


CAPÍTULO 32

 <https://doi.org/10.58871/ed.academic.00032.v2>

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM CRIANÇAS COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO III

AUTISM SPECTRUM DISORDER IN CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE III

DÉBORAH DANNA DA SILVEIRA MOTA

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

EDUARDO PEREIRA ILARIO GONÇALVES

Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

FRANCISCO ALERRANDRO DA SILVA LIMA

Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

GABRIELLA BARROSO DE ALBUQUERQUE

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

GUILHERME ALVES FERREIRA DA CRUZ

Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

ISABELLY ALMEIDA ESTEVAM

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

ISADORA LIMA PONTES

Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

SABRINA COSTA MAVIGNIER GUIMARÃES

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

SOFIA SANTANA DE FIGUEIRÊDO

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE

Docente pela Universidade Estadual do Ceará

RESUMO

Muitas crianças com mucopolissacaridose tipo III (MPS III) apresentam sintomas adquiridos de Transtorno do Espectro Autista (TEA). Desse modo, tais crianças são diagnosticadas erroneamente como TEA, obtendo tardiamente o diagnóstico de MPS III. **Objetivo:** realizar

uma busca sistemática da literatura sobre a presença do TEA nos indivíduos com MPS III e as implicações diagnósticas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados eletrônicas Lilacs e Medline, realizada nos meses de maio a julho de 2022, utilizando os descritores “Autism Spectrum Disorder” e “Mucopolysaccharidosis III”. Foram selecionados artigos publicados sobre sintomas de TEA em indivíduos com MPS III, seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metaanálises (PRISMA). **Resultados e discussões:** Foram encontrados apenas nove trabalhos no total (8 da Medline e 1 da Lilacs). Após exclusão por título e resumo, foram selecionadas oito publicações para análise de texto completo. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e inclusão, foram selecionados os oito artigos para a análise qualitativa. Existe uma semelhança entre os fenótipos comportamentais da MPS III e do TEA quanto a fala, linguagem, comunicação e dificuldades sociais. **Considerações Finais:** Apesar de frequentemente preencherem critérios diagnósticos para TEA, os pacientes com MPS III não podem ser diagnosticados como TEA, sendo esse um diagnóstico errôneo para esses pacientes, o qual resulta em oportunidades reduzidas de aconselhamento genético e de tratamento eficazes.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose III; Transtorno do espectro autista; Doenças raras.

ABSTRACT

Many children with mucopolysaccharidosis type III MPS III have acquired symptoms of Autistic Spectrum Disorder (ASD). Thus, such children are misdiagnosed as ASD, later obtaining the diagnosis of MPS III. **Objective:** to carry out a systematic search of the literature on the presence of ASD in individuals with MPS III and the diagnostic implications. **Methodology:** This is a systematic review of the literature in the Lilacs and Medline electronic databases, carried out from May to July 2022, using the descriptors “Autism Spectrum Disorder” and “Mucopolysaccharidosis III”. Published articles on ASD symptoms in individuals with MPS III were selected, following the Guidelines for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) items. **Results and Discussion:** Only nine studies were found in total (8 from Medline and 1 from Lilacs). After exclusion by title and abstract, eight publications were selected for full-text analysis. After applying the eligibility and inclusion criteria, eight articles were selected for qualitative analysis. There is a similarity between the behavioral phenotypes of MPS III and ASD in terms of speech, language, communication and social difficulties. **Conclusion:** Although they often meet diagnostic criteria for ASD, patients with MPS III cannot be diagnosed with ASD, which is a misdiagnosis for these patients, which results in reduced opportunities for genetic counseling and effective treatment.

Keywords: Mucopolysaccharidosis III; Autism Spectrum Disorder; Rare diseases.

1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPSs) são um grupo de doenças raras em que há armazenamento lisossomal, devido a mutações em genes que codificam enzimas catalisadoras da degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). O acúmulo lisossômico de moléculas de GAGs provoca a disfunção de células, tecidos e órgãos, de forma multissistêmica, com organomegalia, disostose múltipla e fásclies anormal (IRIGONHÊ et al., 2021). Na mucopolissacaridose tipo III

(MPS III), o GAG acumulado é o sulfato de heparano, responsável por promover neurodegeneração e demência em crianças (DE RISI et al., 2021).

Evidências sugerem que muitas crianças com MPS III apresentam sintomas de Transtorno do Espectro Autista (TEA). De Risi et al. (2021) afirmam que o sulfato de heparano, antes de provocar a demência nos indivíduos portadores de MPS III, gera comportamentos “autistic-like” ou comportamentos do tipo autista: inquieto, destrutivo, caótico, ansioso, agressivo e desafiador.

Os comportamentos do tipo autista estão presentes em todos os subtipos de MPS III (A a D), surgindo em uma idade posterior a um desenvolvimento inicialmente típico, ou seja, são sintomas adquiridos. A apresentação de sintomas tão semelhantes ao TEA já resultou em crianças com MPS III sendo diagnosticadas erroneamente com TEA, tendo seus diagnósticos tardios de MPS III. Isso tem repercussões para o aconselhamento genético e impossibilita intervenções para MPS III (WOLFENDEN, WITTKOWSKI e HARE, 2017).

Não obstante a relevância da temática, os estudos envolvendo MPS III e TEA ainda são bastante escassos. O presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a presença do TEA nos indivíduos com MPS III e as implicações diagnósticas.

2. METODOLOGIA

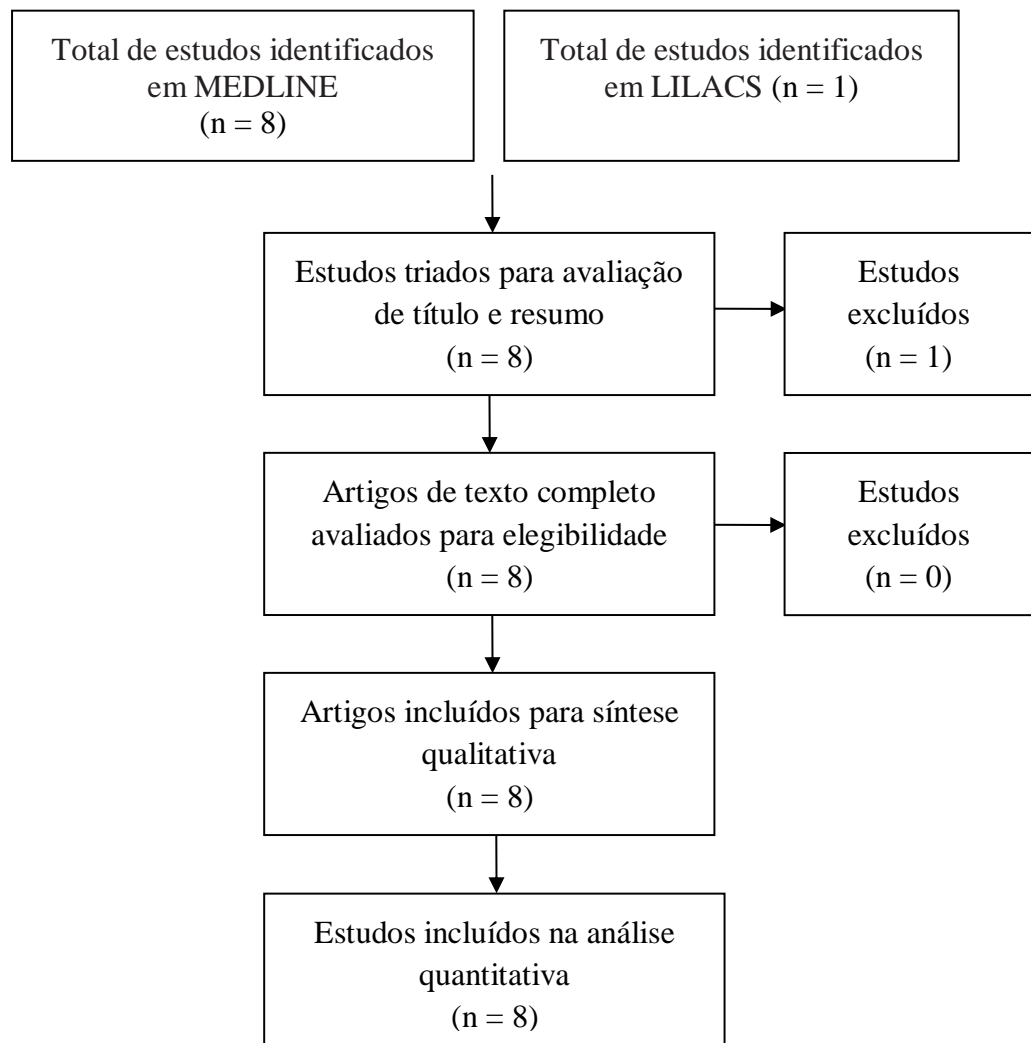
Foi realizada uma busca sistemática de estudos na literatura nos meses de maio a julho de 2022, utilizando as bases de dados Medline e Lilacs. Buscou-se selecionar estudos acerca da temática do TEA em indivíduos com MPS III, seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). Havia dois revisores independentes, e um terceiro revisor era consultado para analisar artigos que apresentassem interesse conflitante. Foram aplicados os descritores “Autism Spectrum Disorder” e “Mucopolysaccharidosis III”. Nas pesquisas, não foram impostas quaisquer restrições de idioma ou de ano de publicação.

Os critérios de inclusão de estudos foram: (1) Artigos clássicos (2) Estudos clínicos controlados (3) Estudos comparativos (4) Estudos controlados randomizados (5) Revisões sistemáticas e meta-análises. Estudos com vieses metodológicos e resultados conflitantes foram excluídos desta revisão. Foram extraídos os dados relacionados aos sintomas de TEA nos portadores de MPS III. O desfecho primário consistiu em analisar a presença desses sintomas nos indivíduos com MPS III, observando as repercussões do TEA no diagnóstico desse tipo de MPS.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados apenas nove trabalhos no total (oito da Medline e um da Lilacs). Após exclusão de artigo duplicado, foram selecionadas oito publicações para análise de texto completo. Realizada essa análise, os oito artigos foram elegidos como relevantes para compor a síntese qualitativa do presente trabalho (figura 1). Fazem parte dessa revisão sistemática, artigos que abordam os sintomas de TEA nos pacientes com MPS III. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro 1.

Figura 1 – Fluxograma da estratégia de busca por estudos



Fonte: Própria. Adaptado de: Moher et al. (doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097)©2009, under terms of Creative Commons Attribution International Licence (creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode).

Quadro 1 – Principais características dos estudos selecionados

AUTOR E ANO	REVISTA	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
DE RISI, M. et al., 2021	Nature Communications	Estudo experimental com animais.	Comportamentos semelhantes aos autistas são devidos ao aumento da proliferação de neurônios dopaminérgicos mesencefálicos originados durante a embriogênese, que não é devido à disfunção lisossomal, mas à função alterada do HS. A hiperdopaminergia e os comportamentos do tipo autista são corrigidos pelo antagonista do receptor dopaminérgico tipo D1 SCH-23390, fornecendo uma estratégia alternativa potencial ao haloperidol antagonista do tipo D2 que tem apenas efeitos terapêuticos mínimos na MPS-III A.	Esses achados identificam defeitos do desenvolvimento neurológico dopaminérgico embrionário devido à função alterada do HS levando a comportamentos semelhantes aos autistas em MPS-II e MPS-III A e suportam evidências mostrando que a função gênica alterada relacionada ao HS é causadora do autismo.
IRIGONHÊ, A. T. D. et al., 2021	Revista Paulista de Pediatria	Relato de caso clínico	Paciente masculino de 14 anos que, a partir dos 3 anos e 6 meses de idade, apresentou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor, com perda da fala e quedas frequentes, evoluindo com alterações comportamentais, agitação e agressividade. Diagnosticado como autista, não obteve resposta ao tratamento estabelecido, sendo posteriormente submetido à investigação metabólica, que evidenciou o diagnóstico de mucopolissacaridose III B.	A identificação de um distúrbio metabólico exige conectar vários sinais e sintomas, além de eliminar outras causas aparentes. A mucopolissacaridose III B é um desafio diagnóstico, particularmente nos estágios iniciais e na ausência de história familiar da doença.
LAU, A. A.; TAMANG, S. J.; HEMSLEY, K. M., 2018	Journal of Inherited Metabolic Disease	Estudo experimental com animais.	Camundongos machos MPS-III A e BTBR foram menos sociáveis em comparação com camundongos machos C57BL/6 não afetados no teste de abordagem social recíproca administrado às 20 semanas de idade. Alterações na frequência de interações sociais não foram evidentes em estágios iniciais do curso da doença, sugerindo uma aquisição de comportamentos sociais semelhantes ao TEA. Comportamentos estereotipados não foram evidentes em camundongos machos MPS-III A.	Camundongos MPS-III A adquirem comportamentos sociais autistas semelhantes à condição humana e, portanto, podem ser úteis para elucidar mecanismos geradores de sintomas e novos tratamentos para TEA.

			no teste de enterrar o mármore nem a qualidade do ninho construído pelos camundongos foi afetada.	
BARONE, R. et al., 2018	Italian Journal of Pediatrics	Revisão de literatura	A avaliação neurocognitiva em crianças com MPS neuronopática pode ser desafiadora devido a possíveis funções cognitivas baixas e distúrbios comportamentais, e deficiências sensoriais e físicas. Uma cuidadosa avaliação clínica preliminar deve ser realizada para reconhecer ou excluir perda auditiva (aguda ou crônica, condutiva ou neurosensorial), dificuldades nos movimentos finos das mãos devido a deformidades ósseas e rigidez articular, e outros distúrbios ortopédicos que prejudicam as atividades que requerem força ou equilíbrio.	É necessária uma avaliação precisa nessas crianças para monitorar a progressão precoce da doença, particularmente em vista das novas abordagens terapêuticas disponíveis. O conhecimento dos fenótipos neurocomportamentais da MPS pode ser crítico para reconhecimento, diagnóstico precoce e programação e monitoramento de intervenções. Pode ser útil para famílias planejarem o cuidado futuro de seu filho.
WOLFENDEN, C.; WITTKOWSKI, A.; LEBRE, D. J. et al., 2017.	<u>Journal of autism and developmental disorders</u>	Revisão sistemática de cinco bases de dados, desde o início até 2017.	As dificuldades de fala, linguagem e comunicação consistentes com TEA estavam presentes na MPS III, enquanto comportamentos e interesses repetitivos e restritos foram menos amplamente relatados.	A presença de sintomas semelhantes ao TEA pode resultar em diagnóstico tardio ou erro de diagnóstico da MPS III e impedir oportunidades de aconselhamento genético e fornecimento de tratamentos.
KIYKIM, E. et al., 2016.	<u>Autism Research</u>	Os dados foram coletados retrospectivamente para 778 crianças com TEA.	300 dos 778 pacientes com TEA cujas investigações físicas e metabólicas foram completas e que atenderam aos critérios desse estudo foram inscritos. Entre as 300 crianças com autismo, o EIM foi diagnosticado em nove pacientes da seguinte forma: dois pacientes foram diagnosticados com fenilcetonúria e um paciente foi diagnosticado com deficiência de biotinidase; um paciente foi diagnosticado com mucopolissacaridose tipo III e um paciente foi diagnosticado com homocistinúria clássica; um paciente foi diagnosticado com acidemia glutárica tipo 1 e um paciente foi diagnosticado com deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia curta; um paciente foi diagnosticado com argininemia, e um paciente foi diagnosticado com acidúria L-2-hidroxi glutárica.	Pacientes com EIM podem apresentar características autistas.



RUMSEY, R. K. et al., 2014.	<u>Tha Journal of Pediatrics</u>	estudo neurocomportamental longitudinal com 21 crianças	Treze das 21 crianças avaliadas preencheram os critérios ADOS para TEA/autismo. A pontuação ADOS foi fortemente associada à idade; todas as 11 crianças com idade >46 meses preencheram os critérios, em comparação com apenas 2 de 10 com idade <46 meses. As anormalidades sociais e afetivas foram as mais frequentes; interesses restritos e comportamentos repetitivos foram em grande parte ausente.	Uma incidência aumentada de comportamentos sociais do tipo TEA foi observada na idade de 3-4 anos em crianças com MPS IIIA de início precoce. Embora mais frequente nas crianças severamente prejudicadas, comportamentos semelhantes ao TEA foram observados em toda a gama de comprometimento cognitivo. Os médicos devem estar cientes de que quando uma criança adquire comportamentos semelhantes ao TEA, a MPS IIIA deve ser incluída no diagnóstico diferencial.
WIJBURG, F. A. et al., 2013.	<u>Acta Pædiatrica</u>	Revisão de literatura	A mucopolissacaridose III é uma doença genética rara caracterizada por declínio cognitivo progressivo e hiperatividade grave que não responde a estimulantes. As características somáticas são relativamente leves. Os pacientes são frequentemente diagnosticados erroneamente como tendo atraso no desenvolvimento idiopático, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e/ou transtornos do espectro autista, colocando-os em risco de testes e tratamentos desnecessários.	Crianças com atraso no desenvolvimento ou na fala, especialmente aquelas com características somáticas típicas ou anormalidades comportamentais, devem ser rastreadas para MPS III.

Fonte: Autoria própria

3.1 GÊNESE DOS COMPORTAMENTOS AUTISTAS NA MPS III

Compreender os mecanismos que levam aos comportamentos autistas na MPS III é a base para uma associação correta entre essa doença e o TEA. Um dos genes associados a um fenótipo de TEA é o SGSH, o mesmo que codifica a enzima N-sulfoglucosamina sulfotransferase (SGSH), envolvida, por sua vez, no catabolismo de SH. Indivíduos com a atividade deficiente da enzima, devido a alguma alteração nesse gene, terão o acúmulo de SH e, conseqüentemente, a MPS III (LAU, TAMANG, HEMSLEY, 2018). Sabe-se também que o SH é parte integrante dos complexos organizadores sinápticos centrais neurexina e neuroligina, cujos genes (NRXN e NLGN, respectivamente) sofrem mutações no TEA. (DE RISI et al., 2021).

Acerca da atuação do SH no SNC, De Risi et al. (2021) explicam que o SH e suas proteínas conjugadas são GAGs que compõem a matriz extracelular a qual envolve os neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, desempenhando um papel importante na regulação do sistema dopaminérgico e também são co-receptores de muitos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), como FGF2 e FGF8, os quais são cruciais para o desenvolvimento do sistema dopaminérgico. Por outro lado, segundo esses autores, a sinalização SH-FGF2 é prejudicada em células de pacientes com MPS-IIIB e MPS-I.

Sumariamente, o metabolismo alterado do SH, presente na MPS III, desencadeia uma função alterada do SH, resultando em anormalidades da dopamina mesencefálica, as quais podem estar envolvidas no desenvolvimento de comportamentos semelhantes aos autistas (DE RISI et al., 2021).

3.2 DESCRIÇÃO DOS COMPORTAMENTOS AUTISTAS EM INDIVÍDUOS COM MPS III

As manifestações clínicas da MPS III iniciam-se após um período de desenvolvimento aparentemente normal. Irigohê et al. (2021) dividem a história natural da doença em três fases: na primeira, a criança apresenta leve atraso no desenvolvimento acompanhado por manifestações somáticas (recorrência de doenças de ouvido, nariz e garganta, além de afecções gastrintestinais); na segunda, sobressaem-se dificuldade comportamental, hiperatividade e distúrbios do sono, e na última fase, a criança sofre perda de processos intelectuais e funções motoras.

Barone et al. (2018) reforçam essa classificação dos sintomas na MPS III, seguindo um modelo trifásico: nos primeiros dois anos, os pacientes apresentam um atraso no desenvolvimento, principalmente nas habilidades de fala (fase inicial); em uma média de 2 a 4

anos de idade (fase intermediária), as anormalidades comportamentais tornam-se evidentes, com acessos de raiva frequentes e graves, sintomas de ansiedade com ataques de pânico, apresentando também fobias, além de hiperatividade, diminuição da atenção e comportamento impulsivo; já a fase tardia da doença começa por volta dos 10 anos e é caracterizada por uma diminuição do comportamento desafiador e um aumento das dificuldades motoras (espasticidade, perda de equilíbrio) e dos distúrbios alimentares.

Os sintomas relacionados ao TEA, presentes principalmente nessa segunda fase da doença, são categorizados por Wolfenden, Wittkowski e Hare (2017) como: dificuldades de fala, linguagem e comunicação (atraso no desenvolvimento da fala, vocabulário limitado, afasia, ecolalia e contato visual reduzido ou ausente); comportamento repetitivo e restrito; e dificuldades sociais (agressão em situações sociais, dificuldades de relacionamentos, dificuldades de fazer contatos pessoais, imaturidade social e interação social prejudicada). A primeira categoria, sobretudo a fala, é a mais afetada das funções (IRIGONHÊ et al., 2021).

O início dos sintomas de TEA ocorre geralmente entre um e três anos de idade, intensificando-se quando a criança atinge, em média, os quatro anos de idade, segundo o estudo de Rumsey et al. (2014). Nesse estudo, os comportamentos autistas de crianças com MPS III do subtipo A foram avaliados usando o protocolo padrão-ouro para o diagnóstico do autismo, o ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule). Os mesmos autores encontraram, como um dos resultados, que todas as crianças do estudo, após os 46 meses de idade, apresentaram sintomas preenchendo os critérios do ADOS para TEA (RUMSEY et al., 2014).

Entretanto, apesar de muitas crianças com MPS III atenderem aos critérios diagnósticos do TEA, elas não podem ser diagnosticadas como tal, uma vez que os comportamentos autistas são adquiridos, ou seja, emergiram de um desenvolvimento previamente normal e antecedentes comportamentais normais (RUMSEY et al., 2014). Barone et al. (2018) confirmam que, ao contrário das crianças com TEA idiopático, os sintomas sociais e comunicativos na MPS III são evidentes após os três anos de idade e, além da ecolalia, as crianças com MPS III não apresentam interesses restritos ou comportamentos repetitivos.

3.3 TEA DIAGNOSTICADO ERRONEAMENTE EM PACIENTES COM MPS III

Sete dos oito artigos dessa revisão abordaram o diagnóstico errôneo de TEA em crianças com MPS III, demonstrando que a frequência desse erro diagnóstico é significativa. Barone et al. (2018) argumentam que crianças com MPS III podem ser inicialmente diagnosticadas com TEA ou outros transtornos do neurodesenvolvimento (atraso no desenvolvimento, atraso na

linguagem, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade), porque os médicos tendem a se concentrar no atraso do neurodesenvolvimento e nos problemas comportamentais, que são características de apresentação proeminentes.

De fato, existe uma sobreposição dos fenótipos comportamentais da MPS III e do TEA, especialmente nos domínios da fala, linguagem, comunicação e dificuldades sociais (WOLFENDEN, WITTKOWSKI e HARE, 2017). De Risi et al. (2021) ratificam que comportamentos autistas são tão difundidos na MPS-III que levam a um diagnóstico errôneo do TEA.

Um dos estudos dessa revisão coletou dados retrospectivamente de 778 crianças diagnosticadas com TEA, visando rastrear distúrbios metabólicos, uma vez que estes estão associados ao TEA em uma frequência maior que na população geral. Dentre as doenças metabólicas encontradas, a MPS III estava presente em pacientes diagnosticados erroneamente como TEA. (KIYKIM et al., 2016).

Wijburg et al. (2013) apontam como causa desse diagnóstico errôneo a sutileza das características somáticas da MPS III, constituindo um desafio diagnóstico, principalmente nos estágios iniciais e na ausência de história familiar da doença. (WIJBURG et al., 2013).

Rumsey et al. (2014) afirmam que uma criança exibindo falta de ganho de desenvolvimento ou diminuição da cognição, juntamente com comportamentos sociais autistas adquiridos, devem ser sinais de alerta para o pediatra incluir MPS III no diagnóstico diferencial. Além disso, os médicos devem prestar atenção à presença de dificuldades de sono, especialmente reversões completas dos ritmos dia-noite e funcionamento circadiano prejudicado, dismorfismos faciais e infecções recorrentes de ouvido, nariz e garganta (WOLFENDEN, WITTKOWSKI e HARE, 2017).

Benefícios do diagnóstico precoce da MPS III incluem aconselhamento genético para a família, maior probabilidade de alcançar tratamentos eficazes e qualidade de vida potencialmente melhorada, incluindo intervenções que apoiam a comunicação e habilidades sociais (WOLFENDEN, WITTKOWSKI e HARE, 2017).

Por outro lado, com o diagnóstico incorreto, elas podem sofrer abordagens desnecessárias ou prejudiciais, como ocorreu com o paciente relatado no estudo de Irigohê et al. (2021), em que a criança recebeu diagnóstico de TEA e iniciou o tratamento, com acompanhamento escolar e uso de medicações. Contudo a terapia não teve êxito, pois nos casos de MPS III, é comum que o paciente não responda ou responda mal aos medicamentos padrão e às intervenções baseadas em comportamento (IRIGONHÊ et al., 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho propôs-se a revisar sistematicamente as publicações sobre a relação entre TEA e MPS III, destacando as implicações diagnósticas dessas duas doenças. Embora a literatura encontrada não seja robusta, esse estudo encontra evidências de que os comportamentos autistas estão presentes em indivíduos com MPS III, sobretudo nos domínios da fala, da linguagem e da comunicação.

Apesar de por vezes preencherem critérios diagnósticos para TEA, os pacientes com MPS III não podem ser diagnosticados como TEA, sendo esse um diagnóstico errôneo para esses pacientes, o qual resulta em oportunidades reduzidas de aconselhamento genético e de tratamento eficazes.

REFERÊNCIAS

BARONE, R.; PELLICO, A.; PITALLÀ, A.; GASPERINI, S. Neurobehavioral phenotypes of neuropathic mucopolysaccharidoses. **Ital. J. Pediatr.**, v. 16, n. 44, p. 107-115, 2018.

DE RISI, M. et al. Altered heparan sulfate metabolism during development triggers dopamine-dependent autistic-behaviours in models of lysosomal storage disorders. **Nat. Commun.**, v. 12, n. 3495, p. 1-17, 2021.

IRIGONHE, A. T. D. et al. Mucopolissacaridose tipo III-B mal diagnosticada como transtorno de espectro autista: relato de caso e revisão de literatura. **Rev. paul. pediatr.**, v. 39, n. 2019397, p. 1-5, 2021.

KIYKIM, E. et al. Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders. **Autism. Res.**, v. 9, n. 2, p. 217-223, 2016.

LAU, A. A.; TAMANG, S. J.; HEMSLEY, K. M. MPS-IIIA mice acquire autistic behaviors with age. **Journal of Inherited Metabolic Disease.** v. 41, p. 669-677, 2018.

RUMSEY, R. K. et al. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. **J. Pediatr.**, v. 164, n. 5, p. 1147-1151, 2014.

WIJBURG, F. A.; WĘGRZYN, G.; BURTON, B. K.; TYLKI-SZYMAŃSKA, A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. **Acta. Paediatr.**, v. 102, n. 5, p. 462-470, 2013.

WOLFENDEN, C.; WITTKOWSKI, A.; HARE, D. J. Symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Mucopolysaccharide Disease Type III (Sanfilippo Syndrome): A Systematic Review. **J Autism Dev Disord.**, v. 47, n. 11, p. 3620-3633, 2017.