

Síndrome de Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia secundária à Síndrome Paraneoplásica

Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome secondary to Paraneoplastic Syndrome

Síndrome Opsoclono-Mioclono-Atáxico secundario a Síndrome Paraneoplásico

Ana Paula Passaglia¹, Ana Flavia Parreira de Moraes¹, Thaisa Mourão Vasconcelos de Mattos¹.

RESUMO

Objetivo: Apresentar e indentificar o desenvolvimento de Síndrome de Opsoclonus–Mioclonus–Ataxia (SOMA) secundária a uma Síndrome Paraneoplásica devido a um teratoma presente no ovário direito. **Detalhamento de Caso:** Paciente, de 15 anos, sexo feminino, sem comorbidades prévias, esteve internada com quadro de vertigem, mioclonias e nistagmo, associado a massa abdominal palpável em fossa ilíaca direita, sendo levantada a hipótese Síndrome Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia, e iniciado investigação de síndrome paraneoplásica, com tomografia de abdome inferior e ressonância magnética de pelve, sendo evidenciado formação cística no ovário direito sendo relacionado com teratoma. Posteriormente, sendo realizado laparotomia exploradora com anexectomia à direita e anatomopatológico mostrou teratoma cístico ovariano maduro sem malignidade. Após estabilidade de sintomas clínicos, recebeu alta hospitalar para seguimento ambulatorial. **Considerações Finais:** A identificação precoce de doenças paraneoplásicas em pacientes adolescentes com apresentações clínicas sugestivas de SOMA, é importante para que o diagnóstico e manejo adequado, evitando piores complicações neurológicas e comportamentais que podem se instalar com a demora no reconhecimento da doença.

Palavras-chave: Síndrome Opsoclonus-Mioclonus, Síndrome Paraneoplásica, Teratoma.

ABSTRACT

Objective: To present and identify the development of Opsoclonus–Myoclonus–Ataxia Syndrome (OMAS) secondary to a Paraneoplastic Syndrome due to a teratoma present in the right ovary. **Case Detail:** A 15-year-old female patient with no previous comorbidities was hospitalized with vertigo, myoclonus and nystagmus, associated with a palpable abdominal mass in the right iliac fossa, the hypothesis Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome was raised and investigation of paraneoplastic syndrome, with tomography of the lower abdomen and magnetic resonance of the pelvis, with evidence of cystic formation in the right ovary being related to teratoma. Subsequently, an exploratory laparotomy with right adnexectomy was performed, and anatomopathological examination showed a mature ovarian cystic teratoma without malignancy. After stability of clinical symptoms, he was discharged for outpatient follow-up. **Final considerations:** The early identification of paraneoplastic diseases in adolescent patients with clinical presentations suggestive of OMAS is important for the proper diagnosis and management, avoiding worse neurological and behavioral complications that can be installed with the delay in the recognition of the disease.

Keywords: Opsoclonus-Myoclonus Syndrome, Paraneoplastic Syndrome, Teratoma.

RESUMEN

Objetivo: Presentar e identificar el desarrollo del Síndrome Opsoclono-Mioclono-Atáxico (SOMA) secundario a un Síndrome Paraneoplásico por un teratoma presente en el ovario derecho. **Detalle del Caso:** Paciente femenina de 15 años, sin comorbilidades previas, fue hospitalizada con vértigo, mioclonías y nistagmo,

¹ Santa Casa de Misericórdia de Franca, Franca – SP.

asociado a masa abdominal palpable en fosa ilíaca derecha, se planteó la hipótesis del Síndrome de Opsoclonio-Mioclonio-Atáxico y se inició la investigación de un Síndrome Paraneoplásico, con tomografía de abdomen inferior y resonancia magnética de pelvis, con evidencia de formación quística en ovario derecho en relación con teratoma. Posteriormente se realizó una laparotomía exploratoria con anexectomía derecha, y el examen anatomopatológico mostró un teratoma quístico de ovario maduro sin malignidad. Después de la estabilidad de los síntomas clínicos, fue dado de alta para seguimiento ambulatorio. **Consideraciones Finales:** La identificación temprana de enfermedades paraneoplásicas en pacientes adolescentes con presentaciones clínicas sugestivas de SOMA es importante para el adecuado diagnóstico y manejo, evitando complicaciones neurológicas y conductuales mayores que pueden instalarse con el retraso en el reconocimiento de la enfermedad.

Palabras clave: Síndrome de Opsoclonio-Mioclonio, Síndrome Paraneoplásico, Teratoma.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia (SOMA), também chamada de síndrome de Kinsbourne, é uma doença rara que cursa com opsoclonia (movimentos oculares rápidos e, involuntários e multidirecionais), mioclonia (contração súbita de grupamentos musculares de membro e tronco) e ataxia. Podem estar presentes também, a mudança comportamental e perturbação do sono (MARANHÃO MC, et al., 2012).

A SOMA em adultos é uma doença rara e abrange, como as principais etiologias, causas idiopáticas em 61% (incluindo as causas infecciosas, metabólicas ou tóxicas) e paraneoplásicas em 39% dos casos. Das causas tumorais o câncer de pulmão pequenas células, o câncer de mama e teratoma ovariano são, nesta ordem, as neoplasias mais frequentes (OH SY, et al., 2021).

A caracterização da epidemiologia da doença, é dificultada pela raridade da síndrome e a falta de um teste marcador diagnóstico. Crianças hígdas, com idade entre 6 meses e 3 anos, são as principais acometidas. Como demonstrado em um estudo no reino unido, K. Ki Pang et al, onde registraram 19 casos de SOMA, com uma incidência de 0,18 casos/ano/milhão da população total, entre 2003 e 2005 (ROSSE RS, et al., 2020).

As síndromes neurológicas paraneoplásicas afetam aproximadamente 1:300 pacientes com tumores; em nível populacional, traz uma taxa de incidência aproximada de 1-8/100.000 pessoas-ano (BRINKS S, et al., 2021). Fatores de risco na SOMA relacionada a síndrome paraneoplásica é a presença do tumor. Já, nas causas idiopáticas, a ativação do sistema imunológico ficou incerto, trazendo a possibilidade de predisposição genética para filhos de pais com doença autoimune – com mais frequência para doença tireoide, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico diabetes insulino dependente – ainda sem identificação dos genes envolvidos (OH SY, et al., 2021).

A fisiopatologia da SOMA ainda não foi descrita na literatura, porém alguns estudos demonstram mecanismos imunológicos (humoral e celular), assim como a presença de autoanticorpos associados à SOMA paraneoplásica. Naquelas neoplasias mais frequentes identificadas, anticorpos antineurais ocorreram em 11% dos pacientes, mostrando que, apesar de úteis eles raramente são identificados. Alguns estudos mostram como evidência do processo autoimune a presença do fator de ativação de células B (BAFF) no soro e liquor cefalorraquidiano (OH SY, et al., 2021).

O diagnóstico precoce da causa paraneoplásica é fundamental para orientar a investigação oncológica e otimizar o manejo do tumor. E traz os métodos de imagem como o principal meio de investigação – tomografia de tórax, tomografia de abdome e pelve; e, em casos mais específicos como teratoma ovariano, a necessidade de realização da ressonância magnética de pelve. Quando os tumores são pequenos e não detectados nas imagens, marcadores tumorais podem ser incluídos (BRINKS S, et al., 2021).

Os tratamentos descritos nos variados estudos, especialmente da SOMA associado ao câncer, possuem técnicas específicas (cirurgia, quimioterapia e radioterapia) que por si só podem ser eficazes, mas em algumas situações, pode associar o tratamento com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e terapias imunossupressoras (LOPES DFS, et al., 2021).

A imunoterapia apresenta menor efetividade na SOMA paraneoplásica em adultos. A imunoglobulina intravenosa e corticoides podem acelerar a melhoria em doentes com SOMA idiopática, mas não na SOMA paraneoplásica; sendo esta última, tratada com a remoção do tumor associado (ERLICH R, et al., 2004).

Este relato de caso teve como objetivo a identificação precoce de doenças paraneoplásicas em pacientes adolescentes com apresentações clínicas sugestivas de SOMA, é importante para que o diagnóstico e manejo adequado, evitando piores complicações neurológicas e comportamentais que podem se instalar com a demora no reconhecimento da doença.

O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com o número CAAE 57180122.6.0000.5438, e número do parecer 5.655.307 com recolhimento prévio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). As informações contidas no relato foram obtidas por meio de entrevista com a paciente e revisão de prontuário eletrônico, sendo que os exames relatados foram realizados em um hospital terciário.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente, de 15 anos, sexo feminino, sem comorbidades prévias, esteve internada do dia 25/11 a 11/12/2021, com quadro de vertigem, mioclonias e nistagmo, associado dor em região de abdome inferior e massa abdominal palpável em fossa ilíaca direita, sendo levantada a hipótese inicial de encefalite autoimune, doença desmielinizante e massa abdominal a esclarecer.

Em admissão, foi coletado líquor cefalorraquidiano, sendo observado aspecto incolor, 5 leucócitos/mm³ (valor de referência: até 3 leucócitos/mm³), glicorraquia 58 mg/dL (valor de referência: 40 a 74 mg/dl), proteinorraquia 35 mg/dL (valor de referência: 15 a 45 mg/dl), não foram observadas bactérias.

Com tais hipóteses diagnósticas foi proposto pulsoterapia com metilprednisolona por cinco dias e uso de medicamentos na tentativa de controlar as mioclonias - as medicações utilizadas foram, na primeira instância, o ácido valproico mas como não alcançou a proposta inicial foi trocado a terapia para risperidona - porém, sem sucesso.

Assim, posteriormente à falha terapêutica inicial, manutenção das mioclonias e nistagmo, da massa abdominal e, nova queixa de redução de força muscular de membros inferiores e membros superiores, foram acrescentadas as hipóteses de síndrome de opsoclonus mioclonus, síndrome de Guillain Barré e síndrome de Miller Fisher.

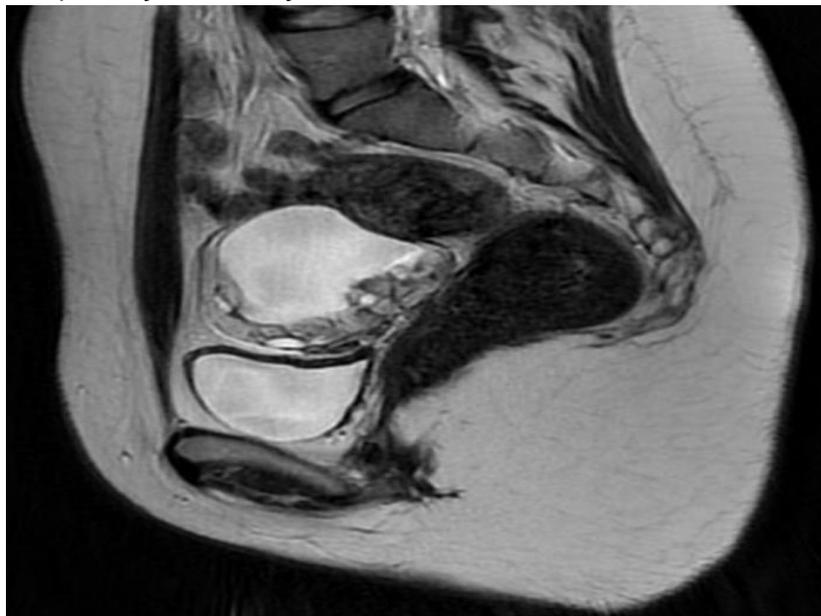
Diante do líquor cefalorraquidiano mostrando valores dentro da referência de normalidade, com a melhora espontânea da fraqueza muscular, mas, com manutenção das mioclonias e nistagmo, a síndrome opsoclonus-mioclonus ficou como a principal hipótese diagnóstica, como etiologia sendo uma síndrome paraneoplásica devido a massa abdominal.

Em sequência, foi iniciada investigação de síndrome paraneoplásica devido massa abdominal em região de fossa ilíaca direita, com tomografia de abdome inferior no dia 26/11/21, sendo encontrado lesão com coeficiente de atenuação de gordura e foco de calcificação anexial à esquerda (cisto dermoide interrogado).

Sendo assim, foi solicitada avaliação de equipe de ginecologia, que iniciou acompanhamento conjunto e solicitou inicialmente, ultrassonografia pélvica abdominal no dia 28/11/21, sendo observado ovário direito justa uterino com contornos irregulares, textura mista, com área anecoica central de paredes internas contendo vegetações, sem fluxo ao doppler, septo completo não visualizado, sendo maior vegetação medindo 3,3x2,8x4,8 cm e volume do ovário direito de 303 cm³, e foi interrogado massa ovariana direita de origem a esclarecer.

Em seguida, foi solicitada ressonância de pelve realizada no dia 07/12/21, que evidenciou formação cística sem sinais de agressividade regional com aparente origem no ovário direito cujas características de sinais podem estar relacionadas a possibilidade de cisto dermoide/teratoma (6,1x6,1x9,9 cm e volume de 191,6 cm³) (**Figura 1**).

Figura 1 - Ressonância Magnética de Pelve Feminina (corte sagital) com presença de formação cística em ovário direito.



Fonte: Passaglia AP, et al., 2022.

Posteriormente, foi realizado laparotomia exploradora com anexectomia à direita (**Figura 2**) e anatomopatológico mostrou teratoma cístico ovariano maduro sem malignidade e pesquisa de células neoplásicas negativa. Após estabilidade de sintomas clínicos, recebeu alta hospitalar para seguimento ambulatorial.

Figura 2 - Teratoma cístico ovariano maduro à direita após anexectomia.



Fonte: Passaglia AP, et al., 2022.

DISCUSSÃO

A SOMA é uma doença rara e seus principais achados incluem opsoclonia, mioclonia e ataxia (ZÚÑIGA-AMAYA BD, et al., 2019). Tem-se que ataxia troncular e apendicular surge de forma precoce e, comumente, associada ao opsoclonus – movimento ocular conjugado rápido e multidirecional. A mioclonia pode envolver diferentes partes do corpo (membros, tronco e rosto) e oscilar entre movimentos finos e grosseiros. A descrição literária também traz como característica, alteração do sono e do comportamento (PAREDES-BRATT AM e ESPINOSA-GARCIA ET, 2017).

Em adultos a causa frequente é paraneoplásica, associada a câncer de mama, pulmão e gônadas – a exemplo da paciente deste relato, com teratoma ovariano. E seu mecanismo fisiopatológico, embora não muito bem elucidado, inclui resposta imune gerada pelos antígenos relacionados ao tumor, podendo inclusive, ter a presença de anticorpos neurais – como anti-Ri – em cânceres ginecológicos (TORRES-RAMÍREZ L, et al., 2014). Outras entidades com as quais a SOMA pode estar associada são neuroblastomas e ganglioneuromas, podendo ser precedida por diferentes infecções virais, como vírus Coxsackie B3, vírus Epstein Barr e meningite asséptica (AGUILERA-ALBESA S, et al., 2008). Além de intoxicações farmacológicas e, menos comuns, doenças desmielinizantes e trauma crânio encefálico (RANGEL DAR e PINZÓN JDG, 2015).

Seu diagnóstico é clínico e inclui o conjunto dos sintomas já descritos acima, mas, uso de exames complementares são essenciais. Ressalta-se, em exames de imagens, tomografia e ressonância magnética abdominal. Na bioquímica, o estudo do líquido cefalorraquidiano. E, como já dito, podemos encontrar anticorpos neurais (RANGEL DAR e PINZÓN JDG, 2015). Em relação ao diagnóstico do teratoma ovariano maduro, existem alguns exames complementares fundamentais na investigação. Dentre eles, o USG é o exame utilização na avaliação inicial e determinação de local (OKAFOR OO e CROTTY JE, 2013). A TC e RM podem ser utilizadas para elucidação diagnóstica, não sendo recomendadas na avaliação inicial de massas anexiais (ESKANDER R, et al., 2016).

A RM pode ser considerada por alguns autores como método de escolha no diagnóstico ou exclusão da patologia ovariana, sendo um método não invasivo e ter alta resolução. Em um dos estudos realizados, foram avaliados pacientes do sexo feminino com idade entre 9 e 19 anos com suspeita de massa ovariana após exames ultrassonográficos e exame ginecológico, sendo observado entre 11 pacientes com dor abdominal crônica, 7 tiveram diagnóstico de teratoma ovariano maduro por RM (BEKIESINSKA-FIGATOWSKA M, et al., 2007).

Em relação aos marcadores tumorais, a referência literária aponta vantagens da dosagem associados ao estudo de imagem. Dentre os marcadores tumorais, destaca-se o CA 19-9, uma ferramenta para auxiliar no diagnóstico de teratoma ovariano, não sendo utilizado isoladamente (SAMPAIO J, et al., 2016). Há também um biomarcador sendo utilizado para diferenciar massas malignas de benignas, a proteína epididimal humana 4 (ESKANDER R, et al., 2016).

A respeito dos diagnósticos diferenciais, outras síndromes que podem apresentar manifestações clínicas motoras, sensitivas e autonômicas, como a Síndrome Guillain Barré, também, uma síndrome neurológica rara, que se destaca como polirradiculoneuropatia aguda imune, caracterizando como paraparesia, flácida, arreflexa e simétrica, com sintomas menos semelhantes ao evidenciado pela SOMA. Porém, sua variante, síndrome de Miller Fisher, caracteriza-se por ataxia e arreflexia, também, encontradas na SOMA, devendo-se serem diferenciadas, pela coleta de liquor, excluindo dissociação proteína citológica (CARVALHO M, et al., 2020).

No que se refere ao tratamento da síndrome, baseia-se em imunoterapia e, principalmente, a ressecção do tumor. O tratamento com imunossupressores tem como objetivo reduzir a formação de anticorpos, possivelmente envolvidos na fisiopatogenia, reduzindo resposta linfocitária, fagocitária e a produção de interleucinas, tendo como opções: corticosteroides, ACTH, imunoglobulinas, Rituximab, ciclofosfamida, ciclosporina A e azatioprina (ALVES R e LOVATELLI R, 2007). A plasmaférese têm sido opção nos casos refratários dessa síndrome (YIU VWY, et al., 2001).

Em relação ao procedimento cirúrgico indicado, após reconhecimento do tumor ovariano, como o caso do relato abordado, o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos é muito importante, visto que em mulheres com menos de 20 anos, as massas ovarianas geralmente são benignas, sendo quase sempre permitido a manutenção do ovário – as massas anexiais são malignas em até 40% nas mulheres na pré-menarca (CARVALHO M, et al., 2011).

No teratoma ovariano cístico maduro sintomático, a cistectomia simples é o tratamento de escolha, principalmente, em crianças, adolescentes e mulheres na pré-menopausa que desejam preservar a fertilidade (CARMO MD, et al., 2019).

Dentre as opções cirúrgicas minimamente invasivas, destaca-se o manejo laparoscópico, sendo recomendado em crianças devido à diminuição do período de internação hospitalar (FIGUEIRAS FN, et al., 2017). Nos casos de grandes massas e suspeitas de malignidade, a laparotomia é a modalidade preferencial (CARMO MD, et al., 2019).

Entretanto, após o procedimento cirúrgico de retirada do tumor, alguns estudos mostram que os sintomas neurológicos continuam, com persistência da OMA em até 80% dos casos. Sendo necessário a avaliação frequente ambulatorial para seguimento e observar evolução pós operatória e sintomática do paciente. Essa recorrência dos sintomas pode ser explicada por mecanismo imunológico. Devido a tal mecanismo, o uso de corticoterapia é importante por seu efeito imunomodulador, melhorando a grave incapacidade aguda da doença (POHL KR, et al., 1996).

Em resumo do caso descrito, temos a SOMA associada ao teratoma ovariano maduro numa adolescente sem evidências de anormalidades estrutural ou doença infecciosa do sistema nervoso central, que, após exclusão de outros diagnósticos foi feita investigação com exames de imagem de massa abdominal, levantado hipótese de tumor de ovário, feito cirurgia de ressecção tumor com anatomopatológico confirmando teratoma ovariano benigno e recuperação completa após abordagem.

A SOMA é uma doença rara e grave, porém tratável. O diagnóstico é clínico. Pode estar associada a condições neoplásicas – como teratoma ovariano maduro em mulheres jovens. O tratamento precoce é fundamental para recuperação completa. Levando em consideração que o atraso no diagnóstico pode trazer consequências neurológicas para esses pacientes e sabendo que é uma doença com presença de anticorpos neurais, a busca pelo esclarecimento da resposta imune gerada pelos antígenos ao tumor, com identificação desses autoanticorpos de forma mais precoce, pode acelerar o diagnóstico com melhora do desfecho da doença para o paciente.

REFERÊNCIAS

1. AGUILERA-ALBESA S, et al. Paraneoplastic opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. An Sist Sanit Navar. Anales del Sistema Sanitorio de Navarra, 2008; 91-95.
2. ALVES R, LOVATELLI R. Síndrome de Opsoclonus-mioclonus-ataxia: relato de caso. Pediatria (São Paulo), 2007; 150-153.
3. BEKIESINSKA-FIGATOWSKA M, et al. Magnetic resonance imaging as a diagnostic tool for ovarian masses in girls and young women. Medical Science Monitor, 2007; 116-120.
4. BRINKS S, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. Pract Neurol, 2021; 1-15.
5. CARMO MD, et al. Teratoma maduro de ovário em uma adolescente. Residência RP Pediátrica, 2019; 26-29.
6. CARVALHO M, et al. Patologia ovárica no centro oncológico pediátrico. Revista Nascer e Crescer, 2011; 69-72.
7. CASTILLO AGB, et al. Síndrome de Guillain-Barré: relato de caso. Arch Health Invest, 2020; 453-456.
8. ERLICH R, et al. ANNA-2: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus in a patient with large-cell carcinoma of the lung with neuroendocrine features--correlation of clinical improvement with tumor response. Revista Médica de Minas Gerais, 2009; 257-261.

9. ESKANDER R, et al. Practice Bulletin No.174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol*, 2016; 210-226.
10. FIGUEIRAS FN, et al. Giant ovarian teratoma: an important differential diagnosis of pelvic masses in children. *Revista Radiologia Brasileira*, 2017; 338-348.
11. LOPES DFS, et al. Síndrome de Kinsbourne: relato de caso. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2019; 1-29.
12. MARANHÃO MVM, et al. Síndrome de Kinsbourne: relato de caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2021; 287-289.
13. OH SY, et al. Update on opsoclonus–myoclonus syndrome in adults. *Journal of Neurology*, 2018; 1541-1548.
14. OKAFOR OO, CROTTY JE. Abdominal swelling in a teenaged girl. *JAMA*, 2013; 1828-1829.
15. PAREDES-BRATT AM, ESPINOSA-GARCIA ET. Síndrome de Kinsbourne: reporte de un caso. *Iatreia*, 2017; 81-85.
16. POHL KR, et al. Neurological sequelae of the dancing eye syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 1996; 237-244.
17. RANGEL DAR, PINZÓN JDG. Síndrome opsoclonus mioclonus paraneoplásico en pediatría: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurológica Colombiana*, 2015; 209-213.
18. ROSSE RS, et al. SÍNDROME OPSOCLONUS-MIOCLONUS-ATAXIA: RELATO DE CASO. *Revista Residência Pediátrica*, 2020.
19. SAMPAIO J, et al. Mature Cystic Teratoma of Ovary with Abnormally High Levels of Ca19-9: A Case report. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2016; 365-367.
20. TORRES-RAMÍREZ L, et al. Síndrome opsoclonus-mioclonus idiopático en paciente adulto: reporte de caso. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 2014; 184-187.
21. YIU VWY, et al. Phasmapheresis as an effective treatment for opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatric Neurology*, 2001; 72-74.
22. ZÚÑIGA-AMAYA BD, et al. Síndrome opsoclonus-mioclonus-ataxia asociado con un teratoma ovárico maduro en un paciente pediátrico. *CES Medicina*, 2019; 208-214.