issues. *Int J Lang Commun Disord*. 1998;33(1):82-7, discussion: 95-108.
55. Volkmar FR, Klin A, Pauls D. Nosological and genetic aspects of Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 1998;28(5):457-63.
56. Buitelaar JK, van der Wees M, Swaab-Barneveld H, van der Gaag RJ. Theory of mind and emotion-recognition functioning in autistic spectrum disorders and in psychiatric control and normal children. *Dev Psychopathol*. 1999;11(1):39-58.
57. Petti TA, Vela RM. Borderline disorders of childhood: an overview. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(3):327-37.