

ALTERAÇÕES ANÁTOMO-FUNCIONAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO TRANSTORNO AUTÍSTICO

Um estudo com RNM e SPECT

Marbene Guedes Machado¹, Hélio Araújo Oliveira², Rosana Cipolotti², Clara Augusta Garcia Moreno Santos³, Emanoella Faro de Oliveira³, Robert Moraes Donald⁴, Miriam Peres de Oliveira Krauss⁵

RESUMO - Apresentamos um estudo das alterações anátomo-funcionais do sistema nervoso central (SNC) de pacientes com transtorno autístico (TA), através da ressonância nuclear magnética (RNM) e da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). Foram estudados 24 pacientes, sendo 15 (62,5%) do sexo masculino e 9 (17,5%) do feminino, com idade média de 9 anos. Todos os pacientes foram submetidos à RNM e apenas em 19 foi realizado o SPECT. Dos pacientes que realizaram RNM, 75% apresentaram alterações anatômicas e dos que realizaram o SPECT todos apresentaram alterações funcionais. As alterações anatômicas estavam preferencialmente localizadas no corpo caloso (25%), septo pelúcido (15,63%), ventrículos cerebrais (12,55%), cerebelo (9,38%), lobo temporal (6,25%), lobo occipital (6,25%) e hipocampo (6,25%). As alterações funcionais predominaram no lobo frontal (53,13%), lobo temporal (28,13%), lobo parietal (15,63%) e nos núcleos da base (3,13%). A presença de alterações anátomo-funcionais do SNC não são prioritárias para o diagnóstico, o qual deve ter sempre uma validação clínica.

PALAVRAS-CHAVE: autismo, RNM, SPECT.

Anatomical and functional abnormalities of central nervous system in autistic disorder: a MRI and SPECT study

ABSTRACT - We present a study of anatomical and functional abnormalities of central nervous system (CNS) from patients with autistic disorder (AD); magnetic resonance imaging (MRI) and single photon emission computed tomography (SPECT) were used for the investigation. The population studied was composed of 24 patients, 15 (62.5%) males and 9 (17.5%) females, mean age 9 years. MRI was performed in all patients and SPECT was performed in 19 patients; 75% (n=18) of patients had anatomical abnormalities and all patients that realized SPECT had functional abnormalities. Anatomical abnormalities were preferentially noted in corpus callosum (25%), septum pellucidum (15.63%), cerebral ventricles (12.55%), cerebellum (9.38%), temporal lobes (6.25%), occipital lobes (6.25%) and hippocampus (6.25%). Functional abnormalities predominated in frontal lobes (53.13%), temporal lobes (28.13%), parietal lobes (15.63%) and basal ganglia (3.13%). However, anatomical and functional abnormalities of CNS are not priorities for diagnosis, which should have always clinical validation.

KEY WORDS: autism, MRI, SPECT.

O transtorno autístico (TA), nomenclatura consonante com a tendência atual, é a patologia mais conhecida dentre as desordens neuropsiquiátricas, as quais afetam aproximadamente 1:500 crianças¹. Atualmente esse transtorno é cinco vezes mais comum que a síndrome de Down e três vezes mais frequente que a diabetes juvenil². Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) através da 10ª revi-

são (CID 10), essa enfermidade, classificada no subgrupo denominado "transtornos invasivos do desenvolvimento", é caracterizada pela presença de desenvolvimento anormal e/ou comprometido que se manifesta antes da idade de três anos e pelo tipo característico de funcionamento anormal em todas as três áreas de interação social, comunicação e comportamento restritivo repetitivo. Convém ressaltar que,

Estudo realizado no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) Aracaju SE, Brasil: ¹Neuropediatra do Hospital Universitário; ²Docente do Departamento de Medicina; ³Discente do Curso de Medicina; ⁴Imaginologista do Serviço de Medicina Nuclear (CLIMEDI); ⁵Imaginologista do Serviço de Ressonância Nuclear Magnética (DIAGNOSIS)

Recebido 28 Fevereiro 2003, recebido na forma final 20 Junho 2003. Aceito 10 Julho 2003.

Dra. Marbene Guedes Machado - Rua Cedro 101 - 49015-150 Aracaju SE - Brasil. E-mail: marbeneguedes@uol.com.br

embora em algumas crianças autistas esses sinais e sintomas sejam severos ou moderados e instáveis, há também aquelas que manifestam apenas alguns deles³.

Devido a essa diversidade no quadro clínico, associada ao fato de que nenhum dos aspectos supracitados por si só é exclusivo desse transtorno, o diagnóstico é frequentemente confundido ou ignorado. Apesar de todo o avanço científico, o diagnóstico continua sendo exclusivamente clínico, visto que ainda não existem exames complementares que possam, validá-lo. Entretanto, em alguns estudos, o uso da ressonância nuclear magnética (RNM) e da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) permitiu que alterações anátomo-funcionais fossem detectadas e a partir desses achados, tentou-se correlacioná-los com o quadro clínico dos portadores de TA, apesar da existência de autores que negam o fato de haver uma correlação entre o quadro clínico e os resultados da investigação por imagem.

Diante dessas inúmeras discrepâncias quanto à existência e a localização de alterações anatômicas e funcionais do sistema nervoso central (SNC) de portadores do TA e da ausência de um estudo similar na literatura nacional, propusemos a realização deste trabalho.

MÉTODO

Foram examinadas 24 crianças de 0 a 19 anos de idade, com diagnóstico clínico de TA firmado pelo mesmo neuropediatra, segundo critérios preconizados pelo CID 10, após a exclusão daquelas com outras patologias crônicas. Todos os responsáveis legais pelos pacientes selecionados assinaram um Termo de Consentimento Informado. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFS.

Os pacientes selecionados eram provenientes do Ambulatório de Neuropediatria do Hospital Universitário da UFS, do Centro de Referência de Educação Especial de Sergipe (CREESE), da Clínica de Reabilitação Infantil de Aracaju (CREIA) e da Associação de Amigos dos Autistas de Sergipe (AMAS). Dos 24 pacientes selecionados, todos se submeteram a RNM e 19 ao SPECT, cuja interpretação foi realizada sempre pelo mesmo imaginologista, respectivamente.

Os exames de RNM foram realizados em aparelho da marca General Electric, modelo Sigma Horizon LX - 1,0 tesla - GE. Foram obtidas imagens nos planos axial e coronal nas sequências SE ponderada em T1 (TR: 516, TE: 16, FOV: 22X22); FSE ponderada em T2 (TR: 4000, TE: 90, FOV: 22X22); sequência "FLAIR" (TR: 8002, TE: 93, FOV: 22X22); STIR (TR: 5300, TE:32, FOV: 22X22). A espessura dos cortes foi 5mm, com 2mm de espaçamento, exceto na sequência "STIR", na qual utilizamos 3mm de espessura e 1 mm de espaçamento. Em todos os pacientes foi utilizado

anestesia inalatória com halotano e o contraste paramagnético apenas quando havia suspeita da existência de malformação arteriovenosa (MAV). Os exames de SPECT foram realizados em um aparelho Gamacâmara GE Apex SPx - 6; Colimador Fan-Beam e Filtro Metz - 12. O radiofármaco utilizado foi o tecnécio - 99m marcando ECD (Etilenodicitesteína dietil éster), na dose de 20-30mCi.

RESULTADOS

Os pacientes estudados (n=24), tinham média de idade de 9 anos (0-19 anos), dos quais 15 (62,5%) eram do sexo masculino e 9 (37,5%) do feminino. Todos os pacientes estudados foram submetidos a RNM, dentre as quais 18 (75%) apresentaram anormalidades anatômicas. Verificou-se que 25% das anormalidades anatômicas foram detectadas no corpo caloso, correspondendo a: afilamento da porção posterior do corpo caloso (n = 2); hipogênese global do corpo caloso (n = 2); hipogênese do esplênio do corpo caloso (n = 1); agênese do corpo caloso (n = 1) (Fig 1 - A). No septo pelúcido verificou-se 15,62% das anormalidades anatômicas correspondendo a: persistência do cavum do septo pelúcido e sua continuidade com o cavum Vergae (n = 5). Nos ventrículos intracranianos foi encontrado 12,55% das anormalidades anatômicas, correspondendo a: extensão superior do terceiro ventrículo (n = 1); prolongamento temporal do ventrículo lateral direito (n = 1); dilatação bilateral dos ventrículos laterais (n = 1) ; alargamento do quarto ventrículo (n = 1). No cerebelo foi encontrado 9,38% das anormalidades anatômicas, correspondendo a: hipoplasia do vermis cerebelar (n = 2) (Fig 1 -B); redução do volume cerebelar (n = 1). No lobo temporal foi encontrado 6,25% das anormalidades anatômicas correspondendo a presença de cisto aracnóide na fossa temporal (n = 2). No lobo occipital foi constatado 6,25% das anormalidades anatômicas, correspondendo a: displasia cortical bilateral (n = 1); polimicrogiria bilateral (n = 1). No hipocampo foi encontrado 6,25% das anormalidades anatômicas correspondendo a: inversão incompleta hipocampal temporomesial (n = 1); redução do volume do hipocampo bilateral (n = 1).

Quanto ao SPECT, só 19 (79,16%) dos pacientes estudados realizaram este exame e em todos encontramos alterações funcionais. Verificou-se que 53,13% das anormalidades funcionais estavam localizadas no lobo frontal correspondendo a: hipoconcentração do radiofármaco no córtex frontal esquerdo (n = 7) (Fig 2-A); hipoconcentração do radiofármaco no córtex frontal bilateral (n = 4); hipoconcentração do radiofármaco no córtex paramediano

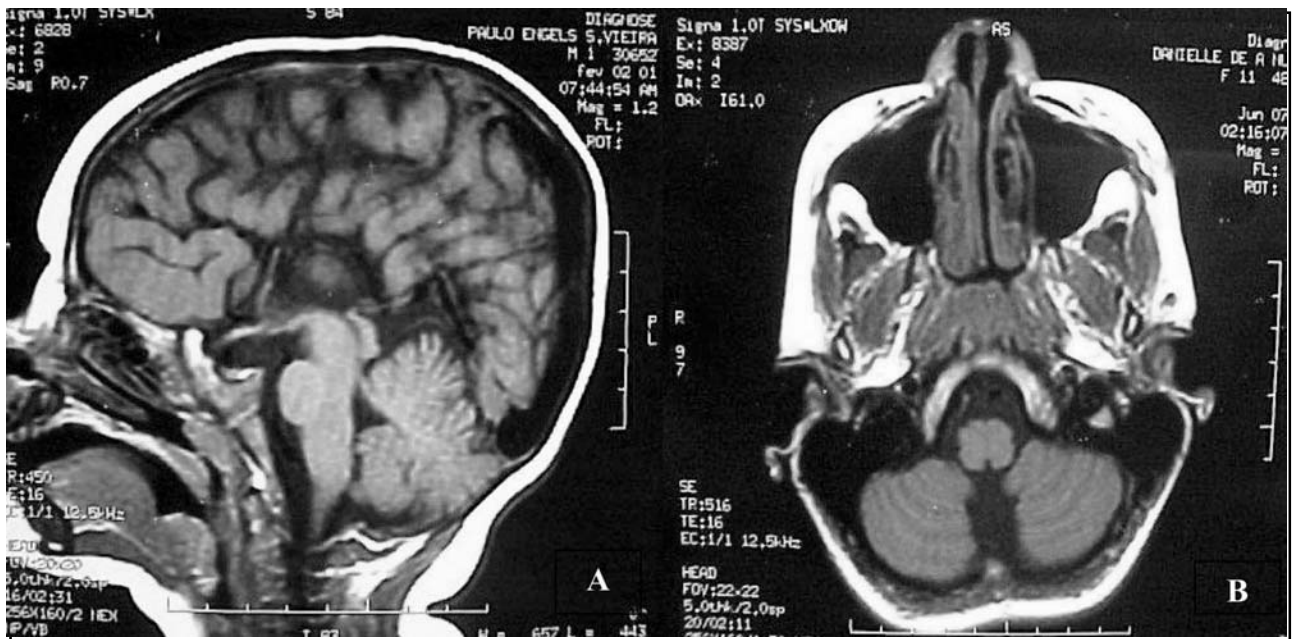


Fig 1. A - RNM, corte sagital na seqüência pesada T_1 , mostrando agenesia do Corpo Caloso; B - RNM, corte transversal na seqüência pesada T_1 , mostrando hipoplasia do Vermis Cerebelar.

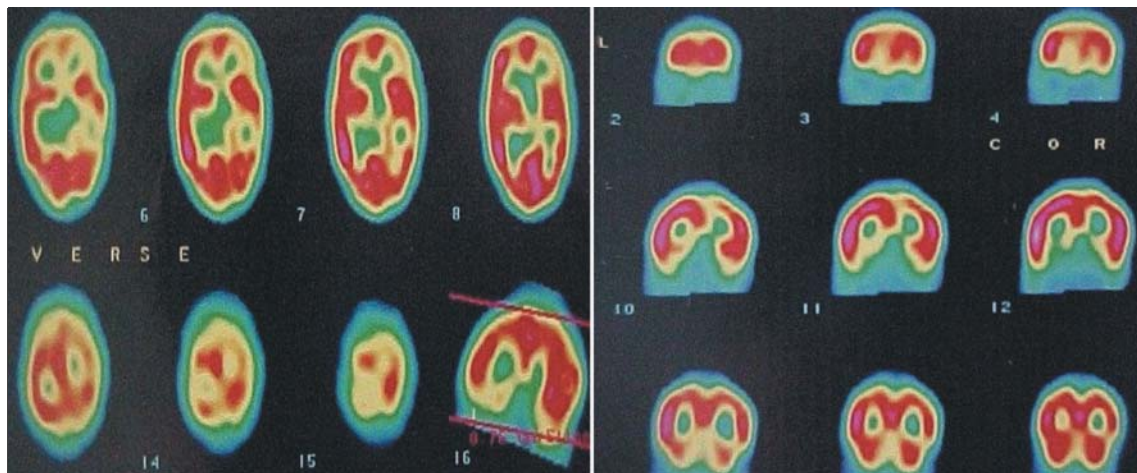


Fig 2. A - SPECT apresentando hipoconcentração do radiofármaco no córtex frontal, córtex temporal e núcleos da base; B - SPECT apresentando hipoconcentração do radiofármaco no córtex frontal esquerdo.

esquerdo ($n = 2$); hipoconcentração do radio fármaco na região órbita frontal bilateral ($n = 1$); hipoconcentração do radio fármaco no córtex frontal paramediano direito ($n = 1$). No lobo temporal verificou-se 28,13% das anormalidades funcionais correspondendo a: hipoconcentração do radio fármaco no lobo temporal esquerdo ($n = 6$); hipoconcentração do radio fármaco no lobo temporal bilateral ($n = 2$). No lobo parietal foi encontrado 15,63% das anormalidades funcionais correspondendo a: hipoconcentração do radio fármaco no córtex parietal esquerdo ($n = 1$); hipoconcentração do radio fármaco

no córtex bilateral ($n = 1$). Nos núcleos da base verificou-se 3,13 das anormalidades funcionais correspondendo a hipoconcentração do radio fármaco nos núcleos da base ($n = 1$) associado a hipoconcentração no córtex frontal e temporal 9 (Fig 2-B).

DISCUSSÃO

Em muito estudos, as anormalidades anatômicas cerebelares são as mais relatadas⁴⁻¹⁵. Dentre estas, as mais frequentes são a hipoplasia e / ou hiperplasia do vérmis cerebelar^{7,8,10,12,14,16}, apesar de alguns autores questionarem a presença destas alterações^{8,10,17}.

Com relação às alterações cerebrais, há relatos da existência de várias anormalidades, tais como o aumento da espessura do córtex do lobo frontal⁴, dos lobos temporais, parietais e occipital¹⁸ e a hipoplasia dos hemisférios cerebrais¹⁹. Novamente, encontramos achados divergentes quanto à presença dessas alterações^{10,18}. Na literatura pertinente, encontramos ainda a descrição de alterações do corpo caloso; do IV ventrículo^{13,15,20,21}; das olivas bulbares; do hipocampo e do giro cíngulo. Como se trata de um assunto bastante controverso, encontramos autores que refutam a idéia da existência de quaisquer alterações anatômicas do SNC em pacientes com TA²¹. Em nosso estudo, encontramos a presença de alterações anatômicas em 75% dos casos estudados.

Diante dos resultados obtidos, verificamos a existência de inúmeras alterações detectadas em nosso estudo já relatadas e destas, a maioria são consonantes, algumas divergentes, outras concordantes e divergentes com a literatura atual. A discreta redução dos volumes de ambos hipocampos²; o afilamento da porção posterior do corpo do corpo caloso^{18,14,20}; a hipogenesia global do corpo caloso^{18,20}; a hipogenesia do esplênio do corpo caloso^{12,14,15,18,20}; a discreta dilatação dos ventrículos laterais¹⁴; a polimicrogiria occipital bilateral foram encontradas em nossos resultados, tornando-se concordantes com a literatura. As alterações cerebelares como a redução de volume e o alargamento do IV ventrículo, encontradas em nosso estudo têm sido ponto de divergência entre os autores^{21,22}. As alterações do volume cerebral, para mais ou para menos, têm sido relatadas^{6,10,16,23}. No nosso estudo, constatamos a presença de redução de volume cerebral às custas da atrofia do lobo frontal e da região fronto-temporal.

Existem anormalidades detectadas em nosso estudo e que não estão relatadas na literatura: inversão incompleta hipocampal têmporo-mesial; angulação anterior do esplênio do corpo caloso; agenesia do corpo caloso; eversão do giro cíngulo; discreto predomínio do prolongamento temporal do ventrículo lateral direito; presença de cistos aracnóides na fossa temporal; persistência do cavum do septo pelúcido e sua continuidade com o cavum Vergae; extensão superior do terceiro ventrículo; displasia cortical occipital bilateral e hidrocefalia supra-tentorial moderada.

Ao contrário da grande variedade de alterações detectadas através da RNM, os estudos realizados em paciente com TA pelo SPECT, têm demonstrado menor diversidade de anormalidades funcionais do

SNC. A diminuição da perfusão sanguínea no hemisfério cerebelar, no tálamo e nos gânglios da base já foi demonstrada²¹. Há registros de que, em pacientes portadores de TA, com RNM normal, essa diminuição na perfusão, é mais encontrada nos hemisférios cerebelares e no tálamo e menos comuns nos gânglios da base, nas regiões posteriores do lobo parietal e nas regiões temporais^{21,22}.

Alguns pesquisadores também têm relatado a presença de fluxo sanguíneo cerebral (FSC) significativamente diminuído em ambas áreas látero-temporal e dorso-médio-lateral-frontal do hemisfério direito, tendo o hemisfério cerebral esquerdo aumento do FSC quando comparado²⁴. Esta diminuição do fluxo tende a estar mais presente nos pacientes entre 3 e 4 anos de idade, com tendência à normalização quando os mesmos atingem 6 a 7 anos de idade²⁵.

De acordo com os resultados obtidos, a maioria das alterações funcionais detectadas em nosso estudo já foram relatadas na literatura. A hipoconcentração do radiofármaco no córtex frontal direito paramediano²⁴; no lobo parietal esquerdo^{24,26}; bilateralmente, nos lobos parietais, principalmente no lado esquerdo^{24,26}; em lobo temporal esquerdo^{24,26}; bilateralmente nos lobos temporais^{24,26}; e nos núcleos da base²² foram achados do nosso estudo e também estão relatados em outros trabalhos. Das alterações de perfusão que ainda não foram descritas encontramos: hipoconcentração de radiofármaco nas seguintes regiões: órbito-frontal bilateral; dorso-frontal paramediano esquerdo; dorso-frontal bilateralmente; córtex frontal anterior e na região medial do córtex temporal direito.

Os dados obtidos permitem concluir que as alterações anátomo-funcionais estão presentes na maioria dos pacientes com TA estudados. Dentre as alterações anatômicas, as mais frequentes foram a persistência do cavum do septo pelúcido e sua continuidade com o cavum Vergae; a angulação anterior do esplênio do corpo caloso; o afilamento da porção posterior do corpo caloso e a hipogenesia global do corpo caloso, sendo portanto, o corpo caloso o local de maior ocorrência dessas alterações. Dentre as alterações funcionais, as mais frequentes foram a hipoconcentração do radiofármaco no córtex frontal esquerdo e no lobo temporal esquerdo. Apesar da presença dessas alterações anátomo-funcionais serem frequentes, não podemos firmar o diagnóstico de TA, baseado nos exames complementares uma vez que o quadro clínico nunca está relacionado totalmente com essas alterações. Por tanto, o diagnóstico de TA continua sendo prioritariamente clínico.

REFERÊNCIAS

1. Lord A, Kingsley D E. Imaging in child Neurology In Brett EM. Paediatric neurology. 3.Ed. London Chirchill Livingstone,1997.
2. Nash JM. The secrets of autism: the number of children diagnosed with autism and Asperger's in the US. is exploding. Why? Time 2002; May 6:32-42.
3. Ciesielski T, Knight JE. Cerebellar abnormality in autism: a nonspecific effect of early brain damage? Acta Neurobiol Exp (Worsz) 1994;54:151-154.
4. Cordeiro MA. Autismo Manual. Brasília: Gráfica do Senado, 1989.
5. Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. Brain 2000;123:836-844.
6. Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, et al. Abnormality of cerebellar vermillion lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. Am J Roentgenol 1994;162:123-130.
7. Hardan AY, Minshew NJ, Harenski K, Keshavan M.S. Posterior fossa magnetic resonance imaging in autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:666-672.
8. Harris NS, Courchesne E, Townsend J, Carper RA, Lord C. Neuroanatomic contributions to slowed orienting of attention in children with autism. Brain Res Cogn 1999;8:61-71.
9. Hass NH, Townsend J, Courchesne E, Lincoln AJ, Schreibman L, Yeung-Courchesne R. Neurologic abnormalities in infantile autism. J Child Neurol 1996;11:84-92.
10. Holtum JR, Minshew NJ, Sander SSR, Phillips NE. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. Biol Psychiatry 1992;32:1091-1101.
11. Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993;35:530-536.
12. Gaffney GR, Kuperman S, Tsai LY, Minchin S, Hassanein KM. Cerebellar structure in autism. Am J Dis Child 1987;141:1330-1332.
13. Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, Remy P, Barthelemy C, Syrota A. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. Am J Psychiatry 1995;152:248-252.
14. Yitzchak F, Pavlakis SG. Brain imaging in neurobehavioral disorders. Peadiatr Neurol 2001;25:278-287.
15. Saitoh O, Courchesne E. Magnetic resonance imaging study of the brain in autism. Psychiatry Clin Neurosci 1998;52 (Suppl):219-222.
16. Courchesne E, Hesselink JR, Jernigan TL, Yeung-Courchesne R. Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism. Unusual findings with magnetic resonance imaging. Arch Neurol 1987;44:335-341.
17. Gaffney GR. Midsagittal magnetic resonance imaging en autism. Br J Psychiatry 1987;151:831-833.
18. Kleiman MD, Nepp S, Rosman NP. The brain in infantile autism: are posterior fossa structures abnormal? Neurology 1992;42:753-760.
19. Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism. Pediatrics 1991;87:781-190.
20. Pierce, K Courchesne E. Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. Biol Psychiatry 2001;49:655-664.
21. Ryu YH, Lee JD, Yoon PH, Kim DI, Lee HB, Shin YJ. Perfusion impairments in infantile autism on technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single-photon emission tomography: comparison with findings on magnetic resonance imaging. Eur J Nucl Med 1999; 26:253-259.
22. Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, Hanaoka S, Sugai K, Matsuda H. Single-photon emission computed tomography of the brain in autism: effect of the developmental level. Peadiatr Neurol 2000;23:416-420.
23. Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S. An MRI study of autism: the cerebellum revisited. Neurology 1985;6:866-874.
24. Courchesne E. Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. Curr Opin Neurobiol 1997;7:269-275.
25. Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio O, et al. Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study. Am J Psychiatry 1992;149:924-930.
26. Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG. Functional deficits in autistic disorder : characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT. J Nucl Med 1995;36:1156-1162.