PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIA MÉDICAS E DA VIDA

CURSO DE MEDICINA

NATHÁLIA CRISTINE ALVES DO NASCIMENTO

VANESSA SOARES DE ARAÚJO

**TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM UM PACIENTE COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1:**

**UM RELATO DE CASO**

GOIÂNIA

2023

**Resumo:**

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por deficiências na comunicação social, interesses restritos e comportamentos repetitivos. O TEA frequentemente coexiste com outros problemas de saúde mental e física. Nos EUA, em 2020, estima-se que 1 em 36 crianças foram identificadas com autismo, e no Brasil, isso equivaleria a cerca de 4.87 milhões de pessoas com o transtorno. O TEA possui uma base genética complexa, dividindo-se em TEA sindrômico (causado por mutações em um único gene) e TEA não sindrômico (associado a vários genes afetados). Estudos com gêmeos mostram um forte componente genético ligado ao autismo, mas também há influências ambientais. A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) é uma condição genética que aumenta o risco de autismo e outros problemas neurológicos. Ela é causada por mutações no gene NF1 e pode se manifestar devido a neomutações em até 50% dos pacientes, não exigindo histórico familiar. Pessoas com NF1 têm uma maior probabilidade de apresentar traços autistas, além de riscos de desenvolver tumores e outros sintomas físicos, como manchas café com leite na pele. O diagnóstico precoce é fundamental para ambas as condições, permitindo a implementação de planos de cuidados adequados para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo relata o caso de um paciente com NF1 e autismo na infância, buscando correlações com a literatura sobre diagnóstico, genética e manifestações clínicas.

**Palavras-chave:**

Transtorno do Espectro Autista; Neurofibromatose 1; Doença de von Recklinghausen; Manchas Café com Leite.

**Abstract:**

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by deficiencies in social communication, restricted interests and repetitive behaviors. ASD often coexists with other mental and physical health problems. In the USA, in 2020, it is estimated that 1 in 36 children were identified with autism, and in Brazil, this would be equivalent to around 4.87 million people with the disorder. ASD has a complex genetic basis, divided into syndromic ASD (caused by mutations in a single gene) and non-syndromic ASD (associated with several affected genes). Twin studies show a strong genetic component linked to autism, but there are also environmental influences. Neurofibromatosis Type 1 (NF1) is a genetic condition that increases the risk of autism and other neurological problems. It is caused by mutations in the NF1 gene and can manifest itself due to neomutations in up to 50% of patients, without requiring a family history. People with NF1 are more likely to have autistic traits, as well as a risk of developing tumors and other physical symptoms, such as café-au-lait spots on the skin. Early diagnosis is essential for both conditions, allowing the implementation of appropriate care plans to improve patients' quality of life. This study reports the case of a patient with NF1 and childhood autism, seeking correlations with the literature on diagnosis, genetics and clinical manifestations.

**Keywords:**

Autism Spectrum Disorder; Neurofibromatosis 1; von Recklinghausen disease; Cafe-au-Lait Spots.

**INTRODUÇÃO**

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento, caracterizado por deficiências na comunicação social, interesses restritos e comportamentos repetitivos, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), de 2013. Esses sintomas estão presentes desde o início da infância e resultam em desafios sociais generalizados, além de acometimento na qualidade de vida do paciente. O autismo é frequentemente associado a distúrbios médicos, como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), ansiedade, problemas alimentares, epilepsia, alterações no humor e no sono1, 2, 3.

De acordo com o relatório mais recente dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dos EUA, estimou-se que, em 2020, 1 em 36 crianças foram identificadas com TEA. Apesar de muitos países não disporem desses dados tão bem documentados, incluindo o Brasil, ao deslocar a prevalência de autismo encontrada nos EUA (equivalente a 2,3% da população) para a população brasileira, no mesmo período, resultaria em, aproximadamente, 4.870.380 pessoas com o transtorno no país 4, 5.

Do ponto de vista genético, o Transtorno do Espectro Autista é uma condição que pode ser classicamente categorizada em dois tipos: TEA sindrômico e não sindrômico. O TEA sindrômico é causado por mutações em um determinado gene (modelo monogênico) e se manifesta no contexto de síndromes neurológicas específicas. O TEA não sindrômico está associado a diversos genes afetados (modelo poligênico) 3.

A hereditariedade do TEA não sindrômico foi constatada com base em uma grande diferença nas taxas de concordância ou estimativas de herdabilidade entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos: gêmeos monozigóticos têm taxas de concordância mais altas para o autismo (variando de 70% a 90%) do que gêmeos dizigóticos (variando de 0% a 30%).

Nesta arquitetura genética heterogênea, as formas sindrômicas de autismo, causadas por mutações altamente penetrantes em um único gene, representam apenas uma minoria dos casos de TEA. Os autismos sindrômicos se manifestam no contexto de síndromes neurológicas, como a Síndrome do X Frágil, Neurofibromatose Tipo 1, Síndrome de Angelman e Complexo de Esclerose Tuberosa 3, 10.

A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1), ou doença de von Recklinghausen, é uma condição genética autossômica dominante, causada por variantes patogênicas no gene NF1 (17q11.2). Possui incidência estimada em 1:2.500 a 1:3.000 indivíduos, independente de sexo ou etnia. Em até 50% dos pacientes, não há história familiar conhecida, ou seja, a doença se manifesta decorrente de uma neomutação 11, 12.

Um corpo crescente da literatura indicou uma carga elevada de traços autistas em pessoas com NF1. Estudos que empregam instrumentos de diagnóstico bem estabelecidos também sugeriram que a prevalência de TEA em crianças com NF1 varia entre 11 e 26%, significativamente superior à prevalência de autismo relatada na população em geral 13.

Além de maior predisposição a um quadro autístico, especialmente no domínio das habilidades de comunicação, indivíduos com Neurofibromatose Tipo 1 apresentam risco aumentado de problemas de desenvolvimento neurológico, como déficits cognitivos e de aprendizagem, atrasos motores e sintomatologia de TDAH 11, 14.

Pacientes com essa condição genética também apresentam maior risco de desenvolvimento de tumores do sistema nervoso central ou periférico, porque o gene NF1, que atua na supressão tumoral, encontra-se alterado na Neurofibromatose Tipo 1. Anomalias de pigmentação da pele, como manchas café com leite, sardas nas dobras cutâneas, neurofibromas dérmicos, nódulos de Lisch, anormalidades esqueléticas, neurofibromas plexiformes e gliomas da via óptica são frequentes em pessoas NF1 12, 15, 16.

Como uma condição monogênica com alta penetrância no Transtorno do Espectro Autista, a Neurofibromatose Tipo 1 apresenta um modelo genético valioso para avançar a compreensão dos mecanismos neurobiológicos do autismo. 13, 17.

O diagnóstico clínico da Neurofibromatose Tipo 1 em uma criança geralmente é inicialmente suspeitado com base em manchas café com leite e pode ser confirmado através de teste genético, o qual também é importante para auxiliar no aconselhamento genético e no planejamento familiar14.

O diagnóstico precoce é fundamental tanto para a Neurofibromatose Tipo 1 quanto para o Transtorno do Espectro Autista, pois permite o estabelecimento de planos de vigilância para questões médicas, de desenvolvimento e comportamentais, garantindo melhor qualidade de vida ao paciente 14.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi realizar um relato de caso clínico de um paciente diagnosticado com NF1 e autismo na infância, correlacionando-o com a literatura a respeito do diagnóstico, genética e manifestações clínicas.

**RELATO DO CASO**

O relato de caso apresentado neste estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), com parecer de aprovação número 2.313.270.

Paciente BLGM, sexo masculino, 5 anos e 1 mês, pardo, procedente e natural de Goiânia, Goiás, compareceu a primeira consulta, em outubro de 2022, acompanhado pela mãe, 35 anos, para aconselhamento genético, no Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), onde funciona o Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular (Lagene), da Secretaria Estadual da Saúde, em Goiânia. Na presente data da avaliação, tinha 4 anos e 3 meses e havia sido encaminhado por uma neurologista, devido a suspeita de Neurofibromatose tipo 1 e diagnóstico clínico de Transtorno do Espectro Autista.

A criança é o primeiro filho de casal não consanguíneo. O bisavô, o avô e o pai paternos possuem diagnóstico de neurofibromatose tipo 1. Além disso, o avô paterno tem surdez e epilepsia. Não há histórico na família de malformações, deficiência intelectual, natimorto ou neomortos, segundo a mãe do paciente.

Ao nascimento, DGM observou a presença de manchas “café com leite” no recém-nascido, “semelhantes as manchas do pai”. Com o crescimento da criança, elas aumentaram em quantidade e tamanho.

O paciente apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor: suas primeiras palavras foram pronunciadas aos 2 anos e a formação das primeiras frases ocorreu aos 3 anos de idade. Aos 4 anos, sua fala era deficitária, com formação de frases simples, ecolalia e trocas fonêmicas. Sentou-se sem apoio aos 12 meses, andou com apoio aos 13 meses, andou sem apoio com 1 ano e 4 meses, mas com certo desequilíbrio e marcha equina (na ponta dos pés). O pobre contato visual de BLGM foi observado pela mãe, já no período em que ele era lactente. DGM também notou, desde muito cedo, a pouca interação do filho com as pessoas: era indiferente à comunicação, não apontava para objetos, não atendia quando era chamado pelo nome. Ademais, estereotipias motoras eram constantes, assim como aversão ao toque, inflexibilidade cognitiva, seletividade alimentar e dificuldade para iniciar o sono.

Ao longo do seu desenvolvimento, o paciente apresentou crises, semelhantes a engasgos, que se iniciaram aos 3 meses de idade, com cianose e perda da consciência. Deu início ao acompanhamento com neurologista, com suspeita de epilepsia. Ao longo dos meses, esses episódios evoluíram para versão lenta cefálica para direita e hipertonia dos 4 membros, seguidos de clonias, com predomínio em hemicorpo esquerdo, que ocorriam 1 vez ao dia e se repetiam por cerca de 3 vezes por semana.

Tomografias computadorizadas do crânio apresentaram resultados normais assim como ressonância magnética do crânio. Um eletroencefalograma apresentou então possível atividade epileptogênica no paciente, que foi confirmada posteriormente. Com 4 anos e 3 meses, mantendo o acompanhamento com o neuropediatra, a criança estava em uso de valproato de sódio (Depakene) e risperidona, para diminuição das crises epilépticas. Foram necessárias várias doses de ajuste e uso de diferentes medicações para manter sob controle o quadro epiléptico de BLGM.

A mãe relatou algumas características persistentes da criança como, tentar se comunicar gestualmente; usar a mão das pessoas para apontar ou levá-las ao que ele quer; brincar com os brinquedos de forma não convencional, como enfileirá-los ou focar em partes específicas, especialmente as rodas; dificuldade em brincar de forma lúdica/imaginativa; fixar a atenção em carrinhos, ventiladores e em atividades específicas; não imitar ações das pessoas; dificuldade em sair da rotina; sensibilidade a determinadas texturas e a sons altos; estereotipias motoras como flapping (balançar as mãos), bater as mãos nas orelhas, rodar, abrir e fechar portas; lamber e cheirar pessoas e comidas; seletividade alimentar (aceita apenas alimentos pastosos); intolerância alimentar a glúten e leite.

DGM também relatou que seu filho é uma criança muito agitada: corre de um lado para outro e apresenta um baixo limiar à frustação, tendo constantes acessos de raiva. Compreende ordens simples, mas tem dificuldade em obedecer. Tem distúrbio de sono, necessitando do uso de melatonina, indicada pelo neuropediatra. A mãe negou auto e heteroagressividade.

Ao exame físico do paciente, observou-se fácies atípica, tórax simétrico, sem deformidades, com heterocromia no lado direito, mãos e pés sem alterações. Foi observada uma discreta hipertricose e manchas “café com leite” na pele: uma infraumbilical, medindo 1,5x1,5 cm e outra no abdome posterior direito, medindo 2,0x0,5 cm.

Não foram constatados neurofibromas, freckling axilar e a quantidade de manchas café com leite não fechavam diagnóstico clínico pra neurofibromatose, todavia, o teste genético indicou uma variante provavelmente patogênica, em heterozigose, no gene NF1 (tabela 01).

Tabela 01 - Resultado do teste genético para neurofibromatose

|  |
| --- |
| **Material: sangue total**  |
| **RESULTADO** Foi identificada uma variante provavelmente patogênica, em heterozigose, no gene NF1  |
| **Condição clínica:** neurofibromatose tipo 1 (OMIN: 162200)  |
| **Herança:** autossômica dominante  |
| **Gene:** NF1  |
| **Posição cromossômica:** chr17: 29.684.343  |
| **Variante:** NM 000 267.3: c. 7863C>G: p. (Tyr2621\*)  |
| **Zigosidade:** heterozigose (51,39%)  |
| **Classificação:** provavelmente patogênica  |

A criança deu continuidade ao acompanhamento com o neuropediatra, fonoaudióloga, terapeuta ocupacional, nutricionista, psicóloga, musicoterapeuta e arteterapeuta, visando a prevenção de complicações em seu quadro de saúde e a melhora da sua qualidade de vida.

**DISCUSSÃO**

 Tendo como base o princípio de que o Transtorno do Espectro Autista pode ser categorizado nos tipos sindrômico e não sindrômico, pessoas diagnosticadas com TEA não sindrômico atendem aos critérios do DSM-5, sem outras manifestações somáticas ou neurológicas significativas. Isso constitui a maioria dos indivíduos dentro do espectro. Em contraste, o TEA sindrômico é diagnosticado em indivíduos que atendem aos critérios do DSM-5, mas também manifestam sintomas somáticos ou fenótipos neurológicos adicionais. Os sintomas somáticos podem ser características dismórficas faciais ou físicas e até anomalias orgânicas congênitas mais complexas 3, 18.

O diagnóstico clínico do Transtorno do Espectro Autista se dá por déficits na comunicação social e presença de comportamentos restritos e repetitivos. Prejuízos na comunicação verbal e não verbal são comuns no TEA e impactam o desenvolvimento e a manutenção dos relacionamentos. A experiência de intensidade, em relação a interesses idiossincráticos ou altamente focados e respostas incomuns a estímulos sensoriais, são geralmente notadas a partir da primeira infância 1, 19.

A Neurofibromatose Tipo 1 é uma doença genética que aumenta as chances de autismo: a prevalência de TEA em pessoas com NF1 é mais alta que a prevalência de TEA na população geral. Isso ocorre porque mutações altamente penetrantes no gene NF1, além de gerarem uma série de manifestações típicas da Neurofibromatose Tipo 1, podem ocasionar um quadro de autismo no indivíduo acometido 3, 13.

A NF1 possui uma grande variabilidade de expressão clínica, podendo apresentar manifestações variadas mesmo em membros da mesma família, como manchas café com leite, sardas nas dobras cutâneas, neurofibromas dérmicos, nódulos de Lisch, anormalidades esqueléticas, neurofibromas plexiformes e gliomas da via óptica 16, 20.

Para ser feito o diagnóstico clínico de Neurofibromatose Tipo 1, são necessários pelo menos 2 dos 7 critérios estabelecidos pela Conferência de Desenvolvimento de Consenso dos Institutos Nacionais de Saúde, de 1987. Os critérios incluem: seis ou mais manchas café com leite, dois ou mais neurofibromas cutâneos de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme, sardas axilares ou inguinais, glioma do nervo óptico, dois ou mais nódulos de Lisch, lesões ósseas distintas e pelo menos um familiar de primeiro grau afetado pela doença 12.

Recentemente, o teste genético molecular passou a ser considerado para diagnóstico de NF1. Com uma taxa de sensibilidade de 95%, é altamente confiável, embora um teste negativo não exclua completamente a condição 14, 21.

Algumas características da Neurofibromatose Tipo 1 podem estar presentes logo ao nascimento, no entanto, a maioria das manifestações surge com o passar do tempo. Dessa forma, se uma criança preenche os critérios diagnósticos para NF1, o teste genético normalmente não é necessário. No entanto, se uma criança apresenta apenas algumas características, como manchas café com leite, o teste genético tem a importante função de confirmar uma suspeita antes mesmo que apareçam outras manifestações, como neurofibromas ou gliomas 14.

Nesse sentido, o paciente relatado por esse estudo, foi encaminhado para avaliação genética, porque tinha critérios clínicos sugestivos de NF1, mas não suficientes para constatação diagnóstica. Apesar do bisavô paterno, avô paterno e pai terem confirmação da doença, a criança tinha apenas 2 manchas café com leite, não sendo observadas outras alterações. Sendo assim, o teste genético trouxe elucidação para a família acerca de sua condição sindrômica.

Embora o fenótipo físico da Neurofibromatose Tipo 1 possa incluir diversas anormalidades em órgãos e sistemas do corpo, os principais desafios relatados por pais e crianças com NF1 em ambientes clínicos são cognitivos, sociais e dificuldades comportamentais 17.

Até 25% das crianças com NF1 podem atender aos critérios para TEA, até 45% podem apresentar sintomatologia mais ampla de autismo e até 50% receber um diagnóstico de TDAH. BLGM se enquadra nos 25% de pessoas acometidas com Neurofibromatose Tipo 1 e autismo. Os interesses atípicos do paciente em questão, como rodas, carrinhos e ventiladores, além de sua dificuldade em sair da rotina, estereotipias motoras, pouco contato visual são exemplos de características do autismo 17.

O comprometimento da linguagem apresentado por BLGM, como atraso e dificuldade na fala, ecolalia e trocas fonêmicas, não é específico nem universal para o TEA, embora muitas crianças no espectro autista apresentem atrasos e/ou déficits nesta área. Inclusive é a principal razão que leva os pais a buscarem uma avaliação e diagnóstico formal 22, 23.

Outra questão a ser pontuada, em relação ao paciente deste relato, é seu diagnóstico de epilepsia. Um risco aumentado de epilepsia ao longo da vida foi relatado em indivíduos com Neurofibromatose Tipo 1, variando entre 4% e 14%. Embora a existência de lesões focais relacionadas à NF1, particularmente tumores cerebrais, malformações vasculares e malformações corticais, possa ser responsável por aproximadamente metade dos casos de convulsões nesses pacientes, as causas por trás dos casos não estruturais continuam a ser esclarecidas 24.

Contudo, entre as pessoas que não apresentam anormalidades estruturais cerebrais, foi observada história familiar de epilepsia em um estudo, sugerindo uma herdabilidade mais complexa do traço epiléptico. Levando-se em consideração que tomografias e ressonância magnética realizadas pela criança não indicaram alterações e que o avô de BLGM tem epilepsia, pressupõe-se que seu caso seja herdado geneticamente 24.

Não há cura farmacológica para o Transtorno do Espectro Autista nem para a Neurofibromatose Tipo 1, no entanto, o diagnóstico precoce de ambas as condições é altamente benéfico para os pacientes. O tratamento farmacológico é voltado para condições comórbidas como TDAH, alterações no humor e no sono 25.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de TEA, os déficits são tratados com uma abordagem de equipe multifacetada. Os tratamentos incluem regularmente terapias ocupacionais, comportamentais, de fala e lúdicas. As crianças podem receber serviços de apoio nas escolas, incluindo programas de educação especial. Em relação ao pós-diagnóstico de NF1, avaliações oftalmológicas, ortopédicas e neurológicas, realizadas com maior frequência, são ideais para intervenções oportunas, sobretudo considerando os aspectos da NF1 relacionados com tumores 25.

**CONCLUSÃO**

Existe uma relação genética entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a Neurofibromatose Tipo 1 (NF1), duas condições médicas distintas, mas que podem coexistir em alguns casos. O TEA é um transtorno de neurodesenvolvimento que afeta a comunicação social e o comportamento, enquanto a NF1 é uma doença genética descrita por uma série de manifestações, incluindo manchas café com leite, neurofibromas, déficits cognitivos e de aprendizagem, atrasos motores.

Indivíduos com Neurofibromatose Tipo 1 têm um risco aumentado de desenvolver autismo, o que é corroborado por estudos que identificam uma alta prevalência de traços autistas em pessoas com NF1.

O diagnóstico precoce é de suma importância tanto para o TEA quanto para a NF1, pois isso permite o início de intervenções terapêuticas e de suporte adequadas desde cedo, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Nesse sentido, o caso clínico apresentado neste estudo ilustra uma criança acometida por ambas as condições, evidenciando suas características clínicas e como uso do teste genético contribuiu para confirmar o diagnóstico de Neurofibromatose Tipo 1.

Em suma, há a necessidade de uma abordagem de equipe multidisciplinar no acompanhamento de crianças com TEA e NF1, incluindo terapias ocupacionais, comportamentais, de fala e lúdicas, bem como avaliações médicas regulares para monitorar complicações associadas à NF1, como tumores. Essa abordagem holística visa melhorar a qualidade de vida e o bem-estar desses pacientes, acompanhando a complexidade das condições e suas interações.

**REFERÊNCIAS**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013

2. Haebich KM, Pride NA, Walsh KS, Chisholm A, Rouel M, Maier A, et al. Understanding autism spectrum disorder and social functioning in children with neurofibromatosis type 1: protocol for a cross-sectional multimodal study. BMJ Open [Internet]. 2019 Sep 26;9(9):e030601. Available from: https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-030601

3. Longo F, Klann E. Reciprocal control of translation and transcription in autism spectrum disorder. EMBO Rep [Internet]. 2021 Jun 4;22(6). Available from: https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.202052110

4. Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2023 Sep 30]. Available from: https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html

5. IBGE divulga estimativa da população dos municípios para 2020 [Internet]. Agência IBGE Notícias. 2020 [cited 2023 Sep 29]. Available from: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28668-ibge-divulga-estimativa-da-populacao-dos-municipios-para-2020

6. Genovese A, Butler MG. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Jul 2;21(13):4726. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4726

7. Alibutud R, Hansali S, Cao X, Zhou A, Mahaganapathy V, Azaro M, et al. Structural Variations Contribute to the Genetic Etiology of Autism Spectrum Disorder and Language Impairments. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Aug 26;24(17):13248. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/17/13248

8. Thapar A, Rutter M. Genetic Advances in Autism. J Autism Dev Disord [Internet]. 2021 Dec 17;51(12):4321–32. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s10803-020-04685-z

9. Santos CA dos, Soares Melo HC. A A GENÉTICA ASSOCIADA AOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA. Conex Ciência [Internet]. 2018 Oct 10;13(3):68–78. Available from: https://10.253.0.3:49163/index.php/conexaociencia/article/view/756

10. Lubbers K, Stijl EM, Dierckx B, Hagenaar DA, ten Hoopen LW, Legerstee JS, et al. Autism Symptoms in Children and Young Adults With Fragile X Syndrome, Angelman Syndrome, Tuberous Sclerosis Complex, and Neurofibromatosis Type 1: A Cross-Syndrome Comparison. Front Psychiatry [Internet]. 2022 May 16;13. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2022.852208/full

11. Morotti H, Mastel S, Keller K, Barnard RA, Hall T, O’Roak BJ, et al. Autism and attention‐deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. Dev Med Child Neurol [Internet]. 2021 Feb 14;63(2):226–32. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14558

12. Mançano AD. Neurofibromatosis type 1. Radiol Bras [Internet]. 2022 Feb;55(1):VII–VIII. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0100-39842022000100007&tlng=en

13. Chisholm AK, Haebich KM, Pride NA, Walsh KS, Lami F, Ure A, et al. Delineating the autistic phenotype in children with neurofibromatosis type 1. Mol Autism [Internet]. 2022 Dec 4;13(1):3. Available from: https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-021-00481-3

14. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics [Internet]. 2019 May 1;143(5). Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/143/5/e20190660/37168/Health-Supervision-for-Children-With

15. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 May 29;22(11):5850. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/5850

16. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. Hum Genet [Internet]. 2022 Feb 20;141(2):177–91. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s00439-021-02410-z

17. Begum-Ali J, Kolesnik-Taylor A, Quiroz I, Mason L, Garg S, Green J, et al. Early differences in auditory processing relate to Autism Spectrum Disorder traits in infants with Neurofibromatosis Type I. J Neurodev Disord [Internet]. 2021 Dec 28;13(1):22. Available from: https://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11689-021-09364-3

18. Bolbocean C, Andújar FN, McCormack M, Suter B, Holder JL. Health-Related Quality of Life in Pediatric Patients with Syndromic Autism and their Caregivers. J Autism Dev Disord [Internet]. 2022 Mar 3;52(3):1334–45. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s10803-021-05030-8

19. Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. Genes (Basel) [Internet]. 2023 Mar 9;14(3):677. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4425/14/3/677

20. Yoshida Y. Neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen Disease). Keio J Med [Internet]. 2023;2023-0013-IR. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/kjm/advpub/0/advpub\_2023-0013-IR/\_article

21. Napolitano F, Dell’Aquila M, Terracciano C, Franzese G, Gentile MT, Piluso G, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent NF1 Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype. Genes (Basel) [Internet]. 2022 Jun 23;13(7):1130. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4425/13/7/1130

22. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. J Autism Dev Disord [Internet]. 2021 Dec 24;51(12):4253–70. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s10803-021-04904-1

23. Schaeffer J, Abd El-Raziq M, Castroviejo E, Durrleman S, Ferré S, Grama I, et al. Language in autism: domains, profiles and co-occurring conditions. J Neural Transm [Internet]. 2023 Mar 16;130(3):433–57. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s00702-023-02592-y

24. Sorrentino U, Bellonzi S, Mozzato C, Brasson V, Toldo I, Parrozzani R, et al. Epilepsy in NF1: Epidemiologic, Genetic, and Clinical Features. A Monocentric Retrospective Study in a Cohort of 784 Patients. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Dec 17;13(24):6336. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/13/24/6336

25. Al-Dewik NI. Risk factors diagnosis prognosis and treatment of autism. Front Biosci [Internet]. 2020;25(9):4873. Available from: https://imrpress.com/journal/FBL/25/9/10.2741/4873