

Síndrome de West, Autismo e Displasia Cortical Temporal: Resolução da Epilepsia e Melhora do Autismo com Cirurgia

Victor M. de Andrade Souza, Alessandra Marques Pereira, André Palmi, Eliseu Paglioli Neto, Carolina Machado Torres, José Victor Martínez, Jaderson Costa da Costa

Programa de Cirurgia de Epilepsia – Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS

RESUMO

Introdução: Estima-se que um terço dos casos de pacientes com espectro autista vai apresentar ao menos uma crise epiléptica até a adolescência. Esta associação entre transtornos invasivos do desenvolvimento e epilepsia vem sendo amplamente estudada, mas ainda com inúmeros questionamentos sem resposta na literatura. **Objetivo:** Os autores apresentam o caso de uma criança, com quadro de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento – espectro autista – e epilepsia de difícil controle submetida à cirurgia, revisando aspectos fundamentais desta associação. **Conclusão:** A partir do caso em questão e de estudos existentes, é pertinente questionar quais são os indícios que nos fazem acreditar que crises epilépticas recorrentes ou uma atividade elétrica anormal sejam responsáveis por alterações cognitivas, de linguagem ou de conduta e qual o tratamento ideal para estas crianças nas quais co-existem os dois diagnósticos.

Unitermos: Autismo, transtorno invasivo do desenvolvimento, regressão autista, epilepsia, tratamento.

ABSTRACT

West Syndrome, autism and epilepsy: Resolution of the epilepsy and recover of autism after surgery

Introduction: Some reports have indicated that one third of children with autistic spectrum disorder will present at least one seizure until early adolescence. The association between autism and epilepsy is recognized but remains unresolved and poorly understood. **Objective:** The authors present a child with autistic spectrum disorder and infantile spasms in the first year of life who underwent resective surgery for intractable epilepsy and discuss aspects of this relationship. **Conclusion:** Despite a growing number of studies involving autism and epilepsy we must point out how is the evidence that recurrent seizures or abnormal electrical activity can cause cognitive, language or behavioral abnormalities and what is the ideal treatment for these children in whom a neurodevelopmental disorder coexists with epilepsy.

Key words: Autism, autistic regression, epilepsy, infantile spasms.

INTRODUÇÃO

O autismo infantil é um transtorno invasivo do desenvolvimento e seu quadro comportamental é composto de três manifestações básicas: déficits qualitativos na interação social e na comunicação, padrões de comportamento repetitivos e estereotipados e repertório restrito de interesses e atividades.¹ Espectro autista, conceito de sig-

nificado mais amplo, se refere a um conjunto de desordens do desenvolvimento com severidade variável, sendo o autismo a mais severa destas condições.

O autismo tornou-se um dos transtornos mais estudados em neuropsiquiatria tendo em vista a sua gravidade e o impacto que produz, mas apesar de décadas de pesquisas e investigações, sua etiologia permanece indefinida, pois

se trata de um distúrbio complexo e heterogêneo com graus variados de severidade.²⁻⁴ Diversas regiões cerebrais podem estar envolvidas no processo de desenvolvimento da patologia, incluindo cerebelo, hipocampo, amígdala, gânglios da base e corpo caloso, porém as anormalidades celulares e metabólicas que seriam a base para o desenvolvimento cerebral anormal, permanecem desconhecidas.^{3,5} O progresso na compreensão da causa, natureza e tratamento do autismo requer uma integração de conceitos e achados genéticos, de neurociência cognitiva e estudos clínicos.⁵

A epilepsia é um transtorno paroxístico caracterizado por uma atividade cerebral anormal associada a várias manifestações de conduta e, assim como os transtornos do desenvolvimento, não é uma entidade patológica isolada.⁶ A associação entre transtornos invasivos do desenvolvimento e epilepsia vem sendo amplamente estudada desde sua primeira observação em 1943, com vários estudos apontando para uma íntima relação entre os dois, reforçando, dessa maneira, a base neurobiológica do autismo. Permanece indefinido se as crises epilépticas ou alterações epileptiformes encontradas no EEG são causa ou comorbidade do autismo. As taxas de prevalência de epilepsia em crianças com autismo variam entre 5 a 39%;⁷ com distribuição bimodal do início das crises epilépticas, sendo o primeiro pico antes dos 5 anos e o segundo, após os 10 anos de idade. A epilepsia pode ter início antes do desenvolvimento da linguagem ou a linguagem pode sofrer regressão após o início das crises epilépticas. Na síndrome de Landau Kleffner, por exemplo, ocorre uma afasia adquirida, isto é, uma regressão da linguagem após a criança já ter adquirido fluência verbal. Nessa situação, ocorre

status epilepticus do sono (ESES) corroborando para a idéia de que possa existir alguma associação entre o mecanismo gerador de descargas epilépticas e a regressão da linguagem. Embora o diferencial da epilepsia sejam as crises recorrentes, uma proporção significativa de crianças apresenta problemas interictais de cognição, linguagem e conduta.

Nosso objetivo é apresentar o caso de uma criança, internada em nosso serviço, com Síndrome de West, autismo e displasia cortical focal e revisar os aspectos fundamentais desta associação.

RELATO DO CASO

J.C, 9 anos de idade, feminina, branca, natural e procedente de Coimbra, Portugal, iniciou com espasmos infantis no primeiro ano de vida. Esteve internada, pela primeira vez, no Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS em 2003, por apresentar crises de difícil controle, com clusters de crises generalizadas atônicas, refratárias ao tratamento medicamentoso. O EEG mostrava padrão de hipsarritmia (Figura 1) e RNM de crânio evidenciava área de displasia cortical na região parieto-occipital direita (Figura 2). Estabelecido o quadro de Síndrome de West, apresentava, também, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, caracterizado por transtorno de linguagem e alterações comportamentais. Após intensa investigação e discussão sobre o caso, optou-se por realizar ressecção cirúrgica da área displásica (amigdalohipocampectomia direita e ressecção occipito-basal e posterior à direita). A paciente, a partir de então, não apresentou mais crises epilépticas clinicamente visíveis. Do



Figura 1. Primeiro EEG realizado, com padrão de hipsarritmia.

ponto de vista cognitivo-comportamental a paciente evoluiu com progresso dramático no armazenamento de conhecimentos adquiridos (reconhecer a casa onde morava, andar de bicicleta desviando dos obstáculos), interação social (aumento do contato visual) e comunicação (pedir ajuda em situações de risco).

Reinternada em nosso serviço em setembro de 2007 com plano de nova investigação, foi observada intensa atividade irritativa no quadrante posterior direito durante o sono, com lentificação na mesma região durante a vigília (Figura 3). Apesar dessa intensa atividade interictal, a menina já não estava apresentando crises epiléticas. Nova RNM de crânio mostrou persistência de área displásica no quadrante posterior direito. Foi então submetida a nova intervenção cirúrgica com objetivo de ressecção da área displásica remanescente, apresentando melhora do ponto de vista eletrográfico e comportamental.

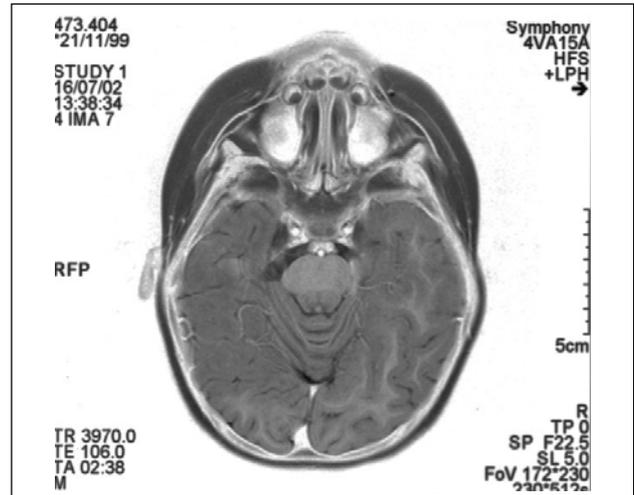


Figura 2. RNM com ampla displasia cortical no quadrante posterior direito.

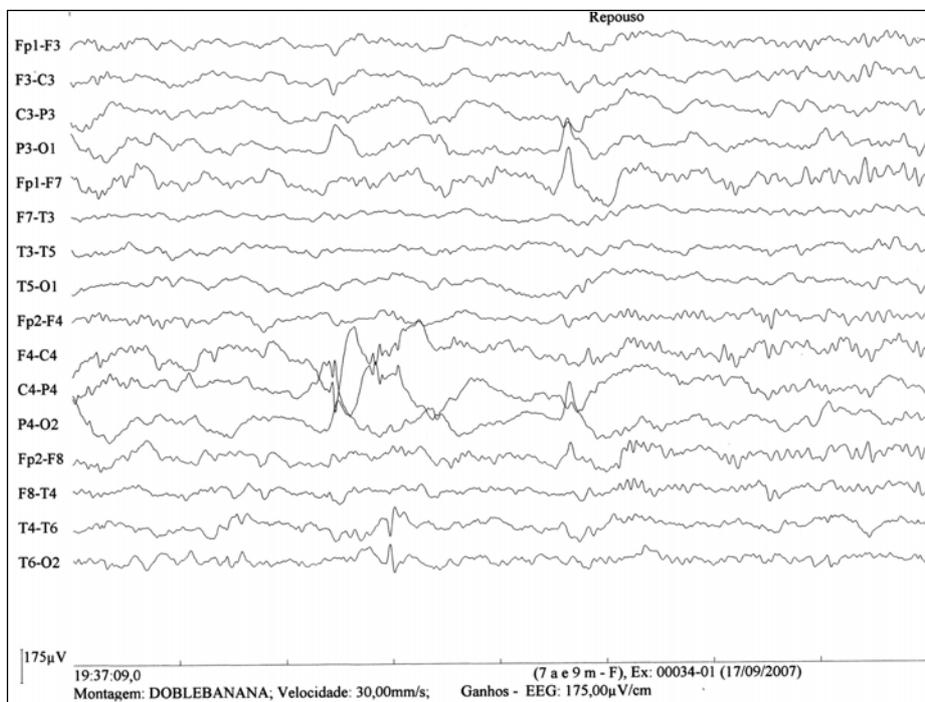


Figura 3. EEG após primeira cirurgia, ainda com descargas no quadrante posterior.

DISCUSSÃO

No contexto de uma paciente com espectro autista e síndrome de West com displasia, é pertinente questionar quais são os indícios que nos fazem acreditar que crises epiléticas recorrentes ou uma atividade elétrica anormal sejam responsáveis por alterações cognitivas, de linguagem ou de conduta e qual o tratamento ideal para estas crianças nas quais co-existem os diagnósticos.

A Síndrome de West é uma síndrome idade-relacionada, caracterizada por espasmos em flexão, padrão eletrográfico com hipsarritmia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, podendo ser sintomática ou criptogênica.

Seu curso é variado, geralmente com prognóstico reservado. A descoberta de lesões focais ou multifocais, a partir do advento da ressonância nuclear magnética, nestes pacientes com West, tornou possível a ressecção cirúrgica visando melhor controle das crises epiléticas.

O espectro autista (EA) é composto pelo autismo e outras desordens invasivas do desenvolvimento, como a Síndrome de Asperger, a desordem desintegrativa da infância e a síndrome de Rett. Apesar de ser um grupo bastante heterogêneo, estima-se que um terço desses casos vai apresentar ao menos uma crise epilética até a adolescência.^{8,9} Em crianças com autismo sem retardo mental o

risco de epilepsia é baixo, com uma probabilidade cumulativa de 2% em 5 anos e 8% em 10 anos. Se existe retardo mental a probabilidade é de 7% com um ano, 16% com cinco anos e 27% com 10 anos. Se associarmos retardo mental e paralisia cerebral, o risco se eleva para 20% em um ano, 35% em cinco anos e 67% em 10 anos.⁷ Um terço das crianças com espectro autista apresenta regressão da linguagem e sociabilidade depois de terem um início aparentemente normal do desenvolvimento, um fenômeno conhecido como regressão autista. Esta regressão é também outro fator importante, associando-se significativamente com epilepsia^[10]. Quando concomitante com anormalidades epileptiformes, com ou sem crises, utiliza-se o termo regressão autista epileptiforme. A implicação desta alta incidência/prevalência, muito mais do que mera casualidade indica que os transtornos invasivos do desenvolvimento e a epilepsia compartilham etiologias e patologias comuns.

Dentre as possibilidades que justificariam esta íntima relação entre ambas condições, podemos inicialmente concluir que a disfunção subjacente ao autismo e as crises epiléticas ou anormalidades epileptogênicas no EEG seriam conseqüência de um mesmo processo cerebral. A atividade elétrica anormal poderia se originar e se propagar em redes neuronais anormais responsáveis pelo autismo. Por exemplo, a esclerose tuberosa pode afetar estruturas límbicas e gerar um fenótipo autista agravado por crises epiléticas.

Por outro lado, uma relação de causa e efeito tem sido discutida nos últimos anos, questionando a contribuição da epilepsia no espectro autista, principalmente naqueles com regressão no desenvolvimento. Em particular, a freqüente observação de descargas epileptiformes nestes pacientes, mesmo sem relato de epilepsia clínica, têm sugerido que esta atividade pode ser etiológica, não só comorbidade.¹¹ Tais descargas poderiam tornar disfuncionais ou impedir o desenvolvimento de áreas cerebrais específicas relacionadas à linguagem, habilidades sociais e comportamentais. Atividade epileptiforme generalizada já demonstrou interferir na cognição de indivíduos com epilepsia, enquanto o papel de descargas focais é menos claro.¹² Entretanto, em princípio, não existe razão para excluir a possibilidade dos sintomas autistas serem, ocasionalmente, manifestações de descargas anormais em circuitos neuronais de função cognitiva ou comportamental,¹³ já que a atividade epilética pode, algumas vezes, se correlacionar com as flutuações e a dinâmica do desenvolvimento nestes pacientes.

Controvérsias à parte, em algumas situações uma relação direta entre ambas as condições é estabelecida de forma clara na literatura:¹³ 1) Na síndrome de West (como no caso em questão) principalmente na sua variante infantil tardia, com uma regressão no desenvolvimento

diretamente correlacionado com a atividade epilética;¹⁴ 2) Nas crises parciais complexas secundárias a distúrbios do desenvolvimento cortical ou tumores temporais congênitos, onde o tratamento cirúrgico pode ser sucedido por uma melhora nos sintomas autistas;¹⁵ 3) Na Epilepsia parcial com ponta-onda contínua durante o sono, com o transtorno de comportamento compartilhando características autistas; 4) Na afasia epilética adquirida (Landau-Kleffner) com início nos primeiros 2 anos de vida, nas quais o autismo pode desaparecer com terapia antiepilética ou tratamento cirúrgico com transecções subpiais múltiplas.¹⁶

As características autistas podem, assim, se desenvolver como sintoma de um paciente com epilepsia claramente diagnosticada, com todos os tipos de crise podendo se associar ao autismo.¹⁷ Nestes casos a terapia antiepilética não difere dos outros casos de epilepsia, sendo o controle das crises algumas vezes associado com a melhora dos sintomas autistas. Transtornos do sono são comorbidades freqüente nestas crianças, sendo o ajuste de doses maiores de anticonvulsivantes durante a noite uma estratégia de tratamento descrita.¹⁸

Outras vezes, apenas descargas epileptiformes podem ser encontradas em um paciente com síndrome autista, mas sem relato de crises. Nesta situação a literatura diverge quanto à necessidade de tratamento, levantando questões que permanecem sem resposta. Se encaradas como marcadores de uma desordem cerebral subjacente, ou mero epifenômeno, eliminar estas descargas no EEG não teriam efeito terapêutico nas anormalidades comportamentais, ou seja, tais descargas por si só não indicariam terapia medicamentosa^[12]. Alguns defendem até que não existe evidência quanto à necessidade de realizar EEG de rotina em pacientes com espectro autista sem história sugestiva de epilepsia e sem regressão da linguagem e comunicação.¹⁹

Por outro lado, mesmo na ausência de crises clínicas a atividade epilética vista nas epilepsias parciais pode não ser totalmente benigna e causar disfunção cognitiva, de linguagem ou comportamental. Existem relatos de que a linguagem de um número limitado de crianças com Landau-Kleffner ou autismo melhorou com anticonvulsivantes, especialmente ácido valpróico, etossuximida e benzodiazepínicos.²⁰ Da mesma forma, uma melhora nos sintomas do autismo foi relatada com ácido valpróico tanto nos pacientes com epilepsia quanto naqueles apenas com descargas no EEG.²¹ Um estudo duplo-cego placebo controlado com lamotrigina em crianças com autismo sem crises epiléticas não demonstrou efeito favorável nos sintomas autistas.²² Numerosos estudos e relatos de caso de uso de ácido valpróico ou esteróides em crianças com regressão autista epileptiforme têm sido publicados, mas sem estudos controlados nenhuma recomendação definitiva pode ser feita. Parece ser razoável, para alguns autores,

considerar o uso de anticonvulsivantes em crianças com espectro autista, EEG epileptiforme e história de regressão da linguagem (agnosia verbal auditiva).²³ Também é descrito o uso de anticonvulsivantes como primeira linha no tratamento de sintomas afetivos, agindo como estabilizadores do humor.²⁴

Quanto ao tratamento cirúrgico, existe um pequeno número de casuísticas com regressão autista e epilepsia, sugerindo que a cirurgia para epilepsia se associa com prognósticos positivos.^{15,25} Estes estudos, obviamente, foram realizados naqueles pacientes com epilepsia de difícil controle e unicamente para o tratamento das crises, sempre questionando o uso de intervenções irreversíveis e invasivas em crianças com autismo sem epilepsia. Tais resultados foram considerados temporários e as crianças que não obtiveram benefício apresentavam déficits cognitivos difusos associados com mais de uma área epileptogênica.²⁶ Outros relatos com curto seguimento de crianças submetidas à cirurgia para controle das crises demonstraram melhora concomitante na linguagem e comportamento de cerca de 50% dos pacientes, a maior parte deles com síndrome de Landau-Kleffner.^{27,28} Outros estudos sugerem que o procedimento cirúrgico melhora apenas as crises epiléticas, sem nenhuma repercussão no quadro autista.²⁹

Testes de linguagem realizados antes e depois das cirurgias revelaram que em um grupo de 14 crianças com espectro autista, sete apresentaram normalização quase completa da linguagem, quatro tiveram uma melhora parcial e três não obtiveram nenhum benefício. A eliminação da atividade epileptiforme foi uma variante significativa no prognóstico: nas três crianças que não obtiveram benefício foi observada persistência da atividade epileptiforme.¹⁶

Quanto à estimulação do nervo vago, os resultados em estudos open-label não controlados são desapontadores seja no controle das crises ou no funcionamento comportamental e psicossocial.³⁰

REFERÊNCIAS

1. DSM-IV – Pervasive developmental disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. D.a.S.M.o.M. Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 65-78.
2. Vitiello B, Wagner A. The rapidly expanding field of autism research. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):427-8.
3. Bolivar VJ, Walters SR, Phoenix JL. Assessing autism-like behavior in mice: variations in social interactions among inbred strains. *Behav Brain Res*. 2007;176(1):21-6.
4. Gadia C, Tuchman R, Rotta N. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. *J Pediatr*. 2004;80(2): S83-94.
5. Dawson G, et al. Defining the broader phenotype of autism: genetic, brain, and behavioral perspectives. *Dev Psychopathol*. 2002; 14(3):581-611.
6. Tuchman R, Moshé S, Rapin I. Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. *Rev Neurol*. 2005;40 Suppl 1:S3-10.
7. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol*. 2002; 1(6):352-8.
8. Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in autism and autisticlike conditions. A population-based study. *Arch Neurol*. 1988;45(6):666-8.
9. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(1):127-9.
10. Kobayashi R, Murata T. Setback phenomenon in autism and long-term prognosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98(4):296-303.
11. Levisohn PM. The autism-epilepsy connection. *Epilepsia*. 2007; 48 Suppl 9:33-5.
12. Tharp BR. Epileptic encephalopathies and their relationship to developmental disorders: do spikes cause autism? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10(2):132-4.
13. Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia*, 2006; 47 Suppl 2:79-82.
14. Deonna T, Ziegler A, Maeder I. Reversible behavioural autistic-like regression: a manifestation of a specific (new?) epileptic syndrome in a 28-month-old child. A 2-year longitudinal study. *Neurocase*. 1995;1:91-9.
15. Neville BG, et al. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1997;16(2):137-40.
16. Grote CL, van Slyke P, Hoepfner JA. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain*. 1999;122(Pt 3):561-6.
17. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics*. 1991;88(6):1219-25.
18. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16(1):61-6.
19. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav*, 2005; 7(4):652-6.
20. Marescaux C, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia*. 1990;31(6):768-77.
21. Hollander E, et al. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(7):530-4.
22. Belsito KM, et al. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(2):175-81.
23. Tuchman R. Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(5):485-9.
24. Di Martino A, Tuchman RF. Antiepileptic drugs: affective use in autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol*. 2001;25(3): 199-207.
25. Nass R, et al. Outcome of multiple subpial transections for autistic epileptiform regression. *Pediatr Neurol*. 1999;21(1):464-70.
26. Kanner AM. Commentary: the treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autistic spectrum disorders: are we getting ahead of ourselves? *J Autism Dev Disord*. 2000; 30(5):491-5.
27. Morrell F, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain*. 1995;118(Pt 6):1529-46.
28. Sawhney IM, et al. Multiple subpial transection: a review of 21 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):344-9.
29. Szabo CA, et al. Epilepsy surgery in children with pervasive developmental disorder. *Pediatr Neurol*. 1999;20(5):349-53.
30. Danielsson S, et al. Lack of effects of vagus nerve stimulation on drug-resistant epilepsy in eight pediatric patients with autism spectrum disorders: A prospective 2-year follow-up study. *Epilepsy Behav*. 2008;12(2):298-304.

Endereço para correspondências:

Victor M. de Andrade Souza
Programa de Cirurgia de Epilepsia – Hospital São Lucas da PUCRS
Avenida Ipiranga, 6690 – Jardim Botânico
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3320-3000
E-mail: vdmass@uol.com.br