

JULIANA SCHMITZ

SÍNDROME DE KINSBOURNE

Relato de Caso

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2003

JULIANA SCHMITZ

SÍNDROME DE KINSBOURNE

Relato de Caso

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Orientador: Prof. Dr. José Antonio de Souza

Co-orientador: Prof. Dr. Ronaldo José Melo da Silva

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2003

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Antonio de Souza, orientador deste trabalho, pelo incentivo, dedicação e paciência em todos os momentos, por ser um exemplo na docência e na medicina, e por, enfim, ter tornado esse trabalho possível.

Ao Prof. Dr. Ronaldo José Melo da Silva, co-orientador desse trabalho, pela dedicação aos seus alunos e excelente orientação.

À Profª. Dra. Clarice Bissani pela compreensão e exemplo de profissional.

À minha família, em especial meu pai, Lauro Schmitz, minha mãe, Vilma Bleizeffer Schmitz, e minhas irmãs, Catherine e Letícia Schmitz, por todo amor e incentivo durante o curso.

Ao Marcelo Dacoregio, pelo conforto, paciência e ajuda na realização desse trabalho.

Às amigas de caminhada, entre elas Bianca Eastwood Gruginski, Carla Féix, Cristiane Eyng, Denise Caon de Souza, Fernanda Günther Ramos, Karin Hedwig Stricker, Luciana Goulart da Silveira e Patrícia Baretta, que com sua amizade tornaram mais amenos os pequenos e os grandes obstáculos desta jornada.

E a todas as pessoas que, de alguma forma, ajudaram na realização desse trabalho.

SÚMARIO

RESUMO.....	v
SUMMARY.....	vi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	3
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
4. RELATO DE CASO.....	11
5. DISCUSSÃO.....	17
6. REFERÊNCIAS.....	20
NORMAS ADOTADAS.....	23

RESUMO

A síndrome opsoclono-mioclono-ataxia (OMA) foi descrita inicialmente por Kinsbourne em 1962, apresentando como sintomas característicos mioclonia, ataxia e opsoclono. Mais tarde, essa síndrome foi considerada uma manifestação paraneoplásica associada a neuroblastoma. O presente trabalho relata um caso de OMA, considerada uma doença rara. Com 1 ano e 4 meses, a criança passou a apresentar alterações neurológicas, como tremores de membros e cabeça e dificuldade para deambular. Foi realizada ultrassonografia abdominal que confirmou o diagnóstico do tumor. Para uma melhor investigação também foi realizada ressonância nuclear magnética que mostrou massa para-aórtica à direita. O paciente foi submetido à operação para a ressecção do tumor e o exame histológico foi compatível com neuroblastoma. O tratamento foi realizado com ciclos de imunoterapia com imunoglobulina intravenosa (Ig IV) associado a corticoterapia. A análise do caso relatado e revisão de literatura permitiu verificar a importância de se associar essas manifestações neurológicas com o tumor maligno neuroblastoma, e assim, possibilitar o tratamento e acompanhamento necessário.

SUMMARY

The opsoclonus-mioclonus-ataxia (OMA) syndrome was first described by Kinsbourne in 1962, presenting as characteristic symptoms mioclonus, ataxia and opsoclonus. Later, this syndrome was considered a paraneoplastic manifestation associated to neuroblastoma. The present work refers to a case of OMA, which is considered a rare disease. At the age of 1 year and 4 months, the child started to present neurological alterations, as shakes of members and head and difficulty for walk. It was performed an abdominal ultrasonography that confirmed the diagnosis of the tumor. In order to obtain a better investigation, a magnetic nuclear resonance scan was performed and showed a right para-aortic mass. The patient underwent an operation to resect the tumor and the histological exam was compatible with neuroblastoma. The treatment was realized with courses of immunotherapy using intravenous immunoglobulin (IV Ig) associated to corticotherapy. The analysis of this case and the literature review allowed to verify the importance of associating these neurological manifestations to neuroblastoma, and so, to enable necessary treatment and follow up.

1. INTRODUÇÃO

O neuroblastoma é um dos mais freqüentes tumores malignos na infância.¹ É descrito como o melhor exemplo de regressão espontânea de neoplasia maligna e está entre os tipos de câncer com menor potencial de curabilidade, com chance estimada de até 10%.²

É um tumor maligno originário de células nervosas indiferenciadas da crista neural as quais, originando a medula da adrenal e todos os gânglios e plexos simpáticos, e migrando por todo o organismo, explicam sua ampla distribuição.^{2,3} Apresenta uma incidência de aproximadamente 1:8.000 a 1:10.000 crianças, com predomínio de 1,2 a 1,3:1 no sexo masculino.⁴

Segundo Grosfeld⁴ e Netto⁵, 90% dos neuroblastomas acometem crianças abaixo dos oito anos de idade, sendo que o diagnóstico é feito principalmente em crianças abaixo de 2 anos.^{4,5}

A localização intra-abdominal é a mais comum, mas o neuroblastoma pode ser encontrado nos gânglios da cadeia simpática paraespinal do pescoço até a pélvis assim como na medula adrenal.³

Os tumores neuroblásticos são classificados por seu grau de diferenciação: neuroblastoma, pouco diferenciado e altamente maligno; ganglioneuroblastoma, forma intermediária; e o ganglioneuroma, que é o tipo histológico bem diferenciado e benigno.⁶

Na grande maioria, a doença apresenta-se silenciosa, sendo um achado radiográfico ocasional na investigação de manifestações clínicas, como desconforto respiratório, sintomas gastrintestinais e neurológicos.⁷

O tratamento preferencial é a ressecção cirúrgica,⁴ sendo o prognóstico determinado pela idade da criança e tipo histológico.^{4,7} A menor curabilidade é obtida em crianças com idade acima de um ano e doença disseminada a esqueleto e medula óssea.²

Em 1962, Kinsbourne⁸ descreveu uma síndrome caracterizada por mioclonia, ataxia e opsoclonos, que mais tarde foi considerada como uma manifestação paraneoplásica do neuroblastoma.⁹

Essa síndrome paraneoplásica é chamada de opsoclonos-mioclonos-ataxia (OMA),¹⁰ mas pode ser apresentada por outros termos, como síndrome de Kinsbourne,^{8,10} encefalopatia cerebelar aguda^{9,10} ou síndrome dos “olhos dançantes”.^{9,11}

É estimado que 2 a 3% de crianças com neuroblastomas apresentam essa síndrome paraneoplásica, ocorrendo quase exclusivamente em crianças com idade entre 6 meses a 3 anos.^{12,13}

A síndrome é caracterizada por uma combinação de sintomas, entre eles: opsoclono, mioclonia, ataxia, irritabilidade e alterações de linguagem, entre outros.⁹ A ataxia pode ser de tronco, membros ou de ambos. Mioclonia é descrita como movimento involuntário de origem central, brusco e muito breve, e opsoclono é conceituado como movimento multidirecional involuntário dos olhos.^{9,12}

Embora essa síndrome associada ao neuroblastoma apresente baixa mortalidade, os danos neurológicos podem permanecer mesmo após o tratamento.⁹ Portanto, é de fundamental importância conhecer sobre essa associação para realizar a investigação necessária.

Corticóides, imunoglobulina intravenosa e outros imunomoduladores são empregados no tratamento,^{12,14} além da ressecção do tumor.⁴

Assim, no intuito de informar sobre essa manifestação rara dos neuroblastomas, porém, com alta sobrevivência, esse trabalho foi idealizado.

2. OBJETIVO

Relatar um caso de opsoclono-mioclono-ataxia como manifestação de neuroblastoma e realizar uma revisão de literatura.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome opsoclono-mioclono-ataxia (OMA), caracterizada por movimentos involuntários, incluindo movimentos oculares, foi descrita inicialmente por Kinsbourne em 1962,⁸ por isso, também a síndrome leva seu nome.^{8,9} Outros termos associados a essa síndrome são: encefalopatia cerebelar aguda,¹⁰ síndrome dos “olhos dançantes”,¹¹ opsoclono-ataxia,¹⁵ e polimioclonia infantil.¹⁶

A OMA pode ser uma síndrome paraneoplásica que pode se manifestar em adultos ou crianças.¹⁵ Em adultos, tem sido relacionada com tumores de mama, pulmão, ovário e carcinoma de tiróide.¹⁷ Na infância, de etiologia incerta, representa uma das três formas raras de síndrome paraneoplásica.¹⁸ Em crianças, está associado a tumores originados da crista neural, principalmente neuroblastomas e ganglioneuroblastomas.^{15,19} Entretanto, também ocorre sem a identificação do tumor.⁹ Pohl,¹⁴ em 1996 verificou que a associação de OMA com tumores da crista neural foi somente de 10%.¹⁴

Essa síndrome ocorre em 2 a 3% de crianças com neuroblastoma, com tumores localizados, pequenos e com histologia favorável (estágio I e II).^{15,20,21} Esse estadiamento dos tumores é necessário para a caracterização sistemática de neoplasias malignas identificando maior ou menor gravidade, e, a partir disso, individualizar o tratamento e estabelecer o prognóstico. Recentemente, foi proposto um novo sistema de estadiamento que determina 4 estágios: estágio 1 é o tumor localizado, restrito ao local de origem, linfonodos negativos, podendo ser realizada ressecção completa; estágio 2A é caracterizado por tumor unilateral parcialmente ressecado, podendo ocorrer comprometimento de linfonodos; estágio 2B é o tumor unilateral total ou parcialmente ressecado, linfonodos ipsilaterais não aderidos positivos; estágio 3 é o tumor que ultrapassa a linha média com ou sem envolvimento de linfonodos ou tumor unilateral com linfonodos contralaterais positivos ou tumor mediano com envolvimento ganglionar bilateral; estágio 4 apresenta metástases a linfonodos distantes, ossos, medula óssea, fígado e/ou outros órgãos e o estágio 4-s é o tumor primário localizado, como 1, 2A ou 2B, com metástases hepáticas, de pele e/ou medula óssea.^{2,22}

Pranzatelli¹² e Mitchell¹⁵ descreveram que as manifestações ocorrem exclusivamente em crianças de idade entre 6 meses e 3 anos de vida.^{12,15} Pohl¹⁴ demonstrou que 93% dos casos

acontecem em crianças abaixo de três anos.¹⁴ Janss⁹ relatou que a idade de apresentação mais comum é com 18 meses, variando de 8 meses a 5 anos.⁹

Foi relatada distribuição semelhante entre crianças do sexo masculino e feminino, não sendo encontrada diferenças entre grupos étnicos. Também, não foi encontrada relação entre o *déficit* no DNPM anterior ou história familiar com doenças neurológicas com OMA.¹⁴

O intervalo descrito entre o início dos sintomas da síndrome de Kinsbourne e o diagnóstico de neuroblastoma variou de 2 dias a 20 meses.¹⁵

O mecanismo fisiopatológico da síndrome de Kinsbourne é desconhecido. As teorias que explicariam esse mecanismo foram propostas por Bray *et al.*²³ Uma etiologia sugere um agente indefinido, vírus ou toxina, que age diretamente ou por mecanismo imunológico, de modo oncogênico e neurotrópico. Há um grande número de vírus comuns que são capazes de entrar e se multiplicar no sistema nervoso central (SNC), sem produzir nenhum prejuízo citopatológico.^{14,23} Atuaria sobre a função celular, alterando a ação dos neurotransmissores. Essa teoria é suportada pela presença em 50% dos casos analisados por Pohl,¹⁴ de doença viral no início das manifestações dessa síndrome paraneoplásica.¹⁴ A segunda explicação basear-se-ia no fato que o OMA é uma síndrome paraneoplásica, assim metabólitos derivados do tumor teriam um efeito neurotóxico direto e seletivo.²⁴ É improvável que esses metabólitos estejam relacionados com catecolaminas.²⁵ Isso seria explicado pelo fato que em crianças com OMA relacionado a neuroblastoma, a redução dos sintomas não foi verificada mesmo após a remoção do tumor e normalização dos níveis de catecolaminas na urina. Além disso, os metabólitos das catecolaminas apresentam baixa lipossolubilidade e, portanto, não atravessam a barreira hematoencefálica.^{14,26} Mitchell¹⁵ descreveu que uma síndrome paraneoplásica neurológica ocorre quando há antígenos similares entre as células do tumor e os neurônios. Assim, embora os anticorpos atuem sobre o tumor resultando no controle biológico, também promovem um dano progressivo aos neurônios. Em adultos, foi identificada a presença de associação entre antígenos cerebelares e o tumor, os antígenos anti-Yo e anti-HU.⁹ Nas crianças com OMA, anticorpos anti-neuronais são menos encontrados e a associação de antígenos é ainda incerta, embora Connolly *et al.*²⁷ recentemente tenham descrito anticorpos para vários componentes cerebelares em alguns casos infantis de OMA. Dyken e Kolar¹⁶ encontraram alterações imunológicas no plasma e no líquido cerebrospinal. Esses achados incluíram imunoglobulina G quantitativa e qualitativa alterada e plasmocitose no líquido, sugerindo doença de caráter imunológico.^{16,19}

Microscopicamente, nos casos descritos originalmente por Kinsbourne, foram encontradas alterações na histologia cerebral. Foi verificada uma perda de células de Purkinje e depleção de células na camada granular interna, com proliferação de astrócitos na camada de Bergmann. Entretanto, não foi identificada alteração no núcleo denteado, diferente de pacientes adultos com OMA. Na substância branca cerebral, foi encontrado um aumento incomum no número de neurônios e seus núcleos, e áreas de desmielinização.^{23,28} Lemerle *et al*²⁸ também descreveram a inexistência de alterações em alguns de seus casos, sem encontrar, portanto, alterações no número e no aspecto das células de Purkinje ou do núcleo denteado.^{19,23,28}

A síndrome em crianças é caracterizada por início agudo ou subagudo, com a combinação de vários sintomas. Como manifestações características ocorre opsoclono, mioclonia e ataxia. Há outros sintomas presentes como irritabilidade, ansiedade, dificuldade na linguagem e regressão no DNPM, entre outros.^{9,14,29}

Opsoclono (“olhos dançantes”) foi usado primeiramente para descrever o movimento ocular em crianças em 1927 por Cushing. Esse termo também é utilizado para descrever movimentos oculares similares em outras doenças.¹⁷ É conceituado como mudanças rápidas e espontâneas de movimentos oculares em direções lineares e rotatórias, são involuntários, arrítmicos, caóticos e irregulares. O opsoclono é agravado pela fixação dos olhos em um objeto e persiste no sono inicialmente. A duração é inferior a 10 segundos e com o desenvolvimento da doença esses movimentos tornam-se contínuos.³⁰ O opsoclono foi inicialmente atribuído a lesões do mesencéfalo ou dos gânglios da base. Cogan³¹ descreveu um caso de opsoclono com encefalite limitada ao hipotálamo, mesencéfalo e ponte.³¹ Pode ocorrer também por perda do controle de inibição do sistema que produz os movimentos súbitos oculares.³² Esses movimentos oculares rápidos estão sobre o controle de grupos de neurônios pré-motores presentes na formação reticular. Portanto, pode ser o resultado de uma falência primária ou um distúrbio de outros controles (cerebelo, tálamo, partes específicas dos hemisférios cerebrais, tegmento do mesencéfalo, *colliculi superior*).^{19,32}

Mioclonia é uma manifestação que pode ocorrer espontaneamente, associado à ação ou intenção, persistindo durante o sono. Pode ainda ser estimulado por barulho, luz e alterações visuais e é exacerbado por choro, excitação ou estresse. Acontece na face, cabeça e pescoço, membros, mãos e dedos e tronco. A gravidade da mioclonia é variável, podendo ser violenta ou ocasional e não há associação temporal com o opsoclono. A mioclonia pode

ocorrer antes ou sem o opsoclono. O impacto funcional da mioclonia em crianças é considerado grave para o DNPM, comprometendo o ato de caminhar, sentar e permanecer de pé dessas crianças.¹² Além disso, é importante salientar que a mioclonia não é condição essencial nessa síndrome, podendo apresentar como manifestações somente opsoclono e ataxia.¹⁵

Ataxia é descrito como a presença de titubeação da cabeça e tronco e dismetria de membros, porém na OMA não está associado à alteração cerebelar. É importante diferenciar essa síndrome de uma outra doença, que é a ataxia cerebelar aguda, que também apresenta sintomas muito semelhantes. Entretanto, há mais similaridades do que diferenças entre essas duas manifestações, caracterizadas por ataxia de tronco e membros, encefalopatia e seqüelas neurológicas de comportamento e cognição.¹²

Irritabilidade é notada como um sintoma presente na OMA²⁷ e como uma manifestação precoce da síndrome.^{15,33} Há outros sintomas, como disfasia, disartria, ansiedade e letargia, entre outros.¹²

Em crianças com OMA, deve ser realizado exame clínico completo, exames laboratoriais e radiológicos para pesquisa de tumores da crista neural, devido à associação.³⁴ A dosagem de catecolaminas e seus metabólitos, ácido vanil-mandélico e homovalínico, está indicada nesses pacientes, já que seu aumento é sugestivo de tumores derivados da crista neural. Apesar disso, a sua normalidade não afasta a possibilidade do diagnóstico do tumor. Na suspeita clínica dessa associação entre neuroblastomas e OMA deve ser feita uma investigação, com exames de imagens de tórax, abdômen e pelve, principalmente TC, punção de medula óssea e cintilografia óssea.^{9,19,35} Segundo Pranzatelli,¹² nem todos os tumores são detectados usando esses métodos diagnósticos, mas aproximadamente 60% dos tumores se tornariam evidentes em 3 meses após o início dos sintomas.¹²

Estudos de neuroimagem e eletroencefalograma (EEG) são geralmente desnecessários.¹⁴ Exames como eletrólitos, hemograma e enzimas hepáticas estão normais em pacientes com OMA.¹⁴

O diagnóstico diferencial para OMA deve sempre ser realizado com encefalites causadas por vírus, como *Coxsackie B* e *Haemophilus influenza*, entre outros, síndromes desmielinizantes e intoxicação (fenitoína, amitriptilina, inseticidas), principalmente quando a ataxia for prevalente. Pode ainda ser idiopática.^{9,35}

Nos anos 80, era descrito que a síndrome de Kinsbourne freqüentemente cedia espontaneamente após a ressecção cirúrgica do tumor.^{15,36} Entretanto, vários estudos concluíram que os sintomas neurológicos comumente continuam após a remoção do tumor e o desenvolvimento raramente retorna completamente ao normal.^{15,20}

Os primeiros relatos da síndrome não comentavam sobre as seqüelas, implicando que a doença aguda era auto-limitada⁸ ou os *déficits* residuais gradualmente melhoravam.^{10,14} Estudos recentes em crianças com OMA e neuroblastoma, sugerem a permanência de seqüelas principalmente neurológicas.¹⁴ Pohl¹⁴ observou a persistência de inabilidade residual em 88% dos casos, sendo considerada grave em 61%. Dos casos analisados, 69% permaneceram com motricidade anormal, 59% com dificuldade no aprendizado e 61% com alteração de fala. Foi verificado que o tipo de seqüela neurológica independe da idade do paciente no início dos sintomas e da gravidade da manifestação clínica da síndrome. As seqüelas neurológicas incluem hiperatividade, impulsividade, labilidade emocional, *déficit* cognitivo e persistência do *déficit* motor.⁹

O tratamento na OMA pode ser realizado com corticoterapia,^{8,23} com a medicação de escolha a prednisona, na dose de 2-3 mg/kg/dia por 2 meses com diminuição gradual em 2 ou 3 meses,⁹ na justificativa de melhorar a grave incapacidade aguda gerada pela doença.³⁷ A explicação para o uso de corticóide seria o efeito imunomodulador, agindo diretamente no sistema de neurotransmissores do SNC.³⁷ Foi verificado como efetivo em 60-80% dos casos.¹⁰ Pohl¹⁴ observou que em 100% dos casos tratados com corticóides houve algum tipo de resposta.¹⁴

Outro tratamento pode ser com o uso de corticotropina (ACTH). Pohl¹⁴ verificou-se ainda que a ACTH produz uma resolução mais rápida nos sintomas agudos se comparada ao corticóide.¹⁴ Hammer *et al*³³ não encontraram benefício com o uso de corticóides orais e notaram resposta somente com o ACTH.³³ Em contraste, Mitchell¹⁵ não encontrou vantagens da ACTH sobre os corticóides orais, apesar das dosagens e do tempo de utilização variarem amplamente.¹⁵

O tratamento é bastante efetivo no controle dos sintomas agudos, mas uma boa resposta inicial não determina necessariamente um resultado neurológico favorável mais tarde. Não há portanto evidência que o tratamento com corticóide ou ACTH afete o curso da doença, incluindo a tendência à recorrência dos sintomas ou a probabilidade de seqüelas motoras ou intelectuais.¹⁴

Bolthausen *et al*³⁸ descreveram um bom resultado tardio com uma pobre resposta inicial e observaram um ótimo resultado em pacientes sem tratamento com corticóide.³⁸ Entretanto, segundo Pohl,¹⁴ mais de 80% dos pacientes tiveram recidiva dos sintomas algum tempo após a remoção do corticóide ou do ACTH e 60% necessitaram de administração prolongada de corticóides por anos. O tratamento prolongado pode resultar em supressão de crescimento, síndrome de Cushing, baixa resistência a infecções e miopatias.¹⁴

Outros tratamentos com imunomoduladores, como imunoglobulina intravenosa (Ig IV), têm sido utilizados com sucesso variável. A Ig IV é utilizada como terapia imunossupressora em várias condições neurológicas, como na síndrome de Guillain-Barré, degeneração cerebelar paraneoplásica em adultos e encefalomielite aguda disseminada, entre outros. Na OMA tem sido utilizada com dosagens variáveis, sendo preconizado 1-2 g/Kg/dia,¹⁵ em combinação ou não com corticóides, ACTH e outras medicações. Embora se verifique mudanças imediatas na função neurológica depois do tratamento com Ig IV, essas mudanças são difíceis de confirmar e quantificar.¹⁵

A utilização de agentes quimioterápicos é incerto. Um estudo relator que crianças tratadas com quimioterapia apresentaram melhor resultado neurológico.²¹ Entretanto, Mitchell¹⁵ verificou que quimioterapia adicional não determina proteção neurológica ou melhora no desenvolvimento.¹⁵

Apesar do tratamento com corticóides, ACTH, Ig IV e outras medicações imunossupressoras, a maioria das crianças com OMA tiveram um significativo *déficit* neurológico residual.^{13,15,20}

A recorrência dos sintomas neurológicos, após um intervalo livre da doença, poderia ser explicada por um mecanismo imunológico. Entretanto, a OMA persiste em 80% dos casos e também pode aparecer após a remoção do tumor. Assim, é difícil explicar essa recorrência com base no mecanismo imunológico já que requer a produção contínua de anticorpos anti-neuronais mesmo depois da ressecção tumoral.¹⁴ O número médio de recidiva por paciente é 2,4, variando de nenhum a 9 episódios e o intervalo desses episódios pode variar de 1 a 36 meses. Mesmo com a recidiva da OMA não se evidenciou a recorrência dos tumores neuroblásticos ou alteração na excreção de catecolaminas, persistindo, dessa forma, a inflamação ou reação imune.⁹

Os sintomas da OMA podem recorrer em até 15 anos. Na maioria dos casos, a recorrência e exacerbação dos sintomas é precedida por infecção, principalmente gastroenterites e comprometimento respiratório.^{9,10}

Não há aspectos claros para prever a extensão das seqüelas. Pohl¹⁴ no seu estudo de 1996 não encontrou melhor prognóstico neurológico em pacientes com tumores malignos ocultos daqueles com tumores determinados.¹⁴

O prognóstico neurológico não está relacionado com o atraso ou resposta ao tratamento e nem a dose de corticóide ou ACTH. A remoção do tumor não significa a redução das manifestações da OMA. Altman e Baehner³⁹ relataram melhor prognóstico em pacientes com tumores intratorácicos, estágios I, II e IV-s, e ganglioneuroblastomas.³⁹

Estudos demonstraram que a presença de OMA é um aspecto favorável para um melhor prognóstico, quanto à sobrevida, nos casos associados a neuroblastomas nos estágios I e II, com uma sobrevivência de 89-100%.^{13,14} Nos casos sem essa manifestação sindrômica, a sobrevivência é somente de 30-40%.¹⁴ Altman e Baehner³⁹ verificaram sobrevivência semelhante, sendo de 89,3% nos casos de neuroblastomas com OMA, enquanto crianças com neuroblastomas apresentaram sobrevivência de 30-34%.³⁹

A OMA ou suas seqüelas freqüentemente persistem na vida adulta e podem ter influência importante no grau de dependência e no estilo de vida dessas pessoas.

4. RELATO DE CASO

Criança de 1 ano e 4 meses, masculino, branco, natural e procedente de Rio do Sul. Nascido de parto normal com 36 semanas de gestação, pesando 2900 g e medindo 46 cm. Apresentou Apgar 8 no primeiro minuto e 9 no quinto, sem alterações no exame físico. Não houve intercorrências no período neonatal e sem história de internações anteriores. Apresentava desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) adequado para idade e esquema vacinal apropriado para a sua idade.

Oito dias antes da internação no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), o paciente apresentou a “cabeça torta”, semelhante a um torcicolo, sem outra sintomatologia. No dia seguinte, refere irritabilidade, tremores de membros e do segmento cefálico, e dificuldade para deambular. Neste mesmo dia procurou auxílio médico na cidade de origem, sendo internado num hospital local.

O paciente permaneceu com a mesma sintomatologia por 5 dias, quando passou a apresentar movimentos oculares caóticos e ataxia de tronco e membros. Sempre se manteve extremamente irritado e agressivo, mesmo com familiares. Em momento algum apresentou febre, anorexia ou perda de peso. Foram solicitados exames laboratoriais, como hemograma (Hg), velocidade de hemossedimentação (VHS), parcial de urina (PU), eletrólitos, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), exame de líquido, que se encontravam normais. A desidrogenase láctica (LDH) e a creatina-fosfoquinase encontravam-se aumentadas, com valores de 377 U/L e 305 U/ml, respectivamente. Foram realizadas tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio que não mostraram alterações. Foi medicado com clorpromazina e fenitoína, sem sucesso pois persistiu com os tremores em todo o corpo, os movimentos oculares desordenados e ataxia de membros.

Sem melhora do quadro, o paciente internou no setor de neurologia do HIJG com a presença de ataxia de tronco e membros com agitação psicomotora, tendo sido diagnosticado como síndrome opsoclono-mioclono-ataxia (OMA). Foi medicado com clobazam, mas permaneceu com a mesma sintomatologia.

Foram realizadas radiografias de tórax e esqueleto, que não mostraram alterações, e ultrassonografia (USG) abdominal, que evidenciou lesão expansiva sólida com contornos regulares, medindo 3,2 por 2,4 por 1,8 cm, para-aórtica à direita, ao nível de mesogástrio. A lesão apresentava pequenos pontos calcificados no interior e a presença de linfonodomegalia retro-peritoneal (Figura 1). A USG confirmou a associação dessa sintomatologia com a presença de um tumor, como havia sido diagnosticado.



Figura 1: Ultrassonografia abdominal – lesão expansiva sólida com contornos regulares, para-aórtica à direita, ao nível de mesogástrio (setas).

A RNM, realizada para uma melhor especificidade, mostrou massa para-aórtica à direita medindo 3,5 por 2,6 por 2,0 cm, com discreta compressão sobre veia cava inferior, sem sinais de invasão de aorta, musculatura retro-peritoneal ou forames neurais (Figura 2 e 3). Também com o objetivo de investigação, foi solicitado a dosagem de ácido vanil-mandélico e homovanílico que se encontravam aumentados e mielograma bicrista com imunofenotipagem e citoquímica que estava normal.

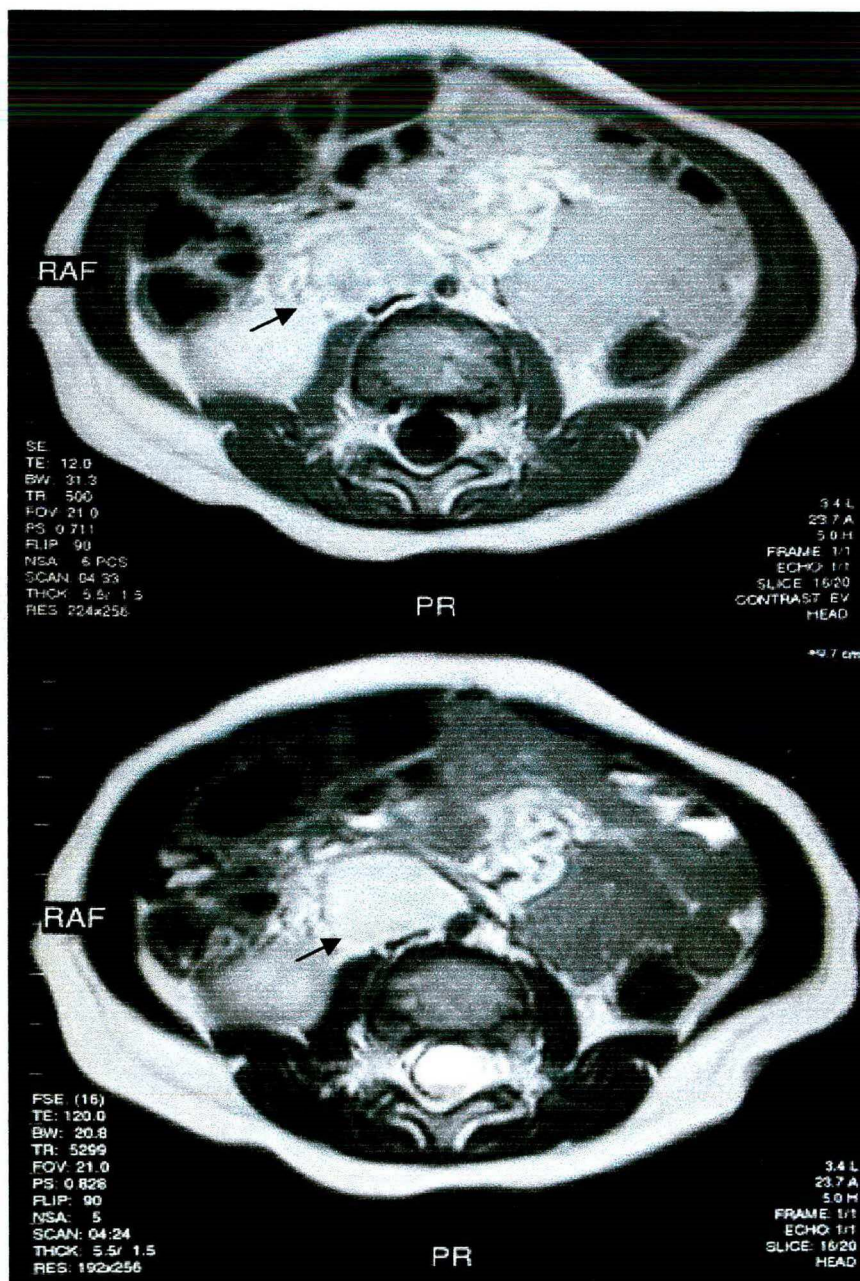


Figura 2: Ressonância Nuclear Magnética – cortes sagitais. Massa (setas).

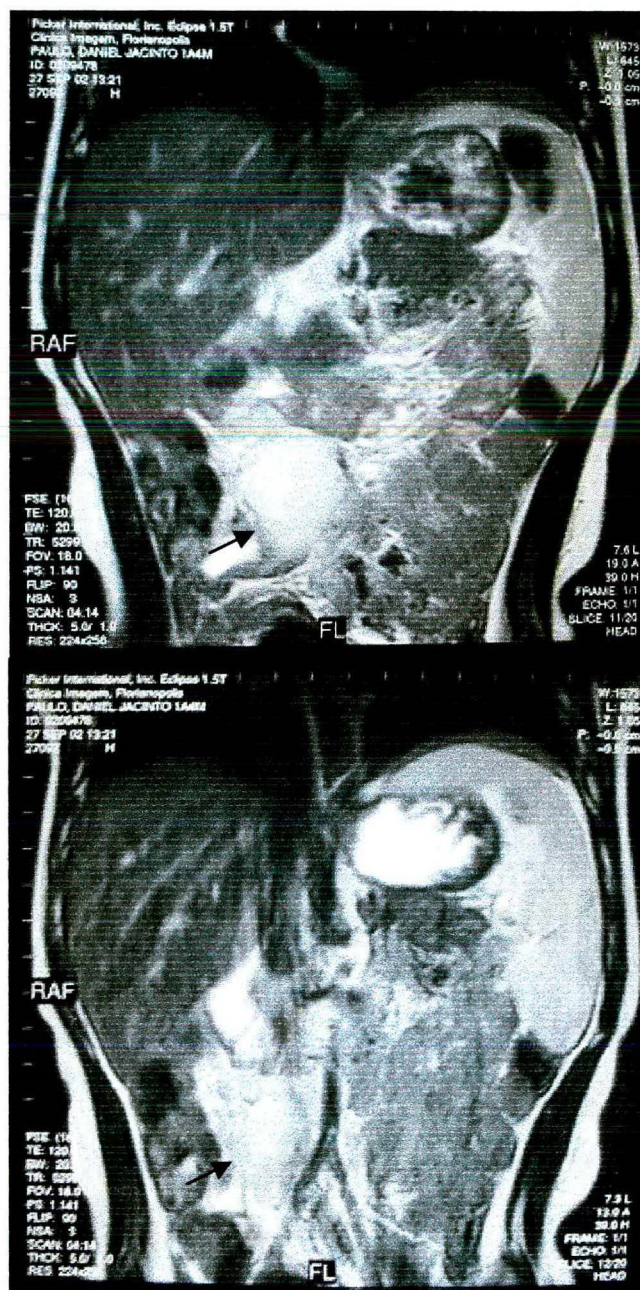


Figura 3: Ressonância Nuclear Magnética – cortes coronais.
 Massa (setas).

No 3º dia de internação foi iniciada terapia com imunoglobulina (1 g/kg/dia) com duração de três dias, sendo posteriormente observado diminuição dos tremores.

Submetida à operação no 10º dia de internação com excisão completa de massa retroperitoneal, sem o comprometimento de outros gânglios. O anatomopatológico mostrou nódulo de tecido elástico medindo 3,5 por 2 por 2 cm, com quadro histológico compatível com

neuroblastoma com áreas focais sugestivas de diferenciação para ganglioneuroblastoma. A lesão mostrou o predomínio de formas indiferenciadas com células com núcleos redondos, hiper cromáticos, relativamente uniformes. Apesar disso, seria necessário à realização de imuno-histoquímica para melhor diagnóstico histológico.

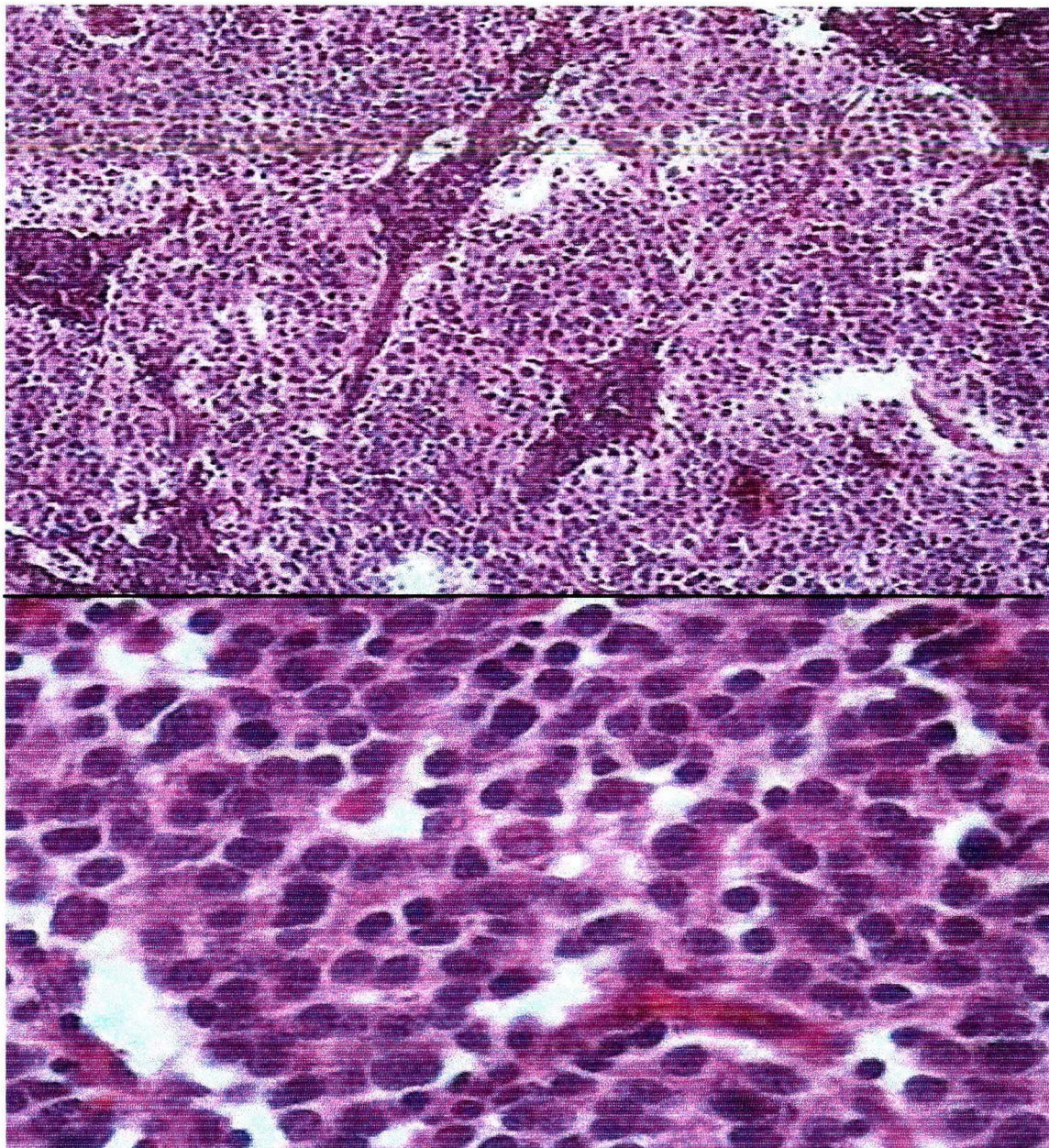


Figura 4: Proliferação de células pequenas com citoplasma escasso e núcleos pleomórficos com cromatina densa.

No pós-operatório teve boa evolução, com diminuição da irritabilidade e da intensidade do opsoclono, melhora da coordenação dos membros, não mais apresentando dismetria e ataxia de tronco e voltando a sorrir e emitir palavras. Recebeu alta hospitalar no 4º dia do pós-operatório.

Em consulta ambulatorial, após 16 dias do ato operatório, apresentava melhora progressiva do quadro. Voltou a sentar sem apoio e a ficar na posição de pé com apoio. Ao exame físico apresentava-se sorridente, opsoclono ocasional e dificuldade no seguimento ocular de objetos. Apresentava oscilações de tronco, ainda que em menor intensidade.

Reinternou, após 49 dias do ato operatório, com piora progressiva do quadro desde a semana anterior, com a acentuação do opsoclono, da ataxia e da irritabilidade. Referia um episódio de febre não aferida e presença de tosse. Negava vômitos, diarreia, expectoração ou alteração urinária. Ao exame físico apresentava-se afebril, com opsoclono e ataxia. Evidenciava-se tremor postural e incoordenação motora. Os exames laboratoriais (Hg e PU) e a radiografia de tórax apresentaram-se normais.

Foi medicado com prednisona (1 mg/kg/dia) e recebeu novamente imunoglobulina intravenosa (1 g/kg/dia) por dois dias. Apresentou melhora do quadro, recebendo alta hospitalar após seis dias dessa internação.

Em consulta ambulatorial, após 70 dias do ato operatório, apresentava melhora do quadro clínico. Voltou a sentar e dar passos sem apoio. Ao exame físico, notava-se discreto opsoclono. Encontrava-se em uso de 20 mg de prednisona por dia, sendo nessa consulta reduzido para 10 mg.

Apresentou novo retorno ambulatorial, após 105 dias do ato operatório, estando com 1 ano e 9 meses. Encontrava-se sorridente. Persistia com ataxia, mas conseguia caminhar sem apoio e não apresentava opsoclono ao exame. Manteve-se em corticoterapia com 10 mg de prednisona.

Reinternou, após 142 dias do ato operatório, com piora do quadro há uma semana, com recorrência dos sintomas da OMA, associado à irritabilidade e agitação. Ao exame físico apresentava-se com opsoclono e ataxia. Realizou novo ciclo de imunoglobulina (1 g/kg/dia), por dois dias, associado a 10 mg de prednisona. Apresentou *rash* cutâneo e reação febril após a imunoterapia. Recebeu alta após 4 dias internado, mantendo a corticoterapia instituída durante a internação.

Encontra-se em acompanhamento ambulatorial a cada mês.

5. DISCUSSÃO

A síndrome opsoclono-mioclono-ataxia (OMA) é uma síndrome paraneoplásica, caracterizada pela presença de manifestações neurológicas: mioclonia, ataxia e opsoclono.⁸

Em crianças, pode estar associada a tumores originados de células nervosas indiferenciadas da crista neural, que originam a medula da adrenal e os gânglios e plexos simpáticos, como os neuroblastomas.^{2,3} A associação entre a presença de neuroblastoma e OMA é de 2 a 3%, relacionados a tumores localizados, pequenos e com estadiamento 1 e 2.^{15,20,21} No presente caso, foi encontrada massa localizada, totalmente ressecada e sem o comprometimento de linfonodos, sendo assim estadiado como estágio 1. Além disso, o anatomopatológico evidenciou quadro histológico compatível com neuroblastoma, com áreas de ganglioneuroblastomas, estando portanto de acordo com a literatura encontrada.^{2,3,15,20,21}

Em 93% dos casos, as manifestações ocorrem normalmente em crianças abaixo de três anos de idade.¹⁴ A idade de apresentação pode ser entre 6 meses e 3 anos, como o relatado por Pranzatelli¹² e Mitchell,¹⁵ ou 8 meses e 5 anos, como o descrito por Janss.⁹ Nesse caso relatado, a idade de apresentação ocorreu com 1 ano e 4 meses, sendo uma idade habitual para o início das manifestações.^{9,12,14,15}

Segundo Mitchell,¹⁵ o intervalo descrito entre o início dos sintomas na OMA e o diagnóstico de neuroblastoma variou de 2 a 20 meses.¹⁵ Nesse caso, o intervalo foi de 18 dias, sugerindo que o conhecimento dessa manifestação do neuroblastoma pelo profissional que prestou o atendimento possibilitou uma investigação precoce para o diagnóstico do tumor.

Na OMA, a distribuição entre crianças do sexo masculino e feminino é semelhante,¹⁶ não havendo significado no relato desse caso. Também não foi evidenciado *déficit* de DNPM anterior ou história familiar de doenças neurológicas no caso relatado, conforme foi verificado nos trabalhos relatados anteriormente.¹⁶

Foram descritas algumas propostas de etiologia para a síndrome OMA,^{14,23-27} mas a hipótese mais aceita é a associação entre antígenos cerebelares e o tumor. Nas crianças com OMA, anticorpos anti-neuronais são menos encontrados e a associação é incerta.²⁷ Essa explicação como causa para a síndrome, basear-se-ia no fato que não foi verificada redução da

sintomatologia mesmo após a remoção do tumor, favorecendo, assim, a hipótese de etiologia imunológica.^{14,26}

A síndrome é caracterizada por início agudo ou subagudo, com a combinação de sintomas como opsoclono, mioclonia, ataxia e irritabilidade, entre outros.^{9,14,29} É importante salientar que a mioclonia não é um componente essencial na doença.¹⁵ O paciente apresentou quadro agudo de tremores de membros e cabeça, dificuldade para deambular e irritabilidade. Após um intervalo de tempo, passou a apresentar movimentos oculares caóticos, caracterizando o opsoclono, e ataxia de tronco e membros. Não foi verificado mioclonia como manifestação clínica. Essa sintomatologia apresentada pelo paciente está de acordo com os achados da literatura.^{9,14,15,29}

A dosagem de catecolaminas e seus metabólitos, ácido vanil-mandélico e homovanílico deve ser realizada devido sua associação quando elevada a tumores da crista neural,^{9,19,35} principalmente por possibilitar parâmetro para o acompanhamento posterior. Estando a dosagem elevada, como no caso relatado, é sugestivo de tumores neuroblásticos.

É importante diferenciar OMA de outras doenças como encefalite por vírus, síndromes desmielizantes, intoxicação por medicação, para isso, é necessário uma investigação, com exame clínico completo, exames laboratoriais e radiológicos.³⁴ Essa investigação é essencial para a identificação de um possível tumor e tratamento precoce. No caso relatado, isso foi possível pela realização da USG abdominal.

Mitchell¹⁵ e Savino³⁷ descreveram a completa remissão dos sintomas neurológicos após a ressecção cirúrgica do tumor. Estudos recentes demonstraram a permanência dos sintomas.^{15,20} No caso relatado, foi verificado uma melhora progressiva das manifestações neurológicas, mas não sua resolução completa, estando de acordo com os artigos recentes da literatura.^{15,20}

Pohl¹⁴ observou a persistência de seqüelas neurológicas em 88% dos casos, sendo principalmente relacionado à motricidade e permanência de movimentos oculares irregulares,¹⁴ independente da idade de início dos sintomas e da gravidade da manifestação.⁹ No presente caso, foi verificado a permanência de seqüelas, principalmente relacionado com motricidade e persistência do opsoclono, de igual maneira como o relatado na literatura,^{9,14} porém o tempo de acompanhamento pós-operatório ainda é pequeno para se avaliar as seqüelas.

O tratamento da OMA pode ser feito com imunomoduladores, como corticóide,⁸ Ig IV¹⁵ e ACTH,³³ sendo bastante efetivos no controle dos sintomas agudos.¹⁴ Nesse caso, o tratamento inicial foi feito com Ig IV por 2 dias, sendo verificado melhora imediata na sintomatologia. Também foi instituído corticoterapia. Apesar disso, a literatura revisada evidencia que o tratamento não apresenta relação com a diminuição de recorrência dos sintomas ou a probabilidade de seqüelas.¹⁵

A recorrência e a exacerbação dos sintomas da OMA está associada principalmente a infecções, como descrito por Janss⁹ e Telander.¹⁰ No caso relatado, o paciente apresentou uma exacerbação das manifestações neurológicas quando associado a uma IVAS, fato observado na primeira recorrência, estando de acordo com a literatura descrita.^{9,10}

O melhor prognóstico oncológico para os pacientes com essa manifestação sindrômica está na sua associação com neuroblastomas em estágios iniciais. Nesse caso, a associação do neuroblastoma no estágio I com a OMA determina um melhor prognóstico, quanto à sobrevida, para o paciente em questão,^{13,14} mas não determina um melhor prognóstico quanto à sintomatologia, fato demonstrado pela persistência e recidiva das manifestações, apesar do diagnóstico precoce e tratamento efetivo do tumor.

Dessa maneira, espera-se que o relato desse caso raro de síndrome OMA em uma criança sirva de alerta para essa associação com tumores, possibilitando uma investigação completa, tratamento do tumor e o acompanhamento necessário.

6. REFERÊNCIAS

1. Solomon GE, Chutorian AM. Opsoclonus and occult neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1968;279:475-7.
2. Odone V. Neuroblastoma. In: Maksoud JG. *Cirurgia Pediátrica*. Rio de Janeiro:Revinter;1998. p.980-992.
3. Pelton JJ, Ratner AI. Neuroblastoma of the thoracic inlet. *J Pediatr Surg* 1990;25:547-9.
4. Grosfeld JL. Neuroblastoma. In: O'Neill JA Jr, editors. *Pediatric Surgery*. 5th ed. St Louis: Mosby-Year Book inc.;1998 p.405-19.
5. Netto XM. Tumores de mediastino na criança. *HFA Publ Téc Cient* 1990;5:31-50.
6. Black CT. Neuroblastoma. In: Andrassy RJ. *Pediatric Surgical Oncology*. 1sted. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998 p.175-211.
7. Adams GA et al.. Thoracic neuroblastoma: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Surg* 1993;28:372-8.
8. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1962;25:271-6.
9. Janss A, Sladky J, Chatten J, Johnson J. Opsoclonus/mioclonus: paraneoplastic syndrome of neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology* 1996;26:272-9.
10. Telander RC, Smithson WA, Groover RV. Clinical outcome in children with acute cerebellar encephalopathy and neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989;24:11-14.
11. Tamura K, kuroiwa Y. Opsoclonus-mioclonus syndrome in acute cerebellar ataxia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1971;25:129-135.
12. Pranzatelli MR. The neurobiology of the opsoclonus-mioclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1992;3:186-228.
13. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NI, et al.. Opsoclonus-mioclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from The Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:612-622.
14. Pohl KR, Pritchard J, Wilson J. Neurological sequelae of the dancing eye syndrome. *Eur J Pediatr* 1996; 155:237-244.

15. Mitchell WG, Snodgrass SR. Opsoclonus-ataxia due to childhood neural crest tumours: a chronic neurologic syndrome. *J Child Neurol* 1990;5:153-7.
16. Dyken P, Kolar O. Dancing eyes, dancing feet: infantile polymyoclonia. *Brain* 1968;91:305-320.
17. Digre KB. Opsoclonus in adults. *Arch Neurol* 1986;13:1165-1175.
18. Plantaz D, Michon J, Valteau-Couanet D, Coze C, et al. Syndrome opsoclonus-myoclonus associé au neuroblastome non métastatique. *Arch Pédiatr* 2000;7:621-8.
19. Moe PG, Nelhaus G. Infantile polymyoclonia-opsoclonus syndromes and neural crest tumors. *Neurology* 1970;20:756.
20. Koh PS, Raffensperger JG, Berry S, Larsen MB, Johnstone HS, Chou P, et al.. Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J Pediatr* 1944;125:712-6.
21. Russo C, Cohn SL, Petruzzi MJ, de Alarcon PA. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:284-8.
22. Brodeur GM, Azar C, Brother M, Hiemstra J, Kaufman B, Marshall H, et al.. Neuroblastoma. Effect of genetic factors on prognosis and treatment. *Cancer* 1992;70:1685-94.
23. Bray PF, Ziter FA, Lahey ME, Myers GG. The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy. *J Pediatr* 1969;75:983-990.
24. Kornguth SE. Neuronal proteins and paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987;321:1607-8.
25. Schweisguth O. Excretion of catecholamine metabolites in urine of neuroblastoma patients. *J Pediatr Surg* 1968;3:118-120.
26. Marley E. Behavioral and electrophysiological effects of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1966;18:753.
27. Connolly AM, Pestronk A, Mehta S, Pranzatelli MR, Noetzel MJ. Serum autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: an analysis of antigenic targets in neural tissues. *J Pediatr* 1997;130:878-884.
28. Lemerle J, Lemerle M, Aicardi J, Messica C, Schweisguth O. Trois Cas d'Association a um neuroblastome d'um syndrome oculo-cerebello-myoclonique. *Arch franç Pédiat* 1969;26:547.

29. Brissaud HE, Beauvais P. Opsoclonus and neuroblastoma. *N Engl J Med* 1969;280:1242.
30. Dichgans J, Jung R. Opsoclonus. In: Linnerstasand G, Bach-y-Rita P. basic mechanisms of ocular motility and their clinical implication. Pergamon Press 1975 p.285-7.
31. Cogan DG. Ocular dysmetria: flutter like oscillations of the eyes and opsoclonus. *Arch Ophthalmol* 1954;51:318-335.
32. Zee DS, Robinson DA. A hypothetical explanation of saccadic oscillations. *Ann Neurol* 1979;5:405-414.
33. Hammer MS, Larsen MB, Stack CV. Outcome of children with opsoclonus-myoclonus regardless of etiology. *Pediatr Neurol* 1995;13:21-4.
34. Voorhees MD. Endocrine and genetic diseases of childhood. In: Gardner L. W.B.Saunders Co 1969 p.781.
35. Sandok BA, Kranz H. Opsoclonus as the initial manifestation of occult neuroblastoma. *Arch Ophthalmol* 1971;86:235-6.
36. Savino PJ, Glaser JS. Opsoclonus. Pattern of regression in a child with neuroblastoma. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1977;18:31-40.
37. Johnston MV, Singer HS. Brain neurotransmitters and neuromodulators in pediatrics 1982;70:57-68.
38. Boltshauser E, Deonna TH, Hirt HR. Myoclonic encephalopathy of infants or "dancing eyes" syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1979;34:119-133.
39. Altman AJ, Baehner RL. Favourable prognosis for survival in children with coincident opsomyoclonus and neuroblastoma. *Cancer* 1976;37:846-852.

NORMAS ADOTADAS

As normas adotadas para esse trabalho foram estabelecidas pela resolução no 001/2001 aprovada pelo colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

**TCC
UFSC
PE
0476**

N.Cham. TCC UFSC PE 0476
Autor: Schmitz, Juliana
Título: Síndrome de Kinsbourne- relato d



972807239

Ac. 254071

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM