

ALTERAÇÕES ANATÔMICAS CEREBELARES EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

Anna Júlyla Almeida da Silva Oliveira (1); Brunna Galvão Ferreira de Souza Teixeira de Carvalho (1); Luana Cajado Lima de Oliveira (1); Natália Gabriele Menezes Silveira (1); Robson Arruda Souza (1,2)

Graduação em Medicina – Centro Universitário UNIFACISA¹; Universidade Federal de Pernambuco – UFPE²
robsonarruda15@hotmail.com

Resumo: O autismo caracteriza-se pela ruptura nos processos fundamentais de socialização, comunicação e aprendizado. O diagnóstico do transtorno requer pelo menos seis critérios comportamentais, como o uso de formas não verbais de comunicação e interação social, não desenvolvimento de relações interpessoais, ausência de compartilhamento de experiências e de comunicação e falta de reciprocidade social ou emocional. O cerebelo sendo primordialmente responsável pela função motora, ele também desempenha um papel na integração multissensorial, que por sua vez recebe projeções de todas as suas modalidades, como por exemplo, o auto movimento que requer integração de informações vestibulares, visuais, proprioceptivas e somatossensoriais. O objetivo desse trabalho foi revisar as alterações anatômicas cerebelares em indivíduos diagnosticados com TEA e discutir as complicações dessas alterações para o desenvolvimento e integração dos sistemas corporais. Trata-se de revisão integrativa por meio de estratégia de busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scielo e Science Direct. Os termos estabelecidos para compor a busca foram “*cerebellum*”, “*autismo*”, “*anatomical alteration*”, “*disturb*” e “*human*”. Algumas alterações achadas em indivíduos com autismo são hipoplasia na sub-região do vermis, densidade anormal das células de Purkinje e anomalias dos seus núcleos profundos, incluindo os núcleos fastigeal, globoso e emboliforme. O transtorno do espectro autista é uma síndrome proveniente de alterações precoces. Todas as características do autismo indicam que mecanismos biológicos são centrais na etiologia do processo.

Palavras-chave: Autismo, Cerebelo, Alteração Anatômica.

Introdução

O autismo é o tipo mais conhecido de transtorno invasivo de desenvolvimento (TID) que acomete cerca de 1 em 36 crianças (SHARMA; GONDA; TARAIZI, 2018), denotando uma entidade diagnóstica dentro de uma família de transtornos de neurodesenvolvimento, nos quais ocorre uma ruptura nos processos fundamentais de socialização, comunicação e aprendizado. Aproximadamente 60 a 70% dos indivíduos com autismo funcionam na faixa do retardo mental, refletindo uma maior percepção sobre as manifestações do transtorno com alto grau de funcionamento, o que, por sua vez, parece conduzir a que um maior número de indivíduos seja diagnosticado com essa condição. A disfunção sensorial é um sintoma central do transtorno do espectro autista (TEA), junto com manifestações motoras e outros sinais clínicos (KLIN, 2006).

O diagnóstico do transtorno requer pelo menos seis critérios comportamentais, como o uso de formas não verbais de comunicação e interação social, não desenvolvimento de relações interpessoais, ausência de compartilhamento de experiências e de comunicação e falta de reciprocidade social ou emocional. Ademais, padrões estereotipados e restritos de interesse, adesão inflexível a rotinas ou rituais não-funcionais específicos, maneirismos estereotipados e repetitivos e preocupação persistente com partes de objetos também são características desse transtorno. Há uma variação notável na expressão de sintomas no autismo, classificando dessa forma os tipos do transtorno (KLIN, 2006).

As crianças com funcionamento mais baixo são caracteristicamente mudas por completo ou em grande parte e isoladas da interação social. No próximo nível, as crianças podem aceitar a interação social passivamente, mas não a procuram, além de poder observar alguma linguagem espontânea. Entre as que possuem grau mais alto de funcionamento e são um pouco mais velhas, podem interessar-se pela interação social, mas não podem iniciá-la ou mantê-la de forma típica (KLIN, 2006).

Diante desse contexto, o sentimento dos pais em relação ao seu filho com deficiência torna-se primordial para a adaptação e o bem-estar da família. Um estudo relata que mães sentem mágoa e sofrimento em relação a difícil situação de suas crianças com transtornos mentais, tal sentimento também foi relatado pelos pais, os quais se responsabilizavam pelas alterações mentais dos seus filhos (SILVA; DESSEN, 2001).

Em suma, as pressões sociais provocam sentimentos desagradáveis, o que leva os genitores a limitarem as atividades culturais das crianças, assim como os contatos com os amigos, parentes e vizinhos. Somado a isso, há vários fatores que constituem uma sobrecarga para esses familiares, como o tempo investido no cuidado e atenção a eles, reduzindo também seus contatos sociais e culturais; recursos financeiros, porque arcam com a maioria dos atendimentos e por fim, os limites sociais e psicológicos, visto que as atitudes da sociedade em relação as pessoas com transtornos mentais não são positivas (SILVA; DESSEN, 2001).

Muitas áreas do funcionamento cognitivo estão frequentemente preservadas e, às vezes, os indivíduos com essas condições exibem habilidades surpreendentes e até prodigiosas. O início precoce, o perfil de sintomas e a cronicidade dessas condições implicam que mecanismos biológicos sejam centrais na etiologia do processo. Avanços na genética, neurobiologia e neuroimagem estão ampliando conjuntamente nossa compreensão sobre a

natureza dessas condições e sobre a formação do cérebro social em indivíduos com essas características (KLIN, 2006).

Como medidas de tratamento para o TEA, têm-se as farmacológicas e as não farmacológicas. Entre as farmacológicas incluem-se fármacos psicoestimulantes, antipsicóticos atípicos, antidepressivos e agonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos, para alívio de sintomas parciais. As intervenções não farmacológicas, por sua vez, visam melhorar a comunicação social e verbal através de musicoterapia, terapia cognitiva comportamental e terapia comportamental social. Somado a esses, o uso de vitaminas, fitoterápicos e suplementos parecem ter melhora sintomática no transtorno, embora ainda sejam necessários estudos para confirmação de sua eficiência (SHARMA; GONDA; TARAZI, 2018).

Mesmo o cerebelo sendo primordialmente responsável pela função motora, ele também desempenha um papel na integração multissensorial, que por sua vez recebe projeções de todas as suas modalidades, como por exemplo, o auto movimento que requer integração de informações vestibulares, visuais, proprioceptivas e somatossensoriais. Dessa forma, a deficiência cerebelar afeta negativamente as respostas aos estímulos sensoriais, independentemente da modalidade. Tais alterações cerebelares advêm dos vérmis, hemisférios e células de Purkinje (CARDON; HEPBURN; ROJAS, 2017).

Assim, o objetivo desse trabalho foi revisar as alterações anatômicas cerebelares em indivíduos diagnosticados com TEA e discutir as complicações dessas alterações para o desenvolvimento e integração dos sistemas corporais.

Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de baseada em protocolo previamente estabelecido. Para realização da revisão sobre o tema proposto pesquisou-se revistas indexadas nas bases eletrônicas MEDLINE via PubMed, Scielo, LILACS e Science Direct. Sem restrições quanto a língua e ano de publicação.

Os termos estabelecidos para compor a busca foram determinados pelo MeSH/DeCS: “*cerebellum*”, “*autismo*”, “*anatomical alteration*”, “*disturb*” e “*human*”. As buscas foram cruzadas a partir dos operadores booleanos OR, AND e AND NOT foram os mesmos para todas as bases pesquisadas.

Foram incluídos estudos desenvolvidos com humanos que quantificaram ou qualificaram alterações cerebelares em humanos.

Quanto ao desenho de estudo, foram considerados elegíveis estudos de desenho transversal, coorte retrospectivo ou prospectivo, caso-controle, ensaios clínicos, relatos de casos, séries de casos e revisões sistemáticas. Ao passo que resumos de eventos científicos e protocolo de estudos foram excluídos.

Considerou-se como critério de exclusão estudos que relatassem alterações em outras estruturas do sistema nervoso ou alterações em modelos animais.

A revisão dos estudos encontrados com a estratégia de busca citada ocorreu com a conferência na tela do computador dos títulos e resumos, realizada por quatro revisores independentemente. Os estudos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade proposto ou que levantaram questionamentos foram separados para leitura e análise completa do artigo. Quando houve discordâncias no processo de seleção, buscava-se consenso e opinião de um quinto avaliador.

Resultados e Discussão

A execução da estratégia de busca indicada nessa revisão resultou em um total de 13 artigos incluídos, cujo os principais achados estão discutidos a seguir.

De acordo com diversos estudos, o desenvolvimento do cérebro no período gestacional pode ser perturbado pelos alelos de risco do autismo, tendo 40% de chance de se adquirir o TEA devido à variação genética herdada, dessa forma grande parte das crianças autistas possuem pais neurotípicos. A expressão de genes relacionados ao transtorno foi encontrada durante dois períodos distintos no desenvolvimento humano, durante a 10^o a 24^o semana gestacional e do período neonatal aos 6 anos de idade, sendo nesse último período onde a camada das células granulares do cerebelo possui forte expressão (WANG; KLOTH; BADURA, 2014).

A partir dos dois primeiros anos de vida surgem alterações contínuas no volume do cerebelo. Em crianças autistas de 2 a 3 anos de idade pode haver hipoplasia vermal, além de aumento da substância branca em relação à massa cinzenta nos hemisférios cerebelares. Em meninos diagnosticados com TEA de idade de 3 a 9 anos, há um aumento do volume frontal, sendo associado ao vermis. Alguns estudos de imagem demonstraram em pacientes infantis com menos de 10 anos uma diminuição da área transversal no vermis posterior, nos lóbulos VI a VII (WANG; KLOTH; BADURA, 2014).

Concomitantemente, em adultos diagnosticados com autismo desde a infância, há uma hipoplasia na sub-região do vermis. Em idades posteriores, algumas das anormalidades podem ser atenuadas ou regressadas. Os núcleos olival inferior e profundo, considerados principais estruturas de entrada e saída do cerebelo, além das células de Purkinje são relacionados às anormalidades repentinas do cerebelo, diferenças surgidas, geralmente, aos 4 anos de idade (WANG; KLOTH; BADURA, 2014).

A hipótese de que a densidade anormal das células de Purkinje (CP) atrelada ao menor número total dessas células no cerebelo de pacientes autistas, pode corroborar as características clínicas do fenótipo do transtorno. Ademais, modificações displásicas no lóbulo X juntamente com o menor número de CPs podem colaborar com alterações do movimento ocular em indivíduos autistas (FATEMI et al, 2012).

Além disso, alguns estudos sobre o cerebelo mostraram anomalias dos seus núcleos profundos, incluindo os núcleos fastigeal, globoso e emboliforme. Como também, em pacientes autistas com idade acima de 21 anos foi visto que há uma queda significativa do número de neurônios pálidos, enquanto que em crianças diagnosticadas com o transtorno em idade entre 5 e 13 anos há um excepcional aumento nesses mesmos grupos nucleares (SCOTT et al, 2009).

O cerebelo é composto de dois hemisférios interligados por uma porção estreita não pareada, denominada vermis, que consiste em uma zona cortico-nuclear medial e é responsável por regulação da postura e locomoção de todo o corpo (COFFMAN; DUM; STRICK, 2011). Há estudos que mostram que diferenças na estrutura do vermis cerebelar em pacientes com TEA podem ter atrasos de desenvolvimento relacionado também ao visuo-sensório-motor no início da infância. Atrasos esses que vão culminar nos sinais comuns ao transtorno, como, diferença de orientação visual, comunicação e interação social (FREEDMAN; FOXE, 2018).

A síndrome é dividida em autismo de baixo funcionamento (ABF), autismo de alto funcionamento (AAF) e síndrome de Asperger (SA). Segundo estudos recentes realizados através de exames de imagem de ressonância magnética e estudos neuropatológicos post-mortem, com pacientes dos três grupos citados, encontramos nos do tipo AAF (autismo e QI maior que 70- grupo de autismo de alto funcionamento) uma hipoplasia do vermis cerebelar. Nos pacientes com ABF e SA não houve resultado de hipoplasia significativa (Scott *et al.*, 2009). Essa condição pode ocasionar déficits de comportamento, déficits visuais com alteração da amplitude sacádica e, portanto, dificuldades sensório-motoras (FREEDMAN; FOXE, 2018).

O vermis cerebelar também é dito como envolvido no processamento social e afetivo dos indivíduos e responsável por influenciar os padrões de disparo nas estruturas límbicas, além da regulação e processamento emocional. Logo, alterações nessas estruturas são tidas como associadas a uma desregulação do afeto. O tamanho do vermis em indivíduos com TEA também é estudado para esse tipo de alteração, porém na maioria dos estudos não há diferenças significativas, embora já se tenha achado vermis hipoplásico e hiperplásico nesse contexto. Dessa forma, sabe-se apenas que há uma heterogeneidade do vermis quando há esse tipo de alteração (LAIDI et al., 2017).

A hipoplasia do vermis cerebelar, principalmente de VI e VII foi a primeira alteração neuroanatômica identificada nos pacientes diagnosticados com TEA e desde então muitos outros estudos relatam o mesmo desfecho. Porém, ainda há estudos que chegam a um resultado de volume igual no vermis de pessoas afetadas e não afetadas pelo transtorno, afirmando que essa é uma condição bastante heterogênea e que o nível em que esses pacientes se encontram vai gerar um resultado diferente (BECKER; STOODLEY, 2013).

Uma alteração bastante encontrada em análises post-mortem de pacientes com TEA é a diminuição do tamanho e do número das células de Purkinje, principalmente no córtex neocerebelar, posterolateral e o arquicerebelar, podendo ter forte influência funcional para esses indivíduos (DONOVAN; BASSON, 2017). Ainda é obscuro qual a disfunção cerebelar responsável que pode dar origem ao transtorno, foi elucidado apenas que essa região é bastante envolvida com a cognição, linguagem, memória visual, espacial, executiva e de trabalho (BECKER; STOODLEY, 2013).

As células de cesto (CC) e as células estreladas (CE), que são células nas quais as CPs confiam para sobreviver foram avaliadas em um estudo no qual a evidência de perda tardia de desenvolvimento de CPs foi fornecida e não foi observada a diminuição na quantidade de interneurônios CC e SE na camada molecular do cerebelo, sendo sugerido que uma vez que as células de Purkinje foram geradas, elas migraram para sua localização correta e posteriormente, morreram. Dessa forma, o momento onde as CPs são perdidas, parece ser pré-natal (FATEMI et al, 2012).

No cérebro de pessoas autistas com diminuição no número de PCs não ocorre perda neuronal na oliva inferior relacionada sinapticamente, onde esse relacionamento é estabelecido pouco antes do nascimento. Após concretização da ligação, qualquer perda de PCs que ocorrer resulta em uma perda celular retrograda obrigatória de

neurônios olivares inferiores. Nessa oliva inferior, os neurônios foram encontrados de forma agrupada ao lado de toda periferia das convoluções nucleares, que é um padrão de patologia que já pode ser datado de um período pré-natal precoce (FATEMI et al, 2012).

Transtorno de desenvolvimento multi-causal, o transtorno autista é definido pelo comportamento que está associado a várias neuropatologias. A mais consistente relatada é a redução nas células cerebelares de Purkinje, o único fluxo de saída do córtex cerebelar. Como consequência direta ou indireta da diminuição dessas células, é possível encontrar em indivíduos do TEA alteração nos movimentos oculares, além de, somado a outros fatores, também ser possível uma inibição alterada dos núcleos cerebelares, o que afeta diretamente a produção cerebello-cortical, conseqüentemente, levando a alterações no comportamento motor e na cognição (WEGIEL, 2014).

Conclusões

O transtorno do espectro autista é uma síndrome proveniente de alterações precoces e essenciais no processo de socialização, provocando uma cascata de impactos no desenvolvimento da atividade e adaptação, da comunicação e imaginação sociais, entre outros comprometimentos. Diversas regiões do funcionamento cognitivo estão frequentemente preservadas e em algumas situações os indivíduos com essas condições revelam habilidades surpreendentes e até prodigiosas. Todas as características do autismo indicam que mecanismos biológicos são centrais na etiologia do processo.

A evolução da genética, da neurobiologia e neuroimagem estão ampliando a nossa compreensão sobre a natureza dessa patologia, sobre a formação do cerebelo e sua relação com o transtorno. Associada a essa nova fase de estudos prospectivos sobre o autismo nasce uma nova perspectiva da neurociência social sobre a patogênese e psicobiologia dos fatores que estão surgindo. Tal esforço poderá elucidar os mistérios da etiologia e da patogênese dessas condições, além da conseqüente transição do foco das pesquisas para tratamentos mais eficazes somado a uma provável prevenção.

Referências

BECKER, E. B. E.; STOODLEY, C. J. Autism Spectrum Disorder and the Cerebellum. In: [s.l.: s.n.]. p. 1–34

CARDON, G. J.; HEPBURN, S.; ROJAS, D. C. Structural Covariance of Sensory Networks, the

Cerebellum, and Amygdala in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neurology*, v. 8, 27 nov. 2017.

COFFMAN, K. A.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, n. 38, p. 16068–16073, 20 set. 2011.

DONOVAN, A. P. A.; BASSON, M. A. The neuroanatomy of autism - a developmental perspective. *Journal of Anatomy*, v. 230, n. 1, p. 4–15, jan. 2017.

FATEMI, S. H. et al. Consensus Paper: Pathological Role of the Cerebellum in Autism. *The Cerebellum*, v. 11, n. 3, p. 777–807, 28 set. 2012.

FREEDMAN, E. G.; FOXE, J. J. Eye movements, sensorimotor adaptation and cerebellar-dependent learning in autism: toward potential biomarkers and subphenotypes. *European Journal of Neuroscience*, v. 47, n. 6, p. 549–555, mar. 2018.

KLIN, A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 28, n. suppl 1, p. s3–s11, maio 2006.

LAIDI, C. et al. Cerebellar anatomical alterations and attention to eyes in autism. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 12008, 20 dez. 2017.

SCOTT, J. A. et al. A comprehensive volumetric analysis of the cerebellum in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Autism Research*, v. 2, n. 5, p. 246–257, out. 2009.

SHARMA, S. R.; GONDA, X.; TARAZI, F. I. Autism Spectrum disorder classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, maio 2018.

SILVA, N. L. P.; DESSEN, M. A. Deficiência mental e família: implicações para o desenvolvimento da criança. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 17, n. 2, p. 133–141, ago. 2001.

WANG, S. S.-H.; KLOTH, A. D.; BADURA, A. The Cerebellum, Sensitive Periods, and Autism. *Neuron*, v. 83, n. 3, p. 518–532, ago. 2014.

WEGIEL, J. et al. Stereological study of the neuronal number and volume of 38 brain subdivisions of subjects diagnosed with autism reveals significant alterations restricted to the striatum, amygdala and cerebellum. *Acta Neuropathologica Communications*, v. 2, n. 1, p. 141, 18 dez. 2014.