

Resumo de tese / Thesis abstract

Alterações neurorradiológicas em pacientes com síndrome de Kallmann: estudos por ressonância magnética. Autor: *Marcel Koenigkam Santos*. Orientadora: Margaret de Castro. Coorientador: Antonio Carlos dos Santos. [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto, SP: Universidade de São Paulo; 2009.

A síndrome de Kallmann, associação entre hipogonadismo hipogonadotrófico e distúrbio olfatório (hiposmia ou anosmia), é causada por uma deficiência da migração neuronal que envolve as células produtoras do hormônio liberador de gonadotrofinas e os neurônios olfatórios, com origem embriológica comum. O primeiro gene descrito, *KAL1*, codifica uma proteína chamada anosmina, que possui homologia com moléculas de adesão axonal envolvidas na migração neuronal. Dentre as anormalidades fenotípicas descritas na síndrome de Kallmann, destacam-se a malformação das estruturas do rinencéfalo (bulbos e sulcos olfatórios) e a presença, em parte dos pacientes, de uma alteração neurológica específica, os movimentos em espelho (ME).

No presente trabalho estudamos um grupo de 21 pacientes com síndrome de Kallmann, comparando com um grupo controle ($n = 16$), utilizando técnicas qualitativas e quantitativas de imagem por ressonância magnética, com os objetivos de: (i) correlacionar as diferentes alterações radiológicas do encéfalo com os achados clínicos, laboratoriais e a presença de mutações gênicas; (ii) caracterizar, qualitativa e quantitativamente, as alterações do rinencéfalo; (iii) investigar possíveis alterações asso-

ciadas aos ME, dando atenção às duas principais hipóteses para sua causa, ou seja, desenvolvimento anormal do trato corticoespinal e deficiência do mecanismo inibitório contralateral via corpo caloso. Para estudo do rinencéfalo utilizamos especialmente imagens coronais ponderadas em T2 com cortes finos, avaliando subjetivamente e posteriormente medindo o volume dos bulbos olfatórios, comprimento e profundidade dos sulcos. Para estudo dos ME utilizamos a técnica de morfometria baseada em voxel (VBM), procurando alterações volumétricas da substância branca e substância cinzenta, seguida da avaliação de alterações da substância branca com as técnicas de relaxometria (RL) e cálculo da taxa de transferência de magnetização (TTM).

Dezoito (85%) pacientes apresentaram graus variáveis de acometimento das estruturas olfatórias. Demonstramos que a aplasia dos bulbos e/ou sulcos olfatórios foi o achado mais comum na síndrome de Kallmann, e a presença de aplasia de bulbo olfatório teve excelente concordância com a presença de anosmia no teste olfativo. O VBM otimizado mostrou áreas alteradas da substância cinzenta envolvendo o córtex motor de maneira diferente nos pacientes com e sem ME, compatíveis com uma res-

posta cortical hipertrófica a uma decussação deficiente do trato corticoespinal nos pacientes com síndrome de Kallmann e ME. Ainda, as alterações da substância cinzenta nos pacientes sem ME podem representar mecanismos mais complexos determinando a presença ou não do sinal. Apesar do nosso estudo de VBM não mostrar alteração significativa de volume da substância branca, as avaliações com RL e TTM mostraram áreas de alteração de sinal, demonstrando a presença de desmielinização e/ou desorganização axonal na substância branca dos pacientes com síndrome de Kallmann, envolvendo diferentemente o sistema motor dos pacientes com e sem ME, sendo compatível com estudos prévios que sugerem a associação entre uma anomalia do trato corticoespinal e uma deficiência no mecanismo inibitório inter-hemisférico como responsáveis pela persistência patológica dos ME. A análise da TTM demonstrou, ainda, alteração na área da decussação das pirâmides bulbares, que pode representar o desarranjo primário desta região, com as alterações das fibras a montante, superiormente (evidenciadas na RL e TTM), e do córtex motor (evidenciadas na VBM), possivelmente sendo secundárias e acometendo diferentemente os pacientes com e sem ME.