

Marianne Magalhães Fortes¹
Rafael Everton Assunção Ribeiro da
Costa²
Poliana Rodrigues de Abreu¹
Cíntia Maria de Melo Mendes¹

¹Centro Universitário Univovafapi, Brasil.

²Universidade Estadual do Piauí, Brasil.

RESUMO

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio poligênico do neurodesenvolvimento que se caracteriza por sintomas comportamentais, como interações sociais e de comunicação prejudicadas e comportamentos repetitivos em níveis variados. O câncer é uma patologia de grande morbimortalidade, caracterizada pela proliferação descontrolada de células, cuja origem deriva de mutações da sequência de DNA. Curiosamente, o sequenciamento do genoma humano revelou extensa sobreposição em 138 genes de risco para TEA e câncer, sugerindo que o risco aumentado de câncer em indivíduos com TEA pode ter uma base genética significativa. **Objetivo:** Relatar dois casos de ocorrência de neoplasias em pacientes portadores de transtorno do espectro autista (TEA). **Relatos de Caso:** Caso 1: paciente do gênero masculino, pardo, 2 anos e 3 meses, portador de leucemia linfoblástica aguda e TEA, tratado com quimioterapia, evoluindo para óbito. Caso 2: paciente do gênero masculino, branco, 33 anos e 3 meses, portador de linfoma Hodgkin e TEA, tratado com quimioterapia, evoluindo para recuperação. **Conclusão:** Os dois casos descritos ocorreram em pacientes com TEA, do sexo masculino e que apresentaram neoplasias hematológicas, dando visibilidade à associação entre TEA e neoplasias.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Neoplasias; Associação.

ABSTRACT

Introduction: Autistic spectrum disorder (ASD) is a polygenic neurodevelopmental disorder that is characterized by behavioral symptoms, such as impaired social and communication interactions and repetitive behaviors at varying levels. Cancer is a pathology of great morbidity and mortality, characterized by the uncontrolled proliferation of cells, the origin of which derives from mutations in the DNA sequence. Interestingly, the human genome sequencing revealed extensive overlap in 138 risk genes for ASD and cancer, suggesting that the increased risk of cancer in individuals with ASD may have a significant genetic basis. **Objective:** To report two cases of cancer occurrence in patients with autistic spectrum disorder (ASD). **Case Reports:** Case 1: male patient, brown, 2 years and 3 months, with acute lymphoblastic leukemia and ASD, treated with chemotherapy, progressing to death. Case 2: male patient, white, 33-year-old and 3-month-old patient with Hodgkin's Lymphoma and ASD, treated with chemotherapy, progressing to recovery. **Conclusion:** The two cases described occurred in patients with ASD, male and who presented hematological neoplasms, giving visibility to the association between ASD and neoplasms.

Key-words: Autism Spectrum Disorder; Neoplasms; Association.

✉ **Rafael Costa**

R. Olavo Bilac, 2335, Centro, Teresina,
Piauí
CEP: 64001-280
📧 rafaelearcosta@gmail.com

Submetido: 22/10/2020

Aceito: 02/12/2020



INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio poligênico do neurodesenvolvimento, que é diagnosticado clinicamente por meio de sintomas comportamentais, como interações sociais e de comunicação prejudicadas e comportamentos repetitivos em níveis variados.¹ Descrito pela primeira vez em 1943, por Leo Kanner, como distúrbios autísticos do contato afetivo, o TEA era subdividido nas primeiras classificações em autismo infantil, síndrome de Asperger, transtorno invasivo do desenvolvimento e transtorno desintegrativo da infância. Contudo, todos esses grupos foram fundidos em um único diagnóstico, o TEA, pela 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), e analisados por déficits em dois domínios centrais: interação social e comunicação e comportamentos repetitivos e restritos.¹⁻⁴

O TEA se inicia antes dos 3 anos e estudos têm demonstrado ser possível realizar o diagnóstico entre 2 e 3 anos, embora este seja desafiador em alguns casos nessa faixa etária.² Dados divulgados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* indicam haver uma prevalência do TEA de 1 para cada 100 crianças mundialmente, prevalecendo em indivíduos do sexo masculino.⁵ Portanto, é estimado que haja no Brasil cerca de 2 milhões de indivíduos dentro do espectro autista.⁵

A etiologia do TEA é multifatorial e ainda pouco entendida, porém já há evidências apontando a influência etiológica de fatores ambientais relativos à mãe, como infecções e alterações da microbiota intestinal durante a gravidez.⁶ Quanto a patogênese, o TEA é considerado heterogêneo e complexo, com alterações iniciando nos primeiros estágios embrionários com ruptura da proliferação e diferenciação celular, o que leva a uma série de eventos sequenciais, como alteração da migração neuronal, desorganização laminar, alteração na maturação dos neurônios, crescimento de neuritos, problemas de sinaptogênese e redução do funcionamento da rede neural.⁷

Existem evidências de um risco aumentado de câncer em indivíduos com TEA de base genética, tendo sido relatado pelo sequenciamento do genoma humano uma sobreposição em 138 genes de risco para transtorno do espectro autista e câncer.⁸ Fatores de transcrição geneticamente implicados no autismo e no câncer incluem os genes ADNP, PAX5, FOXP1, TCF7L2 e TBLXR1,¹ sendo importante o gene PTEN, gene supressor de tumor fosfatase e homólogo de tensinas, um conhecido gene supressor de tumor que sofre mutação em vários tipos de neoplasias, como câncer de mama, tireoide, macrocefalia e em casos de TEA.⁹⁻¹⁰ Esses genes sobrepostos implicados no TEA e câncer estão associados com a remodelação da cromatina, com a manutenção do genoma humano e com vias de transdução de sinal, levando a alterações no núcleo que

podem estar relacionadas ao desenvolvimento de ambas as condições.⁴ Outro mecanismo etiológico de possível associação entre TEA e neoplasias é por meio de alterações metabólicas (obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemias, dentre outras), que ocorrem com mais frequência no espectro autista e também são fatores de risco para o desenvolvimento de câncer.¹¹

Em face das amplas possibilidades de associação entre TEA e neoplasias por meio de mecanismos de bases genéticas e ambientais, este estudo objetivou relatar dois casos de neoplasias em pacientes portadores de transtorno do espectro autista diagnosticados em um serviço de psiquiatria e psicologia e acompanhados em uma clínica de oncologia, ambos localizados em Teresina, Piauí, Brasil.

RELATOS DE CASO

O estudo que culminou no relato dos dois casos abaixo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, Piauí, Brasil, sob o número CAAE: 26435519.5.0000.5210. Os preceitos contidos na resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n. 466/12 foram observados.

Caso 1

Paciente do gênero masculino, 2 anos e 3 meses de idade ao atendimento oncológico inicial, pardo. Recebeu diagnóstico prévio de transtorno do espectro do autismo, mas sem identificação do subtipo. Fazia tratamento contínuo com Risperidona. O relatório psicológico o descrevia como: "Paciente possui atrofia do lobo esquerdo do cérebro, diagnosticada por Ressonância Nuclear Magnética, e apresenta pouca comunicação, fala limitada e olhar não dirigido, além de pouco sociável". Após atendimento com médico oncologista na clínica, foi diagnosticado com leucemia linfoblástica aguda e recebeu acompanhamento no mesmo local. Foi submetido a ciclos de quimioterapia com Citarabina e L-asparaginase, contudo o paciente foi a óbito 1 ano e 4 meses após o atendimento oncológico inicial. Os dados referentes a este paciente seguem descritos na tabela 1.

Caso 2

Paciente do gênero masculino, 33 anos e 3 meses de idade ao atendimento oncológico inicial, branco. Também recebeu diagnóstico prévio de transtorno do espectro do autismo, mas também sem identificação do subtipo. Fazia tratamento com Risperidona e Sertralina. O relatório psicológico o descrevia como: "Paciente caracterizado por infantilização e dependente de cuidadores". Recebeu acompanhamento na clínica e foi submetido a exames que o diagnosticaram com esclerose nodular, um tipo de linfoma Hodgkin. Recebeu

Tabela 1: Descrição das características do paciente do caso 1.

	Sexo	Raça	Idade	Neoplasia	Conduta	Evolução
Paciente 1	Masculino	Parda	2 anos	Leucemia Linfoblástica Aguda	Quimioterapia (Citarabina + L-asparaginase)	Óbito

Tabela 2: Descrição das características do paciente do caso 2.

	Sexo	Raça	Idade	Neoplasia	Conduta	Evolução
Paciente 2	Masculino	Branca	33 anos	Linfoma Hodgkin (Esclerose Nodular)	Quimioterapia (Esquema ABVD)	Recuperação

tratamento de quimioterapia com ciclos do Esquema (ABVD), com Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina. O médico responsável pelo tratamento preferiu não realizar a radioterapia. Paciente evoluiu com recuperação da doença. Os dados referentes a este paciente seguem descritos na tabela 2.

DISCUSSÃO

De etiologia multifatorial, o TEA leva a manifestações comportamentais semelhantes.¹² Esta síndrome está associada a malformações do cérebro, coração, rins e sistema geniturinário e é caracterizada por uma ampla gama de disfunções intelectuais, como deficiência intelectual e prejuízos em funções básicas da vida.¹³

De acordo com a DSM-5 e com a CID-10 (10ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde), o diagnóstico de TEA é essencialmente clínico e o aparecimento dos sintomas pode ocorrer antes dos 3 anos de idade, sendo possível realizar o diagnóstico antes dos 18 meses.^{3,14} Desse modo, é possível ter a ocorrência do início dos sintomas e o diagnóstico antes dos 2 anos,¹² idade que o paciente do caso 1 tinha quando iniciou o atendimento na clínica oncológica. Existem ainda instrumentos que podem facilitar o diagnóstico precoce, como a *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), uma consagrada escala para rastreamento de autismo em crianças com até 3 anos.¹²

Segundo a *American Cancer Society*,¹⁵ o risco de uma pessoa desenvolver leucemia linfoblástica aguda é inferior a 0,1% e ligeiramente maior em homens e em caucasianos, sendo intensificado em crianças de até 5 anos.¹⁵ Dados semelhantes foram levantados por meio do caso 1, que recebeu o mesmo diagnóstico, era do sexo masculino e tinha 2 anos. Cabe destacar que ambos os pacientes analisados eram do sexo masculino, o que está de acordo com a literatura, que aponta uma prevalência de TEA de 4:1 entre homens e mulheres.¹⁶

Em um estudo de coorte com seguimento de 20 anos sobre as principais causas de morte em portadores

de autismo, constatou-se que as mais importantes foram parada cardíaca e câncer e, apesar da leucemia linfoblástica aguda ter menor mortalidade em crianças do que em adultos, essa foi a causa da morte do paciente do caso 1.^{17,18} O esquema quimioterápico utilizado neste paciente foi o considerado padrão para a doença.¹⁵

O tratamento sintomático do TEA é dificultado dada a sua heterogeneidade clínica e genética. Assim, não há tratamentos farmacológicos definidos para os sintomas nucleares, sendo aprovados pelo *Food and Droughs Administrations* (FDA) e utilizados empiricamente na clínica: Risperidona, para o tratamento de comportamentos agressivos e repetitivos, inclusive foi utilizada pelos dois pacientes relatados, e o Aripiprazol para a amenizar a irritabilidade; além disso, também são utilizadas terapias comportamentais e ambientes de aprendizado altamente controlados.^{6,12}

Em estudo realizado por Huey-Ling et al,¹⁹ analisou-se 8438 pacientes diagnosticados com autismo, 20 apresentaram neoplasia, entre elas as hematológicas, do sistema nervoso central, digestivas, geniturinárias e dos ossos.¹⁹ Destas neoplasias hematológicas (30% do total), 83,33% foram leucemias e 16,66% linfomas, o que está de acordo com os dois casos relatados neste estudo.¹⁹

O linfoma de Hodgkin (HL) é uma história de sucesso nas neoplasias hematológicas, com taxas de cura superiores a 85-90% em pacientes jovens (<60 anos).²⁰ O tratamento do HL de primeira linha inclui vários agentes quimioterápicos, como o esquema ABVD (doxorubicina, adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), com ou sem radioterapia.²⁰ Todos esses dados concordam com o paciente do caso 2, que apresentou linfoma de Hodgkin, tinha 33 anos, fez uso do mesmo esquema quimioterápico e evoluiu para cura.

Nos dois casos relatados, um diagnóstico clínico de TEA precedeu o diagnóstico do câncer. Não foram encontrados indícios sugestivos de que o câncer e/ou sua terapia agravaram os sintomas típicos do TEA nestes pacientes. Contudo, nos dois casos relatados, observou-se que houve uma maior preocupação em relação a aspectos da saúde do paciente por parte da família somente após o diagnóstico de câncer, o que

pode também contribuir para atrasar a detecção de potenciais neoplasias em outros casos de indivíduos no espectro autista, mesmo havendo essa relação de bases genéticas e ambientais entre TEA e neoplasias já descrita.

CONCLUSÃO

Os dois casos descritos ocorreram em pacientes com TEA, do sexo masculino e que apresentaram neoplasias hematológicas. Este estudo busca também dar visibilidade à importante associação entre o diagnóstico de TEA e a ocorrência de neoplasias, entre elas aquelas de origem hematológica, ressaltando-se também a possibilidade de ocorrência de tumores de outras naturezas, como aqueles geniturinários, do sistema nervoso central, de origem gástrica e dos ossos, como aponta a literatura.

FINANCIAMENTO

Este estudo contou com financiamento por meio da bolsa de iniciação científica do Programa de Pesquisa do Centro Universitário Uninovafapi (Edital Nº 20/2019-2020).

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Centro Universitário Uninovafapi pelo incentivo por meio da bolsa de iniciação científica, a qual ajudou a viabilizar o projeto de pesquisa que culminou nestes relatos de casos.

CONFLITO DE INTERESSES

Declaramos não haver conflitos de interesse de qualquer natureza neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Crawley JN, Heyer WD, La Salle JM. Autism and cancer share risk genes, pathways, and drug targets. *Trends Genet.* 2016; 32:139-46. doi: 10.1016/j.tig.2016.01.001
2. Klin A. Autism and Asperger syndrome: an overview. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; 28(sp. Issue):S3-11. doi: 10.1590/S1516-44462006000500002
3. American Psychiatric Association. Washington: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5); c2016. [citado em 2020 Set 14]. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
4. Markkanen E, Meyer U, Dianov GL. DNA Damage and repair in Schizophrenia and autism: implications for cancer comorbidity and beyond. *Int J Mol Sci.* 2016; 17:856. doi: 10.3390/

ijms17060856

5. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years: autism and developmental disabilities monitoring network: 11 sites: United States, 2016. *MMWR.* 2020; 69:1-12.
6. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha SK, Sasse A, Sadek B. Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Front Neurosci.* 2018; 12:304. doi: 10.3389/fnins.2018.00304
7. Siniscalco D, Kannan S, Semprún-Hernández N, Eshraghi AA, Brigida AL, Antonucci N. Stem cell therapy in autism: recent insights. *Stem Cells Cloning.* 2018; 11:55-67. doi: 10.2147/S155410
8. Gabrielli AP, Manzardo AM, Butler MG. Gene analytics pathways and profiling of shared autism and cancer genes. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:1166. doi: 10.3390/ijms20051166
9. Darbro BW, Singh R, Zimmerman MB, Mahajan VB, Bassuk AG. Autism linked to increased oncogene mutations but decreased cancer rate. *PLoS One.* 2016; 11:e0149041. doi: 10.1371/journal.pone.0149041
10. Smith IN, Thacker S, Jaini R, Eng C. Dynamics and structural stability effects of germline PTEN mutations associated with cancer versus autism phenotypes. *J Biomol Struct Dyn.* 2019; 37:1766-82. doi: 10.1080/07391102.2018.1465854
11. Wen Y, Herbert MR. Connecting the dots: overlaps between autism and cancer suggest possible common mechanisms regarding signaling pathways related to metabolic alterations. *Med Hypotheses.* 2017; 103:118-23. doi: 10.1016/j.mehy.2017.05.004
12. Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med.* 2016; 22:345-61.
13. Cogné B, Ehresmann S, Beauregard-Lacroix E, Rousseau J, Besnard T, Garcia T et al. Missense Variants in the histone acetyltransferase complex component gene TRRAP cause autism and syndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2019; 104:530-41. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.01.010
14. Organização Panamericana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS). CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10. ed. São Paulo: Edusp; 2017.
15. American Cancer Society. Atlanta: about acute lymphocytic leukemia (ALL). c2020. [citado em 2020 Set 14]. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8669.00.pdf>

16. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: autism and developmental disabilities monitoring network: 11 sites: United States, 2016. Centers for Disease Control and Prevention. 2020; 69:1-12.

17. Fairthorne JC, De Klerk NH, Leonard HM, Whitehouse AJO. Mothers of children with autism have different rates of cancer according to the presence of intellectual disability in their child. *J Autism Dev Disord.* 2016; 46:3106-14.

18. DaWalt LS, Hong J, Greenberg JS, Mailick MR. Mortality in individuals with autism spectrum disorder: predictors over a 20- year period. *Autism.* 2019; 23:1723-39. doi: 10.1177/1362361319827412

19. Huey-Ling C, Chia-Jen L, Yu-Wen H, Chiu-Mei Y, Tzeng-Ji C, Susan SFG. Risk of cancer in children, adolescents, and young adults with autistic disorder. *The Journal of Pediatrics.* 2015; 166:418-23. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.029

20. Rodday AM, Hahn T, Kumar AJ, Lindenauer PK, Friedberg JW, Evens AM et al. First-line treatment in older patients with Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER): medicare population-based study. *Br J Haematol.* 2020; 190:1-14. doi: 10.1111/bjh.16525