

Regressione vs. non regressione nel disturbo autistico*

Regression vs. no regression in autistic disorders

P. BERNABEI, A. CERQUIGLINI, M.T. GIANNINI, V. LEUZZI,
D. MIRAGLIA, M. NORI

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Psichiatriche e Riabilitative dell'Età Evolutiva,
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

PAROLE CHIAVE. – Autismo - Regressione - Studi longitudinali Intervento precoce
KEY WORDS. – Autism - Regression - Longitudinal studies - Early intervention

Summary

Developmental regression is a complex phenomenon which occurs in 20 to 49% of the autistic population. It is described by parents as well by researches as a more or less sudden loss of interest and attention towards others and the environment, loss of words, of communicative and imitative gestures, occurring after a period of "normal" or sometimes delayed, development. Many aspects of regression are still unclear and form a sort of a problem within a problem. Research on regression has been hindered by the lack of accepted and shared diagnostic criteria, and is mostly based on retrospective parental reports. Regression has similarities, and differences, with a similar phenomenon that occurs in cases of childhood disintegrative disorder (CDD). However significant differences that emerge from the clinical histories of the two disorders justify, at the present state of the research, separate diagnostic classifications for the two disorders.

The question whether autism with regression is a variant expression of the disorder itself or whether it forms a separate group is still open.

Autismo e Regressione

In accordo con i criteri diagnostici previsti dalla quarta edizione del DSM IV ¹ le caratteristiche principali del Disturbo Autistico consistono nella presenza di un atipico o ritardato sviluppo nell'interazione sociale, nel linguaggio e nella comunicazione e di un repertorio di attività ed interessi considerevolmente ristretto. Tali aspetti devono essere presenti nel bam-

Le richieste di estratti vanno inviate a: Prof.ssa Paola Bernabei, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Psichiatriche e Riabilitative dell'Età Evolutiva Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Via dei Sabelli 108, 00185 Roma - Tel. +39 06 4452233 - E-mail: paola.bernabei@uniroma1.it

* Comunicazione svolta al Corso Satellite su "Riabilitazione e Trattamento farmacologico nei disturbi neuropsichici del bambino", a cura della Sezione di Riabilitazione della SINPIA. Napoli, 7-10 Dicembre 2005.

bino entro i 3 anni di età. Diverse ricerche hanno segnalato che tra il 31 e il 55% dei casi totali di autismo l'insorgenza è presente nel primo anno di vita mentre dal 75% all'88% i sintomi si accertano nei primi 2 anni ^{29 36}. Studi che si basavano su notizie fornite dai genitori hanno proposto tra i 16 e i 18 mesi come il periodo in cui si verifica la comparsa dei primi sintomi di autismo ^{11 29 31 34}. La motivazione iniziale che preoccupa i genitori è solitamente associata alla comparsa di due evidenti segnali anomali nel bambino: un ritardo nella produzione verbale in alcuni casi e la perdita di abilità acquisite precedentemente in altri. Questa seconda condizione viene definita "regressione" ed è un sintomo complesso e ancora non compreso appieno.

La regressione viene descritta dai genitori e dai ricercatori stessi come una improvvisa scomparsa di interesse ed attenzione verso gli individui e l'ambiente, di parole, di gesti comunicativi ed imitativi nonché di abilità cognitive dopo un periodo di sviluppo normale o, a volte, in ritardo ^{2-6 17 20 26 33 38}.

La caratteristica più evidente della regressione è la perdita del linguaggio, ma tale definizione deve essere considerata in senso più ampio da quello letterale: essa comprende casi di bambini che non hanno perso unicamente il loro vocabolario ma anche le modalità comunicative non verbali e le capacità simboliche, cognitive e di interazione. In uno studio di Kurita ²⁰ questo elemento emerge chiaramente: il 94% dei bambini con autismo e perdita del linguaggio possedeva un vocabolario estremamente limitato e composto da parole singole al momento della regressione; il 7% delle famiglie riportava che il bambino utilizzava "molte" parole singole mentre solo il 3% dei casi era in grado di formulare una intera frase prima della regressione.

Le descrizioni dei genitori dei cambiamenti che avvengono nei loro bambini sono simili: "era un bambino normale, affettuoso, aveva cominciato a pronunciare le prime parole, salutava con la mano, imitava i versi degli animali e all'improvviso non l'ha più fatto". Studi in cui venivano visionati e valutati gli home videos di queste famiglie hanno confermato le dichiarazioni dei genitori riguardo le caratteristiche di sviluppo descritte nei bambini ^{2-4 15 23 37}. Gli home videos hanno permesso di effettuare una valutazione oggettiva dei cambiamenti descritti dai genitori: tale elemento deve essere tenuto in considerazione in quanto di grande importanza per effettuare una reale e diretta osservazione dei singoli casi.

La regressione è un fenomeno noto ai clinici che hanno esperienza diretta con tale patologia, ma allo stesso tempo molti suoi aspetti restano poco chiari e contribuiscono a creare una sorta di problema all'interno del problema stesso. In un disturbo tanto complesso come l'autismo la cui eziologia ancora non è stata individuata si va ad aggiungere una ulteriore questione da risolvere: il meccanismo alla base della perdita di abilità. La ricerca sulla regressione è stata ostacolata dalla mancanza di criteri diagnostici accettati e condivisi e dal fatto che si basi soprattutto su informazioni retrospettive apprese dai genitori, la cui validità, come già sostenuto da Lord ²², rischia di risultare inficiata dal trascorrere del tempo.

La possibilità di studiare casi di autismo durante la prima infanzia è incrementata di recente e ciò ha reso più semplice ed affidabile l'accesso alle informazioni sui primi anni di vita. Questi nuovi dati hanno contribuito a superare una sorta di scetticismo che in passato aveva messo in dubbio la reale presenza di una regressione nell'autismo.

Le stime di prevalenza della regressione nella popolazione con autismo variano tra il 20 e il 49% ^{10 15 16 20 28 33}. La percentuale di bambini in cui questo fenomeno si manifesta muta a seconda della natura del gruppo di studio, con cifre più alte da campioni composti da pochi elementi. Nei campioni in cui la popolazione utilizzata era maggiore di numero la percentuale presentava una evidente caduta ²⁷. In uno studio finalizzato ad esaminare il possibile ruolo causale della vaccinazione MMR (Morbilli-Parotite-Rosolia) nell'autismo, Fombonne e Chakrabarty ¹³ citano un precedente studio epidemiologico (Lotter, 1966), nel quale la per-

centuale di regressione nell'autismo riportata è 31,3%. Dal loro lavoro ¹³ emerge che la prevalenza della regressione è del 15% nella popolazione generale e del 18% nel campione clinico. Gli autori mettono in evidenza che una così bassa percentuale potrebbe essere causata dai criteri utilizzati nello studio che facevano riferimento all'intervista strutturata ADI-R.

L'insorgenza della regressione può presentarsi in modo acuto o graduale e secondo alcuni autori si colloca in un range di età compreso tra i 10 e i 30 mesi ²⁰, mentre a parere di altri tra i 12 e i 42 mesi ³³; il picco di incidenza si colloca intorno ai 18 mesi ¹².

Rogers ²⁷ nel suo studio riporta un ampio range di età di insorgenza: circa il 50% dei bambini aveva presentato regressione tra il primo e il secondo compleanno, il 30% più tardi (tra il secondo e il terzo), mentre il 15% dopo il terzo anno di vita.

Goldberg et al. ¹⁵ descrivono la presenza di regressione nel 33% dei casi da loro esaminati. Lord et al. ²² hanno notato che nel 25% dei bambini era riportata dai genitori la presenza dell'utilizzo di parole significative e la perdita di tale competenza nel secondo anno di età.

La presenza di regressione non sembra influenzare in modo rilevante la media di età dei bambini al momento della segnalazione. Un nostro studio mirato al riconoscimento dei sintomi precoci di autismo ha individuato nell'età media di 41 mesi quella in cui i bambini con autismo senza regressione li manifestavano. Tale evento si presentava invece all'età media di 36 mesi nei soggetti con regressione ¹¹. Wilson et al. ³⁸ hanno rilevato di recente che i bambini con autismo e regressione linguistica vengono segnalati la prima volta ad un'età media di 50,6 mesi.

Una linea di ricerca aveva ipotizzato una relazione tra regressione e vaccinazioni per il morbillo e la varicella ^{13 32}. Studi di questo tipo si sono svolti soprattutto in Inghilterra a causa della crescente convinzione che tali vaccinazioni fossero realmente legate all'insorgenza dell'autismo e della regressione. Entrambi i lavori citati hanno escluso qualsiasi tipo di associazione tra le due componenti. Un'ulteriore conferma è stata dimostrata successivamente da Richler et al. ²⁵ in uno studio multicentrico. Gli Autori, oltre a non trovare alcuna evidenza di una relazione tra la regressione e la vaccinazione per morbillo-parotite-rosolia, hanno evidenziato che la maggior parte dei bambini con autismo e regressione aveva avuto uno sviluppo, precedente alla regressione, atipico. Inoltre presentavano una prognosi peggiore rispetto ai soggetti con autismo senza regressione nelle competenze verbali e nella reciprocità sociale.

Un altro problema aperto relativo alla regressione nell'autismo riguarda somiglianze e differenze con un fenomeno simile che si verifica nei casi di Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia (CDD) ²⁴. In tale patologia la regressione sembra colpire la stessa tipologia di abilità deteriorate nell'autismo. Inoltre fattori di rischio psicosociali sono stati individuati in entrambi i disturbi e alcuni autori hanno supposto un comune meccanismo eziologico ¹⁸. Tuttavia differenze significative sono emerse dalle storie cliniche delle due patologie e proprio tali diversità giustificano, allo stato attuale della ricerca, una separata classificazione diagnostica. Ulteriori elementi che distinguono le due entità cliniche sono sicuramente l'età di insorgenza della regressione che è più tardiva nel CDD che nell'autismo (sempre dopo i 2,6 anni) e il livello di sviluppo raggiunto in precedenza: maggiormente complesso e organizzato nei CDD ⁹. Questo ultimo aspetto caratterizza proprio le conseguenze tanto evidenti e devastanti della regressione in tali bambini. Inoltre nel CDD sono presenti delle caratteristiche comportamentali non riportate nell'autismo con regressione: una fase in cui è tipico un comportamento ansioso che accompagna il periodo regressivo, un segno di coinvolgimento motorio che comprende la perdita di coordinazione e di abilità fisiche come vestirsi, lavarsi, mangiare autonomamente, l'insorgere di atassia, scialorrea e altri sintomi neurologici ²⁷.

Un ultimo aspetto che differenzia autismo con regressione e CDD concerne le prospettive prognostiche. I bambini appartenenti alla prima categoria hanno la tendenza a sviluppare un più alto livello cognitivo, hanno meno probabilità di perdere completamente il linguag-

gio e di aver bisogno di assistenza domiciliare ³⁵. Kurita et al. ¹⁹ hanno raffrontato bambini con disturbo autistico e perdita del linguaggio e bambini con CDD riguardo diverse variabili non direttamente correlate ai criteri del CDD. I soggetti con CDD possedevano una comorbidità con l'epilessia più significativa e il loro profilo intellettivo alla prima valutazione era più uniforme mentre alcuna differenza emergeva tra i due gruppi nel livello del ritardo cognitivo. Una comprensione valida della relazione tra queste due sindromi cliniche può essere ottenuta solo tramite studi in grado di identificare i meccanismi che sono alla base delle due condizioni e l'ipotetica componente neuro-biologica coinvolta. Al momento esse devono essere considerate separatamente anche se tale distinzione risulta più importante da un punto di vista speculativo che clinico. Kurita et al. ¹⁸ affermano che "...l'autismo infantile con la perdita del linguaggio è un intermediario tra il resto dell'autismo e la psicosi disintegrativa".

Autismo con Regressione vs. Autismo senza Regressione

Le caratteristiche dello sviluppo dei bambini con autismo prima dell'insorgenza della regressione devono essere definite in modo più accurato. Infatti due situazioni sono di comune riscontro: un primo caso in cui è presente una perdita di abilità debolmente acquisite; ciò avviene di solito tra i 12 e i 18 mesi di vita e all'interno di una struttura di sviluppo generalmente in ritardo e caratterizzata da lievi sintomi sociali e comunicativi. In un secondo caso, molto più raro, si osserva l'insorgenza della regressione all'interno di una struttura di sviluppo apparentemente normale fino a quel momento. Tali dati sono stati confermati grazie alla visione degli home videos che hanno permesso l'attuazione di uno studio retrospettivo sullo sviluppo dei bambini con autismo e regressione durante i primi due anni di vita ^{2-4 23 27 30}.

Alcune differenze sono presenti nell'ambito dello sviluppo tra soggetti colpiti da regressione e quelli che non la presentano e potrebbero essere di notevole rilevanza clinica così come potrebbero condurre alla identificazione di due sottogruppi all'interno della popolazione autistica. Inoltre, all'interno del gruppo di bambini con regressione vi è la possibilità che esistano diversità di sviluppo in relazione all'età di insorgenza della regressione stessa.

Diversi autori hanno esaminato il problema partendo dal tentativo di stabilire se vi fossero differenze nello sviluppo linguistico, cognitivo o adattivo dei bambini con autismo in rapporto alla presenza o meno di regressione e alla sua età di insorgenza.

Per quanto riguarda il livello linguistico gli studi di follow-up hanno rilevato, in alcuni casi, una prognosi peggiore in relazione alla presenza della regressione, se comparati con un gruppo formato da autismi non regrediti ^{8 17 20}; allo stesso tempo altri studi hanno individuato abilità linguistiche migliori in bambini con regressione in confronto a quelli senza ¹². In un confronto tra questi dati apparentemente discordanti bisogna tener conto che tali studi hanno utilizzato campioni piuttosto diversi per range di età, per livello cognitivo e per numero di soggetti. Inoltre i metodi usati sia per la raccolta dei dati che per la valutazione della baseline e del follow-up nello sviluppo linguistico erano molto diversi.

In accordo con Kobayashi e Murata ¹⁷, le abilità linguistiche o altri aspetti dello sviluppo successivo non sono risultati essere influenzati dall'età di insorgenza della regressione.

Vari autori ^{8 17 26} sono d'accordo nell'affermare che lo sviluppo cognitivo risulti impoverito nei bambini con regressione piuttosto che in quelli non regrediti; tale dato può dipendere dal fatto che nel primo gruppo rispetto al secondo è evidente una maggiore incidenza di disfunzioni cerebrali ³³.

Infine, Hoshino et al. ¹⁶ e Kurita ²⁰ hanno notato che la regressione influenzava negativamente lo sviluppo adattivo successivo, ma tale dato è stato smentito da Kobayashi e Murata ¹⁷: i dati raccolti nel loro lavoro si basavano su un follow-up esteso per un lungo periodo e

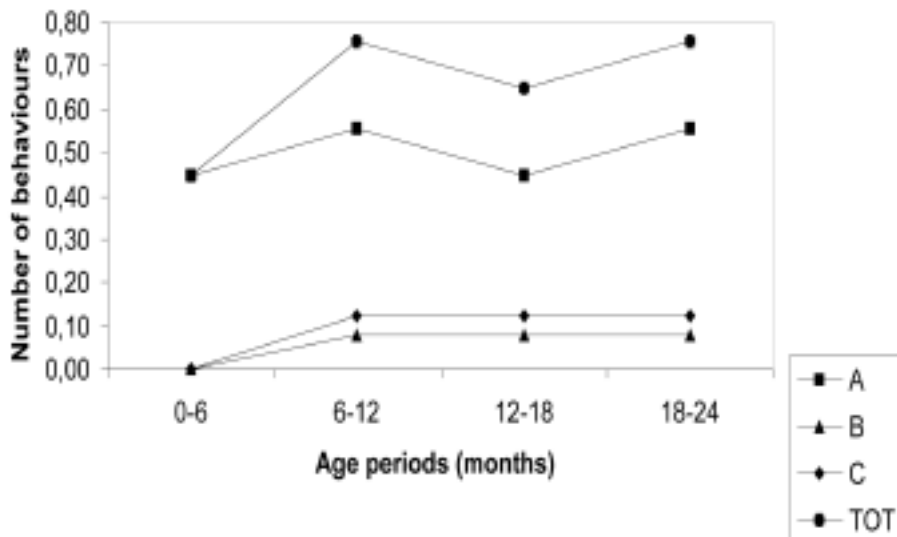


Fig. 1. Soggetto con sintomatologia autistica a lenta emergenza.

A = interazione sociale; B = comunicazione e linguaggio; C = schemi di azione/gioco funzionale; Tot = Totale delle aree considerate.

Da Bernabei et al., 1998, 1999.

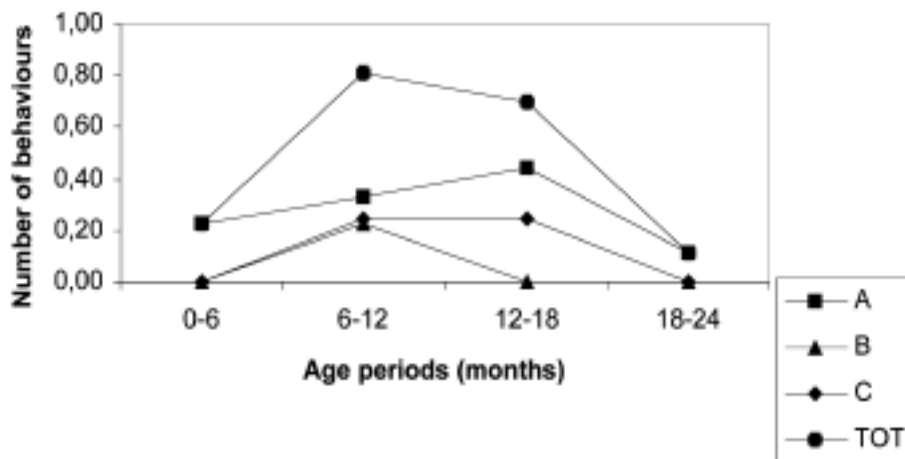


Fig. 2. Soggetto con regressione e sviluppo precedente la regressione atipico.

A = interazione sociale; B = comunicazione e linguaggio; C = schemi di azione/gioco funzionale; Tot = Totale delle aree considerate.

Da Bernabei et al., 1998, 1999.

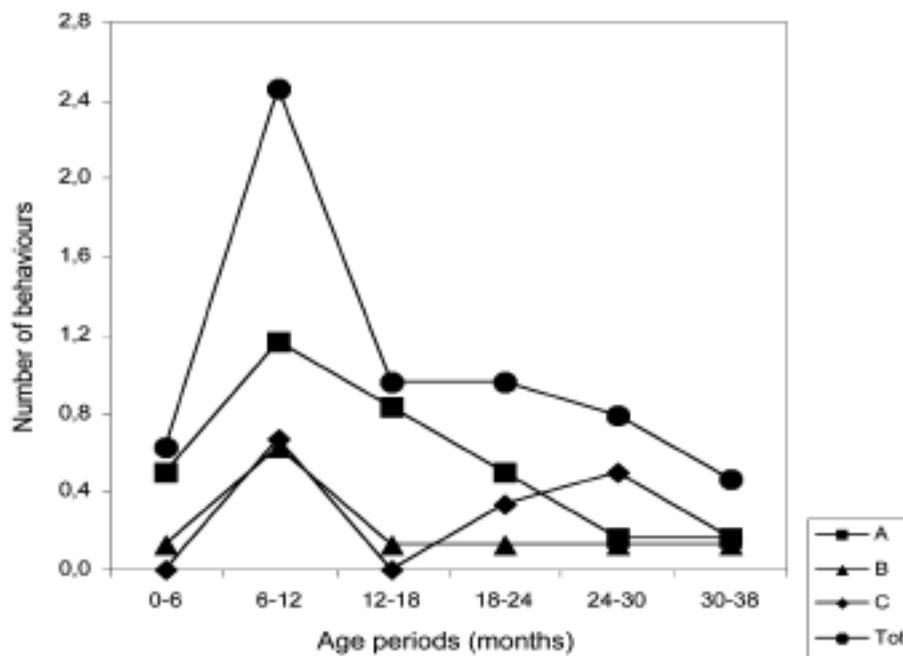


Fig. 3. Soggetto con regressione e sviluppo precedente la regressione presumibilmente tipico.

A = interazione sociale; B = comunicazione e linguaggio; C = schemi di azione/gioco funzionale; Tot = Totale delle aree considerate.

Da Bernabei et al., 1998, 1999.

non andavano a confermare la teoria sostenuta dai loro colleghi. I due autori mettono in evidenza l'importanza degli studi longitudinali che seguono lo sviluppo dei bambini con regressione fino all'età adulta. È proprio in tale periodo che l'età mentale raggiunta tende a restare relativamente stabile e ciò rende possibile effettuare una valutazione valida e definitiva del suo risultato. Studi longitudinali potrebbero risolvere la controversia emergente attualmente in letteratura su tale argomento e chiarire se la regressione abbia o meno effetti negativi sullo sviluppo cognitivo e linguistico come diversi lavori sembrano rilevare.

Infine una recente ricerca mirata allo studio di un fenotipo più ampio di autismo (Broader Autism Phenotype, BAP) ha evidenziato che i genitori dei probandi affetti da autismo con regressione e senza regressione avevano percentuali simili di BAP ²¹.

In un nostro studio longitudinale ⁷ sono stati esaminati 40 bambini affetti da autismo di cui 18 presentavano regressione. I soggetti erano stati valutati almeno 3 volte in un range di età compreso tra i 2 e i 6 anni. Le aree di sviluppo indagate e considerate fondamentali per la raccolta dei dati nelle diverse fasce di età (2, 3, 4, 5, 6 anni) erano le seguenti: linguaggio recettivo ed espressivo, modalità comunicative e richieste, attività di gioco ed età mentale. Nei bambini con regressione l'età di insorgenza è risultata con un'alta concentrazione tra i 18 e i 24 mesi. Nei due gruppi sono emerse diverse differenze riguardo tutte le variabili considerate. Il gruppo dei soggetti con regressione presentava in media competenze ed un'età mentale decisamente più basse del gruppo senza regressione. Inoltre negli intervalli di tempo tra

le diverse valutazioni i bambini non regrediti mostravano una maggiore capacità di migliorare le loro performances nei diversi ambiti e quindi di acquisire nuove competenze al contrario dei regrediti che non presentavano progressi rilevanti.

In un nostro studio parallelo ¹⁴ è stato evidenziato che le difficoltà nel sonno nei bambini con autismo cominciano nel secondo anno di vita, il periodo tipico del fenomeno regressivo, e tendono a persistere.

In conclusione, la domanda se l'autismo con regressione sia una diversa espressione del disturbo in sé o se appartenga a un gruppo separato resta ancora aperta. Sebbene molte ricerche abbiano indagato su tale questione una risposta definitiva non sembra emergere.

L'intervento precoce

Un ultimo punto concerne l'intervento. Come abbiamo visto precedentemente ¹¹, il verificarsi di una perdita di competenze non sembra avere una particolare rilevanza nell'epoca di segnalazione di questi bambini ai Servizi Specialistici, rispetto ai casi di autismo senza regressione. Come per gli altri casi di autismo ci si chiede il quanto e il come di un intervento che, in questi casi, nell'ipotesi di una segnalazione indotta da una regressione in atto, sarebbe sicuramente più che precoce. Tuttavia, quando si parla di diagnosi precoce e di intervento precoce non è da sottovalutare il problema dei casi falsi positivi, con la conseguente situazione di allarme che si può creare nella famiglia. Anche in questi casi ci sembra che sia da perseguire un atteggiamento di estrema prudenza, ma anche di monitoraggio attento che potrebbe esplicitarsi attraverso questa procedura: 1) la rilevazione delle difficoltà, segnalate dai genitori o osservate in asilo-nido, 2) le indicazioni ai genitori e agli educatori per il monitoraggio di queste difficoltà, 3) le indicazioni ai genitori e agli educatori per la facilitazione dello sviluppo delle competenze interattive e comunicative, 4) un follow-up a breve termine (a due mesi), 5) una decisione in base al follow-up (presa in carico, o ulteriore monitoraggio e controllo a due mesi).

La procedura che abbiamo descritto richiede ovviamente l'integrazione, in momenti diversi e a livelli diversi, di molteplici competenze, quelle competenze che si identificano in un Servizio di Neuropsichiatria Infantile (neuropsichiatra infantile, psicologi e terapisti dell'età evolutiva). L'età alla quale si verifica la regressione rende invece problematico l'intervento farmacologico, se si eccettuano i casi nei quali la regressione si accompagna al manifestarsi di una patologia epilettica ³³.

Riassunto

La regressione è un fenomeno complesso e dibattuto che si presenta dal 20 al 49% nella popolazione autistica e si manifesta con la perdita, più o meno improvvisa, del linguaggio, dell'interesse verso gli altri e verso l'ambiente, di gesti comunicativi e imitativi, dopo un periodo di sviluppo "normale" o atipico. Molti aspetti della regressione sono ancora poco chiari per la mancanza di criteri diagnostici condivisi e per il fatto che la diagnosi si basa su dati retrospettivi. Un problema ancora aperto riguarda le somiglianze e le differenze con la patologia definita come Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia (CDD) e l'ipotesi che vi possa essere un comune meccanismo eziologico, ma al momento le due entità cliniche sono considerate separatamente per le diversità emerse da vari studi di confronto. La domanda che ci si pone è se l'autismo con regressione debba essere considerato come una diversa espressione del disturbo in sé o se costituisca un gruppo separato.

Bibliografia

- ¹ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4th ed). Washington, D.C.: APA Press 1994.
- ² Bernabei P, Camaioni L, Levi G, Di Falco M, Paolesse C. *Lo sviluppo socio-comunicativo nei primi due anni di vita di bambini con autismo: possibilità di una diagnosi precoce*. *Psic Clin Svil* 1997;1:245-60.
- ³ Bernabei P, Camaioni L, Levi G. *An evaluation of early development in children with autism and pervasive developmental disorders from home movies: preliminary findings*. *Autism* 1998;2:243-58.
- ⁴ Bernabei P, Camaioni L. *Developmental profile and regression in a child with autism: a single case study*. *Autism* 2001;5:287-97.
- ⁵ Bernabei P, Fabrizi A, Paolesse C, Sogos C. *La regressione nel disturbo autistico: dati preliminari*. *Psic Inf Adolesc* 1999;66:135-44.
- ⁶ Bernabei P, Camaioni L, Levi G. *The use of home-movies in evaluating early development in children with autism and pervasive developmental disorders*. Presentato alla International Society for Research in Child and Adolescent Psychopathology (Symposium on Early Identification and Intervention for Autism), Barcelona; June 16-20, 1999.
- ⁷ Bernabei P, Cerquiglini A, Cortesi F, D'Arda C. *Regression vs. no regression in the autistic disorder: developmental trajectories*. *J Autism Dev Disord*, in press.
- ⁸ Brown J, Prelock PA. *Brief report: the impact of regression on language development in autism*. *J Autism Dev Disord* 1995;25:305-9.
- ⁹ Cerquiglini C, Del Vecchio I, Ferretti L, Nori M, Bernabei P. *Thomas: un caso di disturbo disintegrativo dell'infanzia*. *Psic Clin Svil* 2005;3:497-510.
- ¹⁰ D'Arda C, Cantonetti L, Fenton G, Del Vecchio I, Bernabei P. *Autismo con regressione versus autismo senza regressione: un confronto clinico*. *Psic Clin Svil* 2003;7:118-31.
- ¹¹ D'Arda C, Cerquiglini A, Bernabei P. *Il problema del riconoscimento dei sintomi precoci dell'autismo nella pratica pediatrica*. *Psic Inf Adolesc* 2001;68:435-44.
- ¹² Davidovitch M, Glick M, Holtzman G, Tirosh E, Safir MP. *Developmental regression in autism: maternal perception*. *J Autism Dev Disord* 2000;30:113-9.
- ¹³ Fombonne E, Chakrabarti S. *No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism*. *Pediatrics* 2001;108:E58.
- ¹⁴ Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Bernabei P. *An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism*. *J Autism Dev Disord*, in press.
- ¹⁵ Goldberg W, Osann K, Filipek P, Laulhere T, Jarvis K, Modhal C, et al. *Language and other regression: Assessment and timing*. *J Autism Dev Disord* 2003;33:607-16.
- ¹⁶ Hoshino Y, Kaneko M, Yashima Y, Kumashiro H, Volkmar Fr, Cohen DJ. *Clinical features of autistic children with setback course in their infancy*. *Jpn J Psychiatr Neurol* 1987;41:237-45.
- ¹⁷ Kobayashi R, Murata T. *Setback phenomenon in autism and long-term prognosis*. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:296-303.
- ¹⁸ Kurita H, Kita M, Miyake Y. *A comparative study of development and symptoms among disintegrative psychosis and infantile autism with e without speech loss*. *J Autism Dev Disord* 1992;22:175-88.
- ¹⁹ Kurita H, Osada H, Miyake Y. *External validity of childhood disintegrative disorder in comparison with autistic disorder*. *J Autism Dev Disord* 2004;34:355-62.
- ²⁰ Kurita H. *Infantile autism with speech loss before the age of 30 months*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1985;24:191-6.
- ²¹ Lainhart JE, Ozonoff S, Coon H, Krasny L, Dinh E, Nice J, et al. *Autism, regression, and the broader autism phenotype*. *Am J Med Genet* 2002;113:231-7.
- ²² Lord C, Shulman C, DiLavore P. *Regression and word loss in autistic spectrum disorders*. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:936-55.
- ²³ Maestro S, Muraatori F, Barbieri F, Casella C, Cattaneo V, Cavallaro MC, et al. *Early behavioral development in autistic children: the first 2 years of life through home movies*. *Psychopathology* 2001;34:147-52.

- ²⁴ Malhotra S, Gupta N. *Childhood disintegrative disorder*. J Autism Dev Disord 1999;29:491-8.
- ²⁵ Richler J, Luyster R, Risi S, Hsu WL, Dawson G, Bernier R, et al. *Is there a "Regressive Phenotype" of autism spectrum disorder associated with the measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA study*. J Autism Dev Disord 2006.
- ²⁶ Rogers SJ, Di Lalla D. *Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1990;29:863-72.
- ²⁷ Rogers SJ. *Developmental regression in autism spectrum disorders*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004;10:139-43.
- ²⁸ Rutter M, Lord C. *Language disorders associated with psychiatric disturbance*. In: Yule W, Rutter M, eds. *Language Development and Disorders*. Philadelphia: JB Lippincott Co 1987, pp. 206-33.
- ²⁹ Short AB, Schopler E. *Factors relating to age of onset in autism*. J Autism Dev Disord 1988;18:207-16.
- ³⁰ Siperstein R, Volkmar F. *Brief report: Parental reporting of regression in children with pervasive developmental disorders*. J Autism Dev Disord 2004;34:731-4.
- ³¹ Spitzer RI, Siegel B. *The DSM-III-R field trial of pervasive developmental disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1990;29:855-62.
- ³² Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. *Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study*. BMJ 2002;324:393-6.
- ³³ Tuchman RF, Rapin I. *Regression in pervasive developmental disorders; seizures and epileptiform electroencephalogram correlates*. Pediatrics 1997;99:560-6.
- ³⁴ Volkmar FR, Cohen DJ, Hoshino Y, Rende RD, Paul R. *Phenomenology and classification of the childhood psychoses*. Psychol Med 1988;18:191-201.
- ³⁵ Volkmar FR, Cohen DJ. *Disintegrative disorder or "late onset" autism*. J Child Psychol Psychiat 1989;30:717-24.
- ³⁶ Volkmar FR, Stier DM, Cohen DJ. *Age of recognition of pervasive developmental disorders*. Am J Psychiat 1985;142:1450-2.
- ³⁷ Werner E, Dawson G, Osterling J, Dinno N. *Brief report: Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: A retrospective study based on home videotapes*. J Autism Dev Disord 2000;30:157-62.
- ³⁸ Wilson S, Djukic A, Shinnar S, Dhamani C, Rapin I. *Clinical characteristics of language regression in children*. Dev Med Child Neurol 2003;45:508-14.