



**UNIVERSIDADE FRANCISCANA**

**ÁREA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**CURSO DE MEDICINA**

**João de Freitas Tricate**

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO II**

**OPSOCLONUS-MIOCLONUS-ATAXIA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE  
LITERATURA.**

**OPSOCLONUS-MYOCLONUS-ATAXIA: CASE REPORT AND LITERATURE  
REVIEW**

**Orientador Prof. Me. Fábio Pascotto de Oliveira.**

**Santa Maria, Rio Grande do Sul**

2021

**João de Freitas Tricate**

**OPSOCLONUS-MIOCLONUS-ATAXIA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE  
LITERATURA**

**OPSOCLONUS-MYOCLONUS-ATAXIA: CASE REPORT AND LITERATURE  
REVIEW**

Trabalho Final de Graduação (TFG)  
apresentado ao Curso de Medicina,  
Área de Ciências da Saúde, da  
Universidade Franciscana – UFN,  
como requisito para a aprovação na  
disciplina TFG II.

Orientador: Prof. Me. Fábio Pascotto de Oliveira

Santa Maria, RS

2021

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a monografia.

**OPSOCLONUS-MIOCLONUS-ATAXIA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Elaborada por

**João de Freitas Tricate**

Como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina

---

Prof. Me. Fábio Pascotto de Oliveira  
Orientador (Universidade Franciscana)

---

Prof. Juliana Freitas Silveira  
Universidade Franciscana

---

Prof. Kelly Harada  
Universidade Franciscana

Santa Maria, RS

24/11/2021

## RESUMO

### OPSOCLONUS-MIOCLONUS-ATAXIA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.

**João de Freitas Tricate**

**Orientador Prof. Me. Fábio Pascotto de Oliveira.**

Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia (SOMA), ou Síndrome Opsoclonia-Mioclonia (SOM), também conhecida como “Síndrome de Kinsbourne” e “Síndrome dos olhos dançantes”, é uma desordem extremamente rara e heterogênea, mais prevalente na faixa pediátrica que na adulta, composta por uma constelação de sinais e sintomas, caracterizada clinicamente por opsoclonias (movimentos oculares conjugados, rápidos, de alta frequência e alta amplitude, arrítmicos e multidirecionais, sem intervalo-intersacádico, ocorrendo de forma espontânea ou desencadeados por perseguição, fixação e convergência, que persistem durante o sono e fechamento palpebral), mioclonias (movimentos musculares súbitos, breves, “tipo-choque”, não epiléticos e involuntários, causados por contrações ou inibições musculares), frequentemente acompanhados de ataxia, distúrbios comportamentais e/ou do sono.

A apresentação da SOMA varia desde a combinação completa desses achados neurológicos, a graus variados de sinais individuais isolados. Acredita-se que a patogênese envolva mecanismos imunológicos autoimunes, embora sua fisiopatologia ainda seja pouco compreendida atualmente, na base de etiologias para-neoplásicas, para-infecciosas, tóxico-metabólicas e idiopáticas. Um número de autoanticorpos foi identificado contra uma variedade de antígenos, mas até então nenhum biomarcador imunológico diagnóstico foi estabelecido. Para o seu tratamento terapias imunomoduladoras devem ser instituídas, embora a resposta possa ser incompleta. [OH, S-Y et al., 2019]

O presente relato de caso e revisão de literatura não sistemática foca-se em explicar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes da SOMA, seus achados clínicos e o tratamento desta condição, bem como relatar um caso de SOMA em paciente adulto acometido por neoplasia renal e infecção aguda pelo novo coronavírus causador da “Síndrome Aguda Respiratória Severa Coronavírus 2” (SARS-CoV-2), causador da atual pandemia de “Doença causada por Coronavírus 2019” (COVID-19).

Uma etiologia única para a SOMA, e o tipo de SOMA (para-neoplásica ou para-infecciosa), no presente paciente não foi possível ser definida, devido ao fato de ambas as patologias apresentadas pelo paciente estarem descritas na literatura científica como possíveis causadoras da síndrome. [URREA-MENDOZA et al., 2021; DE LUCA et al., 2002] O curso temporal das manifestações sugere que a SOMA tenha sido desencadeada pela infecção

recente por SARS-CoV-2, embora uma causa para-neoplásica isolada, ou a sua interação fisiopatológica, não possam ser descartadas.

**Palavras-chave:** Síndrome Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia. COVID-19. SARS-CoV-2. Carcinoma de células renais. Autoimune. Para-neoplásico. Para-infeccioso. Anticorpos. Autoanticorpos. Desordens de movimento.

## ABSTRACT:

### OPSOCLONUS-MYOCLONUS-ATAXIA: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

João de Freitas Tricate

Advisor Prof. Me. Fábio Pascotto de Oliveira.

Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome (OMAS), or Opsoclonus-Myoclonus Syndrome (OMS), also known as “Kinsbourne Syndrome” and “Dancing eyes syndrome”, is an extremely rare and heterogeneous disorder, more prevalent amongst children than adults, composed by a constellation of signs and symptoms, clinically characterized by opsoclonus (conjugated, rapid, high-frequency and high-amplitude, multidirectional and arrhythmic saccades, without an inter-saccadic interval, occurring spontaneously or triggered by persecution, fixation or convergence, that persists during sleep and eyes closure), myoclonus (abrupt, brief, “shock-like”, nonepileptic and involuntary movement, caused by muscular contractions or inhibitions), frequently accompanied by ataxia, behavioral and/or sleep disturbances.

The presentation of OMAS varies from the full combination of these neurological findings, to varying degrees of isolated individual findings. It is believed that the pathophysiology involves autoimmune immunological mechanisms, although currently its pathophysiology remains poorly understood, based on paraneoplastic, parainfectious, toxic-metabolic and idiopathic etiologies. A number of autoantibodies has been identified against a variety of antigens, but so far none diagnostic immunological biomarker has been established. For its treatment immunomodulatory therapies must be instituted, although the response may be incomplete. [OH, S-Y et al., 2019]

This case report and non-systematic literature review focuses on explaining the underlying pathophysiological mechanisms of OMAS, its clinical findings and the treatment of this condition, as well as report a case of OMAS in an adult patient affected by renal malignancy and acute infection by the novel coronavirus “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2” (SARS-CoV-2), causative of the current “Coronavirus Disease 2019” (COVID-19) pandemic.

A unique etiology of SOMA, and the type of SOMA (paraneoplastic or parainfectious), in the present patient wasn't able to be defined, due to the fact that both pathologies presented by the patient are described in the scientific literature as possible causes of the syndrome. [URREA-MENDOZA et al., 2021; DE LUCA et al., 2002] The temporal course of manifestations suggests that OMAS was triggered by the recent SARS-CoV-2 infection, although an isolated paraneoplastic cause, or its pathophysiological interaction, cannot be ruled out.

**Keywords:** Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome. COVID-19. SARS-CoV-2. Renal cell carcinoma. Autoimmune. Paraneoplastic. Parainfectious. Antibodies. Autoantibodies. Movement disorders.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:**

SOMA – Síndrome Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia  
SOM – Síndrome Opsoclonus-Mioclonus  
SOMA-I – Síndrome Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia para-/pós-infecciosa  
SOMA-N – Síndrome Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia para-neoplásica  
SARS-CoV-2 – Síndrome Aguda Respiratória Severa Coronavírus 2  
COVID-19 – Doença Causada por Coronavírus 2019  
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana  
CPPC – Câncer de Pulmão de Pequenas Células  
ANNA-2 – Anticorpos Nucleares Antineuronais tipo 2  
SPNN – Síndromes Para-Neoplásicas Neurológicas  
SNC – Sistema Nervoso Central  
LCR – Líquido Cefalorraquidiano  
Kg – Quilogramas  
IMC – Índice de Massa Corporal  
SPN – Síndromes Para-Neoplásicas  
CCR – Carcinoma de Células Renais  
ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica  
DCP – Degeneração Cerebelar Para-neoplásica  
EBV – Vírus Epstein-Barr  
HCV – Vírus da Hepatite C  
HBC – Vírus da Hepatite B  
CMV – Citomegalovírus  
HHV-6 – Herpes Vírus Humano tipo 6  
DENV – Vírus da Dengue  
CHIKV – Vírus Chikungunya  
TARV – Terapia Antirretroviral  
AR – Artrite Reumatoide  
LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

DCV – Doença Cerebrovascular  
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica  
DM – Diabetes Mellitus  
DAC – Doença Arterial Coronariana  
ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico  
NOP – Neurônios de Omnipausa  
FRPP – Formação Reticular Pontina Paramediana  
NF – Núcleo Fastigial  
RMIf – Ressonância Magnética Funcional  
PET-FDG – Tomografia Computadorizada com Emissão de Póstron Fluorodeoxiglicose  
VOM – Vermis Oculomotor  
NIRC – Núcleo Intersticial Rostral de Cajal  
RNA – Ácido Ribonucleico  
SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único  
PCA-1 – Anticorpo Citoplasmático de Células de Purkinje tipo 1  
PCA-2 – Anticorpo Citoplasmático de Células de Purkinje tipo 2  
CRMP-5 – Anticorpo Mediador de Proteínas Resposta-Colapsina 5 IgG  
AGNA-1 – Anticorpo Nuclear Antiglial/Neuronal tipo 1  
NMDA – Anticorpo Receptor N-methyl-D-aspartato  
GABA-B – Anticorpo Receptor Gama-ácido Aminobutírico B  
AMPA – Anticorpo Receptor Alfa-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazole-propionato  
PDPS – Proteínas da Densidade Pós-Sináptica  
BAFF – Fator Ativador de Células-B  
SGB – Síndrome de Guillain-Barré  
EPO – Eritropoetina  
AVE – Acidente Vascular Encefálico  
SNP – Sistema Nervoso Periférico  
RMI – Ressonância Magnética  
TC – Tomografia Computadorizada



VMA – Ácido Vanilil Mandélico

HVA – Ácido Homovanílico

MIBG – Cintilografia de Corpo Inteiro com Metaiodobenzilguanidina

IGIV – Imunoglobulina Intravenosa

IM – Intramuscular

VO – Via Oral

SC – Via Subcutâneo

## SUMÁRIO:

|  |    |
|--|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....  | 11 |
| 1.1 OBJETIVOS .....  | 13 |
| 1.1.1 Objetivo geral .....   | 13 |
| 1.1.2 Objetivos específicos.....                                       | 13 |
| <b>2 DESCRIÇÃO DO CASO</b> .....                                       | 14 |
| 2.1 SUJEITO DA PESQUISA.....   | 14 |
| 2.2 HISTÓRIA CLÍNICA, EXAME FÍSICO E EXAMES<br>COMPLEMENTARES.....     | 14 |
| <b>3 METODOLOGIA</b> .....   | 18 |
| 3.1 TIPO DE ESTUDO .....   | 18 |
| 3.2 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....                                | 19 |
| <b>4 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....                                   | 19 |
| 4.1 EPIDEMIOLOGIA.....   | 19 |
| 4.2 CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA.....                                | 23 |
| 4.3 CLÍNICA E DIAGNÓSTICO.....   | 30 |
| 4.4 TRATAMENTO.....  | 36 |
| 4.5 PROGNÓSTICO.....   | 39 |
| <b>5 DISCUSSÃO/CONCLUSÃO</b> .....                                     | 40 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | 42 |
| <b>ANEXOS</b> .....  | 51 |
| <b>ANEXO A:</b> Termo de Confidencialidade.....                        | 51 |
| <b>ANEXO B:</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)..... | 52 |
| <b>ANEXO C:</b> Ficha avaliativa TFG II.....                           | 54 |

## 1) INTRODUÇÃO:

A Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia (SOMA), ou Síndrome dos olhos dançantes (“Dancing eyes syndrome”), ou simplesmente Síndrome “Opsoclonus-Myoclonus” (SOM), refere-se à uma desordem neurológica extremamente rara e heterogênea, descrita pela primeira vez em 1962 por Marcel Kinsbourne, em 6 pacientes pediátricos, denominando a desordem de encefalopatia mioclônica, que posteriormente também ficou conhecida como “Síndrome de Kinsbourne”. [KINSBOURNE, M. 1962]

É caracterizada clinicamente por opsoclonia (movimentos oculares conjugados, espontâneos, multidirecionais, arrítmicos e sem intervalo inter-sacádico), mioclonia (movimentos musculares breves, difusos ou focais, involuntários, arrítmicos, similares à “choques elétricos”, causados por contrações ou inibições musculares) ação-induzidas, que predominantemente envolvem tronco e membros. As mioclonias são ditas positivas quando geradas por contrações musculares e negativas quando geradas por inibições. Esses dois sinais cardinais podem ser acompanhados ou não de ataxia axial, além de distúrbios comportamentais e/ou do sono. As causas são diversas, sendo as duas principais para-neoplásicas e pós-/para-infecciosas, e em menor frequência causas tóxico-metabólicas, hemorragia intracraniana e idiopáticas. [PRANZATELLI et al., 2017]

A SOMA de início em idade adulta, diferentemente da desordem similar em crianças (referida como Síndrome de Kinsbourne), é uma entidade menos compreendida, especialmente no contexto infeccioso. Entre os pacientes adultos com menos de 40 anos, a causa mais provável de SOMA é idiopática ou para-infecciosa (SOMA-I), sendo que ambas possuem melhor prognóstico que a SOMA de origem para-neoplásica ou a SOMA em pacientes pediátricos. Dentre as etiologias para-infecciosas estão infecções virais, bacterianas e fúngicas.

As principais são infecções virais, destacando-se em adultos a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que pode apresentar SOMA-I como manifestação inicial da infecção pelo HIV. Na SOMA-I os pacientes geralmente apresentam infecção ativa ou relatam história de pródrômo viral antes do início dos sinais e sintomas neurológicos. Recentemente foi descoberto

que o novo coronavírus SARS-CoV-2 também é um causador de SOMA-I, tendo sido descrito na literatura médica em uma série de relatos de caso. [WIEGAND et al., 2021; FERNANDES et al., 2021]

Usualmente a SOMA evolui com curso benigno e prognóstico favorável, porém pode causar severas sequelas neurológicas, comportamentais e de desenvolvimento no longo prazo, principalmente quando em crianças. Os fatores clínicos, tipos de tumores, prognóstico e outras comorbidades são diferentes entre os pacientes pediátricos e adultos. Mecanismos imunes humorais e celulares estão envolvidos na sua fisiopatologia, e uma ampla variedade de autoanticorpos para-neoplásicos e de superfície celular já foram detectados, porém apresentam pouca utilidade na prática clínica. [BATALLER et al., 2003]

A SOMA é bem descrita na faixa pediátrica, usualmente ocorrendo como manifestação neurológica para-neoplásica de neuroblastoma. [KRUG et al., 2010] Em adultos, a SOMA para-neoplásica ocorre na maioria das vezes como manifestação neurológica para-neoplásica de adenocarcinoma de mama [ANDERSON et al., 1988] ou câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) [SIMISTER et al., 2011], podendo haver presença de autoanticorpos, principalmente anticorpos nucleares antineuronais tipo 2 (ANNA-2, anti-Ri). [DALMAU et al., 2008]

As síndromes para-neoplásicas neurológicas (SPNN) acometem 6% de todos os pacientes com cânceres. Atualmente acredita-se que a grande maioria das SPNN são imune-mediadas, causadas pela expressão ou liberação ectópica de antígenos normalmente confinados exclusivamente no sistema nervoso central (SNC). [SACCO et al., 2009] A desordem neurológica usualmente surge antes da identificação do câncer, precedendo o diagnóstico do tumor em até 69% dos casos, sem haver diferença entre os tipos de tumores, e evolui rapidamente. [ARMANGUE et al., 2016]

As SPNN são severas na maioria das vezes, frequentemente debilitantes, e por vezes letais. A avaliação de pacientes com SOMA buscando etiologias para-neoplásicas e para-infecciosas deve sempre ser realizada. O uso de estudos de imagem, e a pesquisa de autoanticorpos no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR) podem auxiliar na confirmação diagnóstica e sugerir o local acometido pela neoplasia subjacente. A remissão completa do quadro com

imunoterapia, ou com o tratamento específico para a malignidade envolvida, caso a etiologia seja para-neoplásica, é o resultado mais comum.

O estudo presente foca na SOMA de início em idade adulta, particularmente SOMA para-/pós-infecciosa (SOMA-I), e SOMA para-neoplásica (SOMA-N). O paciente relatado nesse artigo apresentava malignidade urológica, mais especificamente carcinoma de células renais, e infecção aguda pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, causador da atual pandemia de COVID-19. Ambas as patologias já foram descritas na literatura médica como possíveis etiologias de SOMA. O paciente relatado tinha a clássica apresentação de SOMA, e a história clínica juntamente com o curso temporal da doença leva a suspeição de etiologia para-infecciosa, porém acreditamos que a etiologia para-neoplásica não possa ser descartada, assim como um possível “sinergismo fisiopatológico” entre as duas patologias vigentes causadoras da síndrome.

## **1.1) OBJETIVOS:**

### **1.1.1) Objetivo geral:**

Objetivo acadêmico de relatar, estudar, revisar e difundir o conhecimento adquirido através de um caso clínico de paciente diagnosticado com Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia. Expor revisão de literatura não sistemática das informações sobre a Síndrome Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia.

### **1.1.2) Objetivos específicos:**

- Relatar achados no paciente compatíveis com as patologias descritas.
- Explicar características das patologias envolvidas, conforme os achados na literatura científica presente.
- Revisar a literatura referente a Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia.
- Descrever a Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia de início em idade adulta.
- Explanar a correlação entre as síndromes para-neoplásicas, majoritariamente as síndromes para-neoplásicas neurológicas,

malignidades urológicas, especificamente neoplasia renal, suas manifestações e interações com o sistema nervoso, e a Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia.

- Explanar a correlação entre infecções, especificamente a infecção viral pelo SARS-CoV-2, causador da “nova doença por coronavírus 2019 (COVID-19)”, e a Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia.
- Agregar e difundir, em ambiente acadêmico, ao conhecimento médico científico adquirido através desse relato de caso e revisão de literatura e assim, contribuir, não só com o ensino na área da saúde, mas também com a divulgação do tema abordado, acerca dessa síndrome extremamente rara.

## **2) DESCRIÇÃO DO CASO:**

### **2.1) SUJEITO DA PESQUISA:**

Paciente do sexo masculino, adulto de 58 anos de idade, branco, pai de três filhas, casado, comerciante, natural e procedente de Júlio de Castilhos – Rio Grande do Sul (RS), admitido em hospital privado de atenção terciária à saúde na cidade de Santa Maria (RS), clinicamente diagnosticado com Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia, COVID-19 e Carcinoma de Células Renais (CCR).

### **2.2) HISTÓRIA CLÍNICA, EXAME FÍSICO E EXAMES COMPLEMENTARES:**

Paciente do sexo masculino, 58 anos de idade, branco, pesando 85 kg, com 175 cm de altura, sobrepeso com índice de massa corporal (IMC) de 27.7, pai de três filhas hípidas, casado, comerciante, natural e procedente de Júlio de Castilhos, RS.

Ao ser arguido sobre seus antecedentes pessoais patológicos, relatou história patológica progressiva de etilismo há 42 anos e ser portador de cirrose hepática medicamentosa por abuso de analgésicos comuns, diagnosticada inicialmente há 16 anos. Como antecedentes cirúrgicos relatou apenas ureterolitotomia aberta (convencional) há 35 anos para correção de ureterolitíase esquerda. Nos últimos quatro anos se automedicava fazendo uso contínuo de Dipirona, Paracetamol e outras medicações isentas de prescrição em doses variáveis. Negou história de transfusões sanguíneas, uso de drogas ilícitas, uso de outras medicações contínuas, alergias e demais comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, doenças da tireoide, doenças neurológicas, diabetes mellitus e tabagismo.

À anamnese referente aos seus antecedentes familiares, relatou a ocorrência de diferentes tipos de câncer na família, como câncer de mama (mãe, falecida aos 68 anos de idade devido a neoplasia) e câncer de cólon (irmã mais velha, em tratamento). História positiva de doenças neurológicas/cerebrovasculares. Entre elas, pai acometido por acidente vascular encefálico aos 85 anos de idade, atualmente está com 86 anos de idade e permaneceu com sequelas motoras, e ambos os avôs são falecidos devido a problemas neurológicos, os quais o paciente e familiares não souberam explicar.

Quando questionado sobre a história da doença atual, relatou que há 23 dias iniciou quadro súbito de febre moderada, tosse seca, odinofagia, cefaleia, diarreia aquosa persistente em pouca quantidade, astenia, mialgias, hiposmia e ageusia, iniciando no mesmo dia automedicação com Azitromicina 1000 mg, uma vez ao dia, Ivermectina 6 mg, dois comprimidos em dose única, e Difosfato de Cloroquina 250 mg, uma vez ao dia por 3 dias, por suspeitar de estar com COVID-19.

Há 19 dias buscou atendimento hospitalar devido à manutenção do quadro, onde foi realizado teste de RT-PCR viral de amostras nasofaríngea e orofaríngea, com resultado positivo para SARS-CoV-2. Foi optado pelo seguimento ambulatorial, mantendo o uso de Azitromicina por mais dois dias (totalizando sete dias de uso da Azitromicina 1000 mg). Retornou ao serviço de saúde há 13 dias, devido a persistência do quadro, sendo realizada TC de tórax,

sem particularidades, e sendo prescrito ao paciente Prednisona 20 mg, dois comprimidos, uma vez ao dia por 5 dias.

Há 8 dias notou início súbito de tremores na mão esquerda, quase que constantes, progredindo ao longo do mesmo dia para ambos os membros superiores, e no dia seguinte para todo corpo, inclusive face e tronco, associados à rápida evolução de dificuldade de marcha, perda global da força, dismetria, turvação visual e movimentos involuntários e descoordenados dos olhos, além de disfasia e lipotimia. Há 6 dias buscou atendimento em pronto atendimento e apresentou crise convulsiva tônico-clônica generalizada e síncope. A crise convulsiva foi cessada após administração de Diazepam e Fenitoína. Fora realizada nova TC de tórax, evidenciando apenas atelectasias, e Angio-TC de crânio, sem particularidades.

Há 4 dias foi encaminhado a este serviço hospitalar, sendo internado. À ectoscopia verificou-se mal estado geral, lúcido e orientado no tempo e espaço, postura hipoativo, biótipo normolíneo, fácies atípica, musculatura eutrófica, panículo adiposo pouco aumentado, pele normocorada com temperatura e umidade preservadas e ausência de lesões, mucosas úmidas e normocoradas, esclera anictérica, ausência de edema, extremidades aquecidas e acianóticas e articulações funcionais.

À verificação dos sinais vitais apresentou: frequência respiratória de 18 movimentos respiratórios por minuto; frequência cardíaca de 60 batimentos por minuto; pressão arterial sistólica de 125 milímetros de mercúrio; pressão arterial diastólica de 80 milímetros de mercúrio; temperatura axilar de 36,1°C; saturação arterial de oxigênio por oxímetro de pulso em 98% em ar ambiente. Ao exame físico da cabeça e pescoço evidenciou face simétrica, linfonodos não palpáveis, presença de movimentos involuntários, pupilas isocóricas e foto reagentes, opsoclonia espontânea e desencadeada por movimentos de convergência e perseguição, ausência de alterações em pares cranianos.

O paciente estava afebril, eupneico em ar ambiente, com expansividade torácica preservada, murmúrio vesicular presente bilateral, som claro e timpânico à percussão, sem tiragem intercostal ou uso da musculatura acessória, e sem ruídos adventícios. O exame cardiovascular exibiu precórdio normodinâmico,



íctus de ventrículo esquerdo não visível, não propulsivo, sem frêmitos, ausência de sopros ou extrassístoles, bulhas rítmicas e normofonéticas em dois tempos, sem turgência jugular patológica. O abdômen era globoso, flácido e indolor à palpação, sem lesões de pele, com peristalse normal e presente nos quatro quadrantes, visceromegalias ausentes, massa palpável ausente. O sistema osteoarticular tinha mobilidade ativa e passiva preservadas, sem dor ou crepitação e sem deformidades ou sinais inflamatórios locais. Nos membros, ausência de edema e de sinais de insuficiência venosa ou arterial, os pulsos periféricos eram palpáveis e simétricos.

Mantinha boa aceitação da dieta por via oral, diurese espontânea, apresentava opsoclonia, mioclonias difusas, inclusive em face e tronco, ataxia de tronco e marcha, além de mialgias generalizadas, principalmente em membros inferiores, e mantém diarreia aquosa em pequena quantidade, sem alterações em nervos cranianos, sem déficits de força e sem sinais piramidais. Na chegada, foi submetido à Ressonância Magnética de crânio e encéfalo, sem alterações.

Fora iniciado tratamento medicamentoso com Ácido Acetilsalicílico 100mg via oral (VO) 1x/dia, Tiamina 300mg VO 2x/dia, Enoxaparina 40mg subcutâneo (SC) 1x/dia, Diazepam 5mg VO 2x/dia, Complexo B VO 3x/dia, Ácido Valproico 250mg VO 3x/dia, Omeprazol 20mg VO 1x/dia, Sinvastatina 20mg VO 1x/dia e Cloreto de potássio 600mg VO 3x/dia. Devido a manutenção dos sinais e sintomas, fora aumentado a dose do Ácido Valproico para 500mg VO 3x/dia. No segundo (2º) dia de internação, foi realizada punção lombar com análise de líquido cefalorraquidiano, sem alterações.

No terceiro (3º) dia de internação foi iniciado pulsoterapia intravenosa com Metilprednisolona, e seus sintomas neurológicos começaram a apresentar melhora a partir do segundo dia de pulsoterapia. O paciente relatou história prévia de hematúria há 10 meses, tendo realizado há 6 meses TC de abdômen investigativa em outro serviço hospitalar, a qual não tivemos acesso, que evidenciou massa sólida em rim direito. Porém, o paciente não foi submetido à cirurgia curativa devido a dificuldades financeiras.

Durante a atual internação, fora solicitado avaliação urológica, e após biópsia da lesão e análise histológica da peça, foi confirmado o diagnóstico de carcinoma de células renais (CCR). No nono (9º) dia de internação, o paciente foi submetido a nefrectomia radical direita, com boa evolução pós-operatória. O paciente apresentou boa recuperação, com remissão quase total dos sinais e sintomas neurológicos, recebendo alta hospitalar no decimo-sétimo (17º) dia de internação, mantendo apenas mioclonias pouco intensas ação-induzidas em membros e tronco, e leve dificuldade de marcha. Atualmente, sete meses após receber alta-hospitalar, o paciente encontra-se completamente assintomático.

O diagnóstico etiológico único da SOMA não foi possível ser definido, visto que ambas as patologias que acometiam o paciente, a infecção aguda por SARS-CoV-2 e o carcinoma de células renais, estão descritas na literatura como possíveis causadoras da síndrome, e o tratamento específico para ambas as possíveis desencadeadoras da síndrome fora realizado durante a presente internação hospitalar. O paciente relatado tinha a clássica apresentação de SOMA, e a história clínica juntamente com o curso da doença e a correlação temporal leva a maior suspeição de etiologia para-infecciosa por SARS-CoV-2, causador da atual pandemia de COVID-19, porém acreditamos que a etiologia para-neoplásica não possa ser descartada, assim como a ocorrência de um possível “sinergismo fisiopatológico” entre as duas patologias vigentes, o qual requer estudos futuros para sua melhor compreensão.

### **3) METODOLOGIA:**

#### **3.1) TIPO DE ESTUDO:**

O presente trabalho é caracterizado como um relato de caso e revisão de literatura não-sistemática, com abordagem qualitativa e exposição narrativa. Este estudo será realizado na Universidade Franciscana (UFN) e no Hospital De Caridade Dr. Astrogildo De Azevedo (HCAA), na cidade de Santa Maria – Rio Grande do Sul (RS).

### 3.2) INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS:

A coleta de dados foi aplicada no período de março/2021 a novembro/2021. O relato de caso foi realizado através da anamnese e exame físico do paciente, estudo prospectivo do prontuário e revisão e estudo dos exames diagnósticos complementares. A revisão narrativa de literatura foi realizada com base em referências existentes na literatura científica atual, através da pesquisa e análise não-sistemática de artigos nacionais e internacionais acerca do tema abordado, encontrados nas plataformas de acervo científico PubMed e SciELO. O projeto obedece aos critérios da Resolução 466/2012.

Todas as informações obtidas foram guardadas sigilosamente, com rigor e confiabilidade, segundo Termo de Confidencialidade. Em anexo se encontra o Termo de Confidencialidade (ANEXO A). A confidencialidade dos dados obtidos está garantida em todas as fases do estudo. Os dados expostos na pesquisa foram coletados somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), já elaborado e assinado pelo participante do projeto (ANEXO B).

## 4) REVISÃO DA LITERATURA:

### 4.1 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA:

A Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia (SOMA) é uma desordem extremamente rara. Um estudo no reino unido estimou incidência na faixa pediátrica de 0,18 casos por milhão de indivíduos por ano. Em adultos a incidência é ainda menor, embora ainda não exista estimativa de sua incidência. Afeta principalmente pacientes na faixa pediátrica (mais comumente do sexo feminino), com idade mediana de 1.5 a 2 anos, apresentando pico de incidência aos 18 meses. [KO, M W et al., 2008]

Tratando-se da SOMA em crianças (SOMA-pediátrica), geralmente está associada à etiologias para-neoplásicas, sendo o neuroblastoma a principal malignidade associada, e neuro-inflamação, o fator instigador de um grupo crescente de sérias desordens neuro-inflamatórias. O neuroblastoma também é uma patologia rara - 10.5 casos/milhão/ano -, mas é o mais comum tumor sólido não-Sistema Nervoso Central da infância, sendo responsável por 50% dos casos de SOMA na faixa pediátrica. Enquanto apenas 2% das crianças com neuroblastoma apresentam SOMA. [MIZIA-MALARZ et al., 2020]

Em adultos (SOMA-adulta) não há predileção por gênero. As causas são diversas, as principais são para-neoplásica e idiopáticas, e em menor frequência por desordens para-/pós-infecciosas, tóxico-metabólicas, metástases, e hemorragia intracraniana. Na SOMA-adulta, 50% dos casos são idiopáticos, os quais usualmente são assumidos como para-/pós-infecciosos, sendo a causa mais frequente, e 20% são para-neoplásicos, sendo a segunda causa mais frequente. Nos casos idiopáticos/infecciosos, os pacientes usualmente têm menos de 40 anos de idade e possuem bom prognóstico. Os mecanismos humorais e celulares estão presentes em ambas principais etiologias, na SOMA-N e na SOMA-I. [PRANZATELLI, M R 1996]

Etiologias neoplásicas em adultos incluem adenocarcinoma de mama, CPPC, linfoma não-Hodgkin, melanoma [JUNG et al., 2006], neoplasias do sistema urológico (principalmente carcinoma de células renais), teratoma ovariano, timoma, mesotelioma pleural maligno [MALLER et al., 2018], tumores nasofaríngeos [TAIB et al., 2015], câncer de próstata [HERNANDEZ et al., 2020] e carcinoma ovariano [SCHOLZ et al., 1994]. 70% dos casos adultos para-neoplásicos envolvem adenocarcinoma de mama e CPPC, com a maioria desses pacientes indo a óbito dentro de alguns meses.

Dentre as malignidades urológicas, as mais comumente associadas com síndromes para-neoplásicas (SPN) são carcinoma de células renais (CCR) e depois o câncer de próstata. Quanto aos pacientes com CCR, como o paciente relatado nesse caso, as manifestações para-neoplásicas estão presentes em 10% – 40% dos casos de CCR. Muitos sintomas presumidos ser relacionados ao CCR são designados “para-neoplásicos” seguindo sua remissão após nefrectomia, apesar desse diagnóstico “pós-evento” poder não representar a causa real pelo tumor. Desses 10% – 40%, as síndromes para-neoplásicas mais

comumente associadas são caquexia, hipertensão, anemia, hiperglicemia e hipercalemia. [SACCO et al., 2009]

As disfunções neurológicas representam menos de 1% das síndromes para-neoplásicas associadas com CCR. Dentro das disfunções neurológicas estão esclerose lateral amiotrófica (ELA), degeneração cerebelar para-neoplásica (DCP), encefalite límbica, miopatias, “opsoclonus-myoclonus” (SOMA), mielopatia necrótica subaguda e paralisia diafragmática bilateral. Até então existem pouquíssimos relatos de CCR e SOMA-N. Dados esses que comprovam a importância do presente relato e revisão de literatura. E os efeitos para-neoplásicos não representam necessariamente doença metastática. [DE LUCA et al., 2002]

Dentre as etiologias infecciosas desencadeadoras, algumas estão bem descritas na literatura, e incluem a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) [VAN TOORN et al., 2005], vírus *influenza* [MORITA et al., 2012], Rubéola [NASRI et al., 2016], vírus Epstein-Barr (EBV), Varicela, Enterovírus [SAHU, et al., 2011], vírus da hepatite C (HCV) e hepatite B (HBV), *Mycoplasma pneumoniae* [NUNES et al., 2011], Salmonella entérica, Rotavírus, Citomegalovírus (CMV) [ZAGANAS et al., 2007], Herpes vírus humano tipo 6 (HHV-6), vírus do Nilo ocidental, Doença de Lyme [LINO et al., 2014], infecções estreptocócicas [JONES et al., 2007], vírus da Dengue (DENV), [DESAI et al., 2018] vírus Chikungunya (CHIKV), e por *Rickettsia conorii*. [DO ROSARIO et al., 2018]

E recentemente foi descoberto que o SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, é uma nova etiologia de SOMA para-infecciosa. [CHAN et al., 2021; WRIGHT et al., 2020] Outras etiologias, não neoplásicas e não infecciosas, incluem Doença Celíaca, transplante de células tronco hematopoiéticas e síndrome do encarceramento (“locked-in syndrome”). [PISTOIA et al., 2010]

Raramente SOMA autoimune não-para-neoplásica e não-para-infecciosa foi relatada em associação com a presença de anticorpo GAD65 [MARKAKIS et al., 2008] e SOMA gestação-relacionada, mimetizando “coreia gravidarum”. [KOZIOROWSKA-GAWRON et al., 2021] Estes são similarmente responsivos à imunoterapia. [ARMANGUE et al., 2016]

Van Toorn *et al.* [23] relataram caso de criança infectada por HIV que desenvolveu SOMA logo após início de terapia antirretroviral (TARV), e

postularam que a recuperação de células T e seu recrutamento seguidos de rápida reconstituição imune pode ter resultado em SOMA induzida por reconstituição imune. Visto que a SOMA nesse contexto também é responsiva a terapia com corticosteroides, e que a autoimunidade é comum em pacientes HIV-positivos, o mecanismo fisiopatológico de SOMA no HIV é considerado ser autoimune. [VAN TOORN et al., 2005]

Uma relação entre o desenvolvimento de autoimunidade e uma infecção viral recente é suportada pelo achado de conversão sorológica de receptores anti-NMDA após encefalite por herpes simplex. Além disso, tratamentos com corticosteroides ou imunoglobulina intravenosa de forma isolada ou combinados com terapia antimicrobiana são usualmente satisfatórios. Isso sugere que um processo infeccioso pode ter papel na ativação do sistema imunológico nesta condição em alguns pacientes.

Um estudo revelou que pais de crianças com SOMA apresentam em maior frequência desordens autoimunes (15.8%), incluindo doenças autoimunes da tireoide, artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e diabetes tipo 1 insulina-dependente, quando comparados com pais controle (2%). [KRASENBRINK et al., 2007]

No contexto da pandemia atual de COVID-19, suas interações e manifestações neurológicas, e da infecção pelo SARS-CoV-2 no paciente relatado nesse caso, torna-se importante trazer alguns fatos sobre essa doença. Manifestações neurológicas foram encontradas em aproximadamente 80% dos pacientes hospitalizados com COVID-19, e 55% tinham pelo menos um sinal ou síndrome neurológica evidenciados na avaliação clínica. Os sintomas autorreferidos mais comuns são cefaleia (37%) e anosmia ou ageusia (26%). Os sinais e/ou síndromes mais prevalentes foram encefalopatia aguda (49%), coma (17%), e doença cerebrovascular (DCV) (6%), enquanto meningite e/ou encefalites foram raras (0,5%), e mielopatia (0,2%). [PATERSON et al., 2020]

A presença de sinais e/ou síndromes neurológicas foi associado com risco aumentado de óbito intra-hospitalar. A incidência de manifestações neurológicas aumentou com a idade. Sintomas autorreferidos como cefaleia e anosmia foram mais comuns em mulheres que homens, e sua incidência diminuiu com a idade. A incidência de encefalopatia aguda aumentou com a idade. Sintomas neurológicos autorreferidos foi associado com risco reduzido de óbito intra-

hospitalar. A presença de desordens neurológicas preexistentes foi independentemente associada com risco aumentado de desenvolver sinais e/ou síndromes neurológicas com a COVID-19. [HELMS et al., 2020]

A maioria dos pacientes hospitalizados com COVID-19 foram homens, brancos, com idade próxima dos 60 anos, a maioria possuía comorbidades prévias, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), desordens neurológicas preexistentes, doença arterial coronariana (DAC), DCV, imunossuprimidos, doença pulmonar e tabagismo. A proporção de pacientes hospitalizados recebendo ventilação mecânica variou de 21 – 39%; a mortalidade intra-hospitalar foi de 14 – 25%. Na faixa etária entre 40 - 60 anos, como é o caso do paciente do presente relato, 77% tiveram qualquer manifestação neurológica, 45% tiveram sinais ou síndromes clinicamente capturados e apenas 2% tiveram novas anormalidades de movimento. [CHOU et al., 2021]

Sendo a COVID-19 uma desordem com componente neuro-inflamatório em sua natureza, é esperado se observar casos de SOMA após uma prevalente infecção viral em escala pandêmica, como foi evidenciado em muitas outras síndromes neuro-inflamatórias. [EMAMIKHAH et al., 2021]

#### 4.2 CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA:

Visto que a SOMA é uma doença heterogênea, com diferentes características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas e prognósticas entre os casos de SOMA de início na infância e SOMA de início na vida adulta, pode-se pensar em dividir a síndrome em SOMA-pediátrica e SOMA-adulta. Ambos os mecanismos imunes celulares e humorais estão envolvidos na SOMA-N e idiopática/para-/pós-infecciosa. Nas crianças a patogênese predominante dos casos envolve mecanismo autoimune, onde as células tumorais liberam antígenos neuronais, que estão presentes na superfície cerebelar e são reconhecidos e atacados por anticorpos (liberados por células B) e células T citotóxicas. [PRANZATELLI, M R 1996]

Crianças com ou sem neuroblastoma tem alta incidência de anticorpos que reagem com antígenos do SNC, alguns dirigidos contra as células

cerebelares de Purkinje. Esses anticorpos contra a superfície de neurônios granulares cerebelares apresentam também efeito antiproliferativo e citotóxico nas células tumorais do neuroblastoma, retardando sua evolução ou até levando a sua involução. O neuroblastoma tem alta incidência de regressão espontânea. Essas observações, juntamente da patogênese autoimune suspeitada, sugerem que SOMA pode representar uma imunidade antitumoral efetiva que protege contra crescimento e disseminação tumoral. [PRANZATELLI et al., 2017]

Korfei *et al.*, [43] demonstraram que autoanticorpos IgG de pacientes com neuroblastoma e SOMA, mas não daqueles com neuroblastoma sem SOMA, ligam-se a autoantígenos de superfície em células do neuroblastoma, e esses autoanticorpos inibem a proliferação celular e induzem a apoptose das células tumorais. [KORFEI et al., 2005] Pacientes pediátricos com SOMA apresentam níveis elevados de receptor CCL21, o qual retorna a níveis de controle quando tratados com corticoides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), mas não outros agentes imunossupressores. A explicação para tal elevação atualmente não é compreendida. [PRANZATELLI et al., 1993]

Pranzatelli *et al.* [45] encontraram que embora a maioria das crianças com SOMA tenha contagens celulares normais no LCR, elas têm expansão de células CD19+ células-B (até 29%) e diferença de células T (até 26%), com proporção reduzida de células T-CD4 + e razão CD4/CD8 reduzida. Essas anormalidades persistem, apesar do tratamento, por anos após início da doença, e correlacionam-se com severidade neurológica e duração da doença. [PRANZATELLI et al., 2004]

A maioria das desordens neuro-oftalmológicas estão relacionadas a mecanismo imunológicos presumivelmente engatilhados pela expressão neoplásica de proteínas neuronais. O termo “síndrome para-neoplásica neurológica” (SPNN) refere-se à disfunção do SNC causada por tumores malignos ou benignos, via mecanismos que não são metástases, coagulopatias, infecções, deficiências nutricionais ou efeitos colaterais do tratamento. [KO, M W et al., 2008]

Os movimentos oculares na opsoclonia ou flutter ocular são de origem sacádica. Uma hipótese inicial era que a opsoclonia ocorria como consequência de dano dos neurônios de omipausa (“omnipause neurons” - NOP) na rafe nuclear interposital da ponte. Os NOP previnem sacadas indesejadas através da



inibição de neurônios de disparo na formação reticular pontina paramediana (FRPP) e no núcleo intersticial rostral de Cajal. Porém os núcleos da rafe interposital foram encontrados normais em pacientes com SOMA, portanto não há evidência neuropatológica para suportar essa hipótese. [RAMAT et al., 2007]

Atualmente há 2 hipóteses que foram propostas para explicar a fisiopatologia da opsoclonia: a teoria tronco cerebral e a teoria cerebelar. A teoria tronco cerebral explica que as oscilações sacádicas surgem primariamente de alterações em propriedades de membranas de neurônios de disparo/rajada (“burst neurons”) sacádico, o que os torna propensos a excitação de rebote pós-inibição excessiva, após inibição sustentada dos NOP ou alternativamente uma redução na eficácia da inibição pelos NOP. Desta forma, tanto um aumento na excitabilidade neuronal ou uma redução na inibição pelos NOP podem causar instabilidade ou oscilações oculares. [WONG, A. 2007]

A teoria cerebelar é baseada na hipótese que a desinibição do núcleo fastigial (NF) no cerebelo causa a opsoclonia. Células de Purkinje cerebelares disfuncionais falham em inibir o NF, resultando em inibição reforçada dos NOP e possibilitado que neurônios de disparo sacádicos livres para oscilar. [WONG et al., 2001] Essa hipótese é suportada pela evidência clínica de pacientes com opsoclonia e ataxia cerebelar, onde foi demonstrado ativação do NF em ressonância magnética funcional (RMIf) de cérebro e células de Purkinje cerebelares disfuncionais em tomografia computadorizada com emissão de pósitron fluorodeoxiglicose (PET-FDG), embora esses achados possam simplesmente refletir a atividade sacádica aumentada. [HAYWARD et al., 2001]

Além disso, foi evidenciada mutação genética heterozigótica e ampla deleção no gene KCTD7 (“potassium channel tetramerization domain containing 7”) em um paciente com síndrome clínica composta por SOMA e epilepsia mioclônica progressiva, reforçando o possível papel do cerebelo na fisiopatologia das oscilações sacádicas. [BLUMKIN et al., 2012]

Um estudo longitudinal com RMIf e PET-FDG em pacientes adultos com SOMA revelou metabolismo de glicose aumentado no núcleo profundo cerebelar (NF e tonsila), o que apoia a teoria cerebelar. [KLAAS et al., 2021] Isso poderia refletir tanto hiperatividade dentro do sistema sacádico durante a opsoclonia, quanto atividade cerebelar enriquecida necessária para manter o olhar fixado durante oscilações oculares irresistíveis. A aumentada conectividade funcional

entre o vermis oculomotor (VOM) e o NF sugere que as oscilações oculares irresistíveis levam a uma atividade mais forte do VOM para aumentar a inibição do NF. [HUANG et al., 2005]

A cópia eferente dos movimentos oculares sacádicos via o nervo oculomotor para estruturas visuais contribui para a estabilidade do olho e orientação posicional corporal, por prover ao sistema visual com informação atual de uma sacada, impedindo e atenuando as respostas neuronais a estímulos apresentados durante a sacada. Sinais extra retinianos e supressão sacádica afetam o processamento visual junto do tronco visual dorsal/magnocelular. [RAMAT et al., 2007]

Embora ocorra mudanças no balanço sináptico dos circuitos neuronais de estímulos sacádicos, a desinibição do NF do cerebelo, ou o dano às projeções aferentes para o NF, é o mecanismo patofisiológico mais plausível da opsoclonia, suportado por achados na RMI de cérebro. [WONG, A. 2007]

Neurônios de disparo sacádico na FRPP e no núcleo intersticial rostral de Cajal (NIRC, “rostral interstitial nucleus of Cajal”) são responsáveis por gerar o comando pré-motor imediato para as sacadas oculares. Células de omipausa na rafe do núcleo pontino interpositus (“pontine nucleus raphe interpositus”) normalmente inibem esses neurônios de disparo sacádico, prevenindo as sacadas indesejadas.

A hipótese mais plausível propõe que a desinibição (não inativação) do NF no cerebelo causa a opsoclonia. O mal funcionamento das células de Purkinje no ventre dorsal de suas projeções inibitórias para o NF pode causar opsoclonia pela desinibição do NF. Exame histopatológico de paciente com opsoclonia revelou dano as projeções aferentes para o NF. Um estudo evidenciou que a potenciação de longo-termo de corrente lenta inibitória pós-sináptica, mas não corrente excitatória pós-sináptica, é abolida em ratos sem Nova-2, uma proteína neuronal-específica ligante de ácido ribonucleico (RNA) que é um alvo autoimune em pacientes com SOMA-N. A Nova-2 normalmente contribui nas transmissões sinápticas inibitórias ou plasticidade sináptica, ou ambas. Nova-2 defeituosa pode ser responsável pelo controle inibitório reduzido (subentende-se desinibição) dos movimentos vistos na SOMA.

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) identificou a área de disfunção do vermis cerebelar em 2 pacientes com

opsoclonia, na área onde as células de Purkinje normalmente exercem controle inibitório sobre o NF. Um estudo que utilizou RMIf demonstrou ativação bilateral (desinibição) do NF em 2 pacientes com opsoclonia. Esse padrão de ativação cerebelar não é observado em controles saudáveis durante sacadas de alta frequência. [PRANZATELLI et al., 2016]

A patogênese de SOMA-N é desconhecida, embora haja crescente quantidade de evidências de que seja imune-mediada, podendo ser causada pela expressão ectópica de antígenos normalmente confinados exclusivamente no SNC. Acredita-se que um tumor fora do sistema nervoso expressa proteínas neuronais que o sistema imune reconhece como não-próprias, os então chamados “antígenos onconeurais”. Células tumorais apoptóticas são fagocitadas por células dendríticas que migram para os linfonodos, onde ativam células CD4+, CD8+ e células B antígeno-específicas.

As células B amadurecem convertendo-se em células plasmáticas que produzem anticorpos contra os antígenos expressados e liberados pelas células tumorais. Os anticorpos, ou as células T CD8+ citotóxicas, ou ambos, retardam o crescimento do tumor, mas também causam reação-cruzada com porções do sistema nervoso fora da barreira hemato encefálica. Em alguns casos, células de plasma e células T citotóxicas cruzam a barreira hemato encefálica, e assim atacam neurônios expressando o antígeno que compartilham com o tumor. Esses antígenos onconeurais estão presentes no tumor em todos os pacientes com SPNN anticorpo-positiva, e em muitos pacientes sem tal desordem. [BRAIK et al., 2010]

Uma gama de autoanticorpos envolvidos na SOMA-N foram identificados e bem descritos na literatura, como autoanticorpos neurais IgG ANNA-1, também conhecido como Anti-Hu; ANNA-2, também conhecido como anti-Ri; e ANNA-3; Anticorpo anti-amfifisina (“amphiphysin antibody”); Anticorpo citoplasmático de células de Purkinje (“Purkinje cell cytoplasmatic antibody” (PCA) tipo 1 (PCA-1) - também conhecido como anti-Yo - e anticorpo citoplasmático de células de Purkinje tipo 2 (PCA-2); Anticorpos Tr; Anticorpo mediador de proteínas resposta-Colapsina 5 IgG (“collapsin-response mediator-protein-5 IgG”, CRMP-5); Anticorpo nuclear antigliá/neuronal tipo 1 (AGNA-1); Anticorpo de receptor N-methyl-D-aspartato (NMDA); Anticorpo do receptor gama-ácido aminobutírico B (GABA-B); e Anticorpo do receptor alfa-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazole-

propionato (AMPA). [SIMISTER et al., 2011; PRANZATELLI et al., 2017; BHANDARI et al., 2012]

Mesmo quando a causa é para-neoplásica, anticorpos onconeurais são encontrados em apenas 11% dos casos. O anticorpo para-neoplásico mais comumente encontrado é o ANNA-2 (Anti-Ri), tendo sido detectado em 70% dos pacientes com câncer de mama. Outros que estão envolvidos mais frequentemente e podem estar presentes são o anti-Yo (PCA-1), anti-Hu (ANNA-1), anti-Ma1, anti-Ma2, anti-fifisina, anti-CRMP-5/anti-CV2, anti-Zic2, e anti-neurofilamentos. Porém relatos de pacientes com SOMA e encefalite cerebelar ou encefalite de tronco cerebral associados com anti-Hu, anti-Yo e anti-Ma2 são raros. Novos autoanticorpos foram descobertos recentemente, como antineuroleucina em duas garotas com SOMA pós-estreptocócica, e anticorpos antigliadina IgA, antiendomísio e anti-CV2 em criança com doença celíaca. [STORSTEIN et al., 2007; SENA et al., 2020]

Anticorpos de superfície neuronal, principalmente anticorpos de receptor de glicina, foram identificados também em 11% dos pacientes, a maioria dos quais tinha SOMA para-neoplásica com câncer de pulmão. Devido à frequente reversibilidade dos sintomas, especialmente após imunoterapia, e à escassez de achados histopatológicos, acredita-se que os anticorpos causem disfunção neuronal transitória, ao invés de degeneração neuronal permanente. [MARKAKIS et al., 2008]

Em 2005, Blaes *et al.* [59] detectaram autoanticorpos ligando-se a superfície celular de neurônios granulares cerebelares. Em outro estudo, Bataller *et al.* [8] encontraram 2 grupos de autoantígenos. Um grupo é composto por proteínas da densidade pós-sináptica (PDPS), um complexo de proteínas associadas ao receptor NMDA, que incluem proteínas de membrana (como receptores, canais iônicos, e moléculas de adesão) ligadas a uma rede intracelular de proteínas “scaffold”, sinalizadoras e cito-esqueléticas. O outro grupo composto por proteínas com expressão ou função restritas a neurônios, incluindo proteínas RNA ou DNA-ligantes e proteínas “zinc-finger”. [BLAES et al., 2005; BATALLER et al., 2003]

Visto que a maioria dos pacientes são soronegativos para todos os anticorpos antineuronais conhecidos, e devido à ausência de associações definitivas entre vários autoanticorpos e anormalidades neurológicas, sugere-se

que um mecanismo imune celular possa ter papel na patogênese da SOMA. Entretanto, esses anticorpos intracelulares para-neoplásicos, incluindo anticorpos anti-Ri e anti-Hu, e anticorpos contra receptor de NMDA de superfície celular, raramente foram identificados em pacientes com SOMA, apesar de avaliações sorológicas extensivas. Desta forma, atualmente, embora úteis em casos selecionados, nenhum desses autoanticorpos aparenta ser sensível para a maioria dos pacientes com SOMA. [SIMARD et al., 2020]

Outras peças de evidência para um processo autoimune incluem a presença do fator ativador de célula-B (“B-cell activating fator”, BAFF), que é molécula chave envolvida na sobrevivência de células B no sangue e LCR, e citocinas relacionadas a célula-B aumentadas no sangue e linfócitos infiltrando os tumores. A elevada relação de BAFF-sélica/BAFF-LCR em pacientes com SOMA, comparada com aqueles controles neurológicos não-inflamatórios, em conjunto com relação de albumina no LCR/albumina sérica normal (sugerindo função intacta da barreira hematoencefálica), sugere que o fator ativador de células B possa ser sintetizado de forma intra-tecal em pacientes com SOMA. Também há correlação positiva entre níveis de BAFF no LCR e a presença de anticorpos neuronais granulares anti-cerebelares. [PRANZATELLI et al., 2004]

Assume-se que, na maioria dos pacientes com diagnóstico de SOMA idiopática, há causa subjacente autoimune para-infecciosa, baseado na característica dos sintomas serem autolimitados, do relato frequente nesses casos de pródromos virais, dos achados na análise do LCR, ausência de neoplasias ou anticorpos para-neoplásicos, e presença de resposta positiva à imunoterapia. [WONG, A. 2007]

A COVID-19 é uma desordem infecciosa com importante componente inflamatório sistêmico. É considerada ser uma desordem neuro-inflamatória em sua natureza. Foi visto que a SOMA pode ocorrer em qualquer grau de gravidade do acometimento da COVID-19, e em variáveis intervalos de tempo após início da desordem respiratória, inclusive meses após. Nesse contexto, parece que a SOMA merece ser vista como uma síndrome para-infecciosa imune independente, com possível relação com a COVID-19 como infecção gatilho inicial. [YACHOU et al., 2020]

Provavelmente a síndrome é independente de encefalopatia ou efeito direto da infecção. O dramático efeito de melhora com imunoterapia confirma o

mecanismo imune-mediado para essa síndrome mioclônica. [EMAMIKHAH et al., 2021] Embora encefalites no contexto de infecção por SARS-CoV-2 possa ocorrer via citocinas imune-mediadas e liberação de quimiocinas desencadeadas por invasão viral direta do SNC, outras complicações neurológicas do SARS-CoV-2, incluindo encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Miller-Fisher e síndrome de Guillain-Barré (SGB), são provavelmente para-infecciosas. Isso quer dizer que nesses casos, presume-se que reatividade-cruzada autoimune seja o mecanismo fisiopatológico, como em outras infecções virais com similares manifestações para-infecciosas. [YAMAMOTO et al., 2020]

#### 4.3 CLÍNICA E DIAGNÓSTICO:

O termo “Síndrome Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia” (SOMA) se refere a um conjunto de sinais e sintomas, sendo caracterizada por opsoclonia contínua, que é acompanhada por ataxia, mioclonia, encefalopatia e/ou distúrbios comportamentais e/ou do sono. O curso da doença é normalmente agudo ou subagudo, com rápida progressão dos sintomas, levando a desabilidade substancial em período de dias a semanas. A SOMA manifesta-se classicamente por opsoclonia e mioclonia, apenas. [GORMAN, M. 2010]

A opsoclonia consiste em sacadas (movimentos oculares) conjugadas, espontâneas, multidirecionais, arrítmicas e sem intervalo inter-sacádico, com componentes horizontais, verticais e torcionais. Sua amplitude e frequência são variáveis, com amplitude variando de 18° a 58° e frequência de 10-15 Hz. Em suma, são movimentos oculares completamente caóticos, que além de ocorrerem de forma espontânea podem ser desencadeados pelo acompanhamento suave, fixação, e convergência, e mantêm-se presente durante o sono e fechamento palpebral. Pode-se dizer que a opsoclonia é a manifestação ocular da mioclonia. A opsoclonia difere do nistagmo pois a fase que retira o olho de um alvo é sempre uma sacada, e não um movimento ocular lento, e difere também do flutter ocular, que são movimentos oculares vai-e-volta, mas limitados a apenas o plano horizontal, enquanto a opsoclonia é multidirecional. [WONG, A. 2007]

As mioclonias são movimentos musculares breves, tipicamente ação-induzidos (induzidos por movimento ou postura), difusos ou focais, involuntários, arrítmicos, similares à “choques elétricos”, causadas por contrações ou inibições musculares. As mioclonias envolvem predominantemente os membros (superiores e inferiores), tronco e musculatura craniocervical. A mioclonia é caracterizada como positiva quando gerada por contrações musculares, e negativa quando gerada por inibições (ex. asterixis).

A mioclonia possui diversas classificações de diferentes aspectos. A mais comumente usada foca-se no local de geração das mioclonias, podendo ser classificadas como cortical, cortical-subcortical, subcortical/não-segmentar, segmentar e periférica. A classificação etiológica, por outro lado, envolve mioclonia fisiológica (ex. contrações durante o sono ou transição do sono, ansiedade-induzidas, exercício-induzidas e soluços), onde o indivíduo acometido é hígido e não há desabilidade; mioclonia essencial (ex. forma esporádica/idiopática, mioclonia palatal, forma hereditária), havendo algum grau de desabilidade associado, com progressão lenta ou ausente e cognição normal; mioclonia epiléptica (ex. convulsão mioclônica, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclônica juvenil), onde convulsões dominam o quadro clínico, podendo ocorrer como um dos fatores de uma convulsão, sua única manifestação ou uma de múltiplos tipos de convulsão dentro de uma síndrome epiléptica; e mioclonia sintomática/secundária - tipo mais comum de mioclonia – que ocorrem como sintoma secundário de desordens neurológicas ou não neurológicas.

No contexto da SOMA, a mioclonia é classificada etiolologicamente como sintomática, sendo um efeito secundário da desordem neurológica vigente. Os pacientes acometidos usualmente descrevem a mioclonia como tremores ou espasmos, e trazem importantes alterações a autonomia dos pacientes acometidos. [EMAMIKHAH et al., 2021]

A opsoclonia e a mioclonia podem estar acompanhadas ou não de ataxia de membros, tronco, e ataxia cerebelar, além de encefalopatia e distúrbios comportamentais (irritabilidade, labilidade emocional, depressão) e/ou do sono, e prejuízo cognitivo. Os pacientes também podem queixar-se de oscilopsia (sensação de movimento do mundo visual), vertigem, dificuldades de equilíbrio,

náuseas e vômitos, anormalidades visuais (visão turva, diplopia), tremores e disfasia (causada pelas mioclonias). [DESAI et al., 2012]

Outros sintomas incluem disfagia (resultante das mioclonias, ou náuseas e vômitos), fadiga, cefaleia e quedas. A SOMA ocorre de forma isolada na maioria dos pacientes, mas pode estar acompanhada de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos coexistentes, como encefalopatias, paralisias de nervos cranianos, síndrome miastênica de Lambert-Eaton e distúrbios epilépticos. Sinais de acometimento de tronco cerebral e sinais cerebelares também podem estar presentes. [OH, S-Y et al., 2019]

A encefalopatia acompanha sinais oculares e motores em 30-60% dos pacientes com SOMA-N, e é menos frequente em casos de SOMA não-para-neoplásica (10%). Além da maior frequência de encefalopatia nos casos de SOMA-N, há maior tendência de os pacientes acometidos apresentarem idades mais avançadas, curso clínico mais severo e pior prognóstico. Deve-se lembrar que, embora a opsoclonia e a mioclonia serem os sinais mais distintivos, eles podem estar ausentes. [HERMAN et al., 2009]

Em um estudo foi visto que cerca de 20% dos pacientes com SOMA tinham apresentações atípicas, com início atrasado da opsoclonia e importante assimetria da ataxia, o que pode levar a um diagnóstico errôneo de ataxia cerebelar ou convulsões epilépticas. Em alguns casos, os pacientes podem relatar pródromo gripal antes do início dos sintomas neurológicos. Muitos casos idiopáticos com etiologia presumidamente para-infecciosa manifestam fase sintomática de curta duração (4-6 semanas), e em sua maioria respondem a imunoterapia. [PANG et al., 2010]

Outras apresentações mioclônicas que merecem ser reconhecidas como potencialmente para-neoplásicas incluem opsoclonia de forma isolada, encefalomielite progressiva com rigidez, mioclonia sem opsoclonia, e mioclonia isolada generalizada de pequena-amplitude de membros e tronco. Esse último grupo apresenta apenas mioclonia, mas sem opsoclonia, e dessa forma podem ser diagnosticados como tremor essencial, e frequentemente possuem distúrbio para-neoplásico que deixa de ser diagnosticado. [DALMAU et al., 2008]

A SPN pode ser a apresentação clínica inicial de CCR em um número significativo de pacientes. Sintomas constitucionais como febre, anemia, perda



ponderal e fadiga podem ser os primeiros sintomas de CCR em até um-terço dos casos. A febre é encontrada em 20-30% e é a única queixa em aproximadamente 2% dos pacientes. A anemia é observada em cerca de 20% dos pacientes com CCR. Pobre status nutricional e a presença de doença crônica são as duas principais razões para a anemia que, entretanto, também foi relacionada a produção tumoral de proteínas ferro-ligantes, como ferritina e lactoferrina. [SACCO et al., 2009]

A presença de caquexia (definida como hipoalbuminemia, perda de peso importante, anorexia e/ou mal-estar) prediz pior prognóstico. A hipertensão e produção inapropriada de renina é relatada em 14-35% dos pacientes com CCR e SPN. O CCR é a principal causa de produção ectópica de eritropoetina (EPO), que pode ocorrer em até 66% dos casos de CCR, o que leva a Policitemia. Nos pacientes com doença órgão-confinada, os níveis de EPO caem para o basal após nefrectomia. [SACCO et al., 2009]

A presença de tumor renal deve sempre ser levada em consideração quando SOMA é observada, mesmo em adultos jovens. Isso é essencial pois a detecção precoce de tal tumor permite a remoção da massa em fase bem inicial, com melhor prognóstico. [DE LUCA et al., 2002]

As manifestações neurológicas da COVID-19 podem ser divididas em autorreferidas (cefaleia, anosmia e ageusia, história de síncope), e sinais ou diagnósticos neurológicos capturados por avaliação clínica (encefalopatia aguda, acidente vascular encefálico (AVE), coma, convulsão e/ou estado epiléptico, disautonomia, meningite e/ou encefalite, mielopatia, plegia e/ou paralisia, afasia, anormalidades de movimento, anormalidades de tônus, reflexos de tronco cerebral anormais, e anormalidades sensoriais). [MAO et al., 2020]

Um terço dos pacientes apresentam sintomas gripais antes do surgimento de movimentos anormais. Desordens cerebrovasculares (acidente vascular encefálico isquêmico, hemorragia intracerebral, vasculites cerebrais), estado mental alterado (devido a encefalites, encefalopatias, convulsões), envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) (síndrome de Guillain-Barré, miosites, etc.) e envolvimento neuropsiquiátrico (depressão, mudança de personalidade, catatonia, mania e psicose) têm sido as principais manifestações neurológicas da COVID-19. As síndromes autoimunes para-infecciosas podem ocorrer tanto

na fase infecciosa aguda, quanto na fase de remissão e cura. [HELMS et al., 2020]

Múltiplas características imutáveis, como idade, sexo, etnia e desordens neurológicas preexistentes, foram associadas com risco aumentado de desenvolver sinal ou síndrome neurológica clinicamente capturados, com a COVID-19. Idade avançada, sexo masculino, raça branca, índice de massa corporal elevado e desordem neurológica preexistente foram associados com maior mortalidade. A encefalopatia aguda na COVID-19 foi mais prevalente em pacientes mais idosos com comorbidades, com maiores necessidades de cuidado intensivo e pior mortalidade em 30 dias. [CHOU et al., 2021]

O atraso no diagnóstico de SOMA pode ser problemático, visto que pacientes adultos com atraso diagnóstico maior que dois meses possuem pior prognóstico neurológico, neurofisiológico e comportamental. Em estudos prévios, a média de tempo de atraso no diagnóstico da desordem era de onze semanas desde o início dos sintomas. Dessa forma, *Oh et al.* [2] propuseram critérios diagnósticos clínicos para a SOMA; o diagnóstico clínico pode ser feito quando pelo menos três dos quatro seguintes fatores estão presentes: opsoclonia, mioclonias e/ou ataxia, mudanças comportamentais e/ou distúrbios do sono, e presença de condições tumorais e/ou anticorpos antineuronais. [OH, S-Y et al., 2019]

A exclusão de outras desordens que possam causar sintomas neurológicos similares faz parte da avaliação diagnóstica. Avaliação infecciosa e neoplásica sempre devem ser feitas. A avaliação para-neoplásica deve ser abrangente e minuciosa, pois os riscos de deixar alguma malignidade oculta passar despercebida são altos. A avaliação inclui exames de imagem cerebral, como ressonância magnética (RMI) de crânio com gadolínio (usualmente é normal, mas ocasionalmente pode demonstrar hiper intensidade na porção dorsal da ponte ou mesencéfalo em janela T2), exames de imagem de outros sítios onde possa haver neoplasias, como tomografia computadorizada (TC) de alta resolução de tórax e de abdômen, exames laboratoriais e revisão de medicações para excluir encefalopatia tóxico-metabólica (particularmente estado de hiperglicemia/coma hiperosmolar), doenças hepáticas e intoxicações. Quando os exames de imagem da investigação inicial em adultos forem negativos, a realização de PET-CT deve ser considerada. [OH, S-Y et al., 2019]

Em crianças deve-se pesquisar extensamente por neuroblastoma oculto. A investigação deve incluir avaliação por imagem com RMI de crânio, pescoço, tórax, abdômen e pelve, e mensuração de catecolaminas urinárias, incluindo ácido vanilil mandélico (VMA), ácido homovanílico (VHA). Caso resultados de RMI forem negativos, deve-se proceder com cintilografia de corpo inteiro com metaiodobenzilguanidina (MIBG). Quando negativos, a avaliação deve ser repetida após período de meses determinado a critério médico, sendo geralmente realizada novamente em 6 meses a um ano. [PRANZATELLI et al., 2017]

Na SOMA-N em adultos, embora as neoplasias mais comumente associadas sejam adenocarcinoma de mama e CPPC, outras associações oncológicas que merecem exclusão incluem melanoma e neoplasias dos sistemas ginecológico, urológico, hematológico e gastrointestinal. É razoável que as amostras de sangue sejam submetidas a testagem para biomarcadores para-neoplásicos, embora a maioria dos pacientes com SOMA-N não testarão positivos.

A diversidade de autoanticorpos para-neoplásicos relatados, incluindo aqueles com especificidade para antígenos nucleares neuronais, canais de cálcio neuronais, e receptores NMDA, serve para enfatizar a importância de avaliação sérica para-neoplásica extensiva (ao invés de síndrome específica). Pacientes com anticorpo contra receptor de NMDA podem apresentar sintomas neuropsiquiátricos seguidos por encefalopatia. [KLAAS et al., 2012]

A amostra sérica sujeita a pesquisa de biomarcadores para-neoplásicos deve ser avaliada por critério de imunofluorescência padronizado, que engloba um painel abrangente de anticorpos e autoanticorpos possivelmente envolvidos na fisiopatologia da afecção. O LCR pode ser coletado através de punção lombar se houver suspeita de infecção aguda do SNC, e submetido a análise, que pode evidenciar elevação de proteínas (>45 mg/dL), elevação de leucócitos/pleocitose linfocítica (>5/uL), elevação do índice de IgG (>0,85) e presença de bandas oligoclonais (>3). A testagem sorológica para infecção pelo HIV deve ser realizada se fatores de risco presentes, visto que a SOMA pode ocorrer como manifestação inicial da infecção pelo HIV, durante a soro-conversão, ou durante a reconstituição imune no início da TARV. O mecanismo nesses casos é

provavelmente autoimune, e a resposta à terapia com corticosteroide é positiva. [GUEDES et al., 2018]

#### 4.4 TRATAMENTO:

O tratamento específico dependerá da etiologia da SOMA. Adultos podem ser menos propensos a boa resposta com a imunoterapia quando comparados com crianças. É válido ressaltar que aparentemente o quanto antes a partir do início do quadro a imunoterapia for iniciada, melhor será o prognóstico neurológico do paciente. A pesquisa por câncer subjacente e a definição da presença ou não de síndrome para-neoplásica é um dos primeiros passos na investigação e manejo dos pacientes com SOMA. [DEVINE et al., 2021]

De fato, a SOMA e outras síndromes para-neoplásicas antedatam o diagnóstico de câncer em boa parte das vezes, quando a neoplasia não é detectada previamente ou inicialmente. Autoanticorpos séricos contra tecidos neuronais foram identificados, [STORSTEIN et al., 2007; BATALLER et al., 2003] mas a evidência mais convincente para uma natureza autoimune da desordem é a sua resposta clínica a corticosteroides, imunoglobulina intravenosa (IGIV), [MIZIA-MALARZ et al., 2020] Rituximabe [TOYOSHIMA et al., 2016] ou outras terapias imunossupressoras, como Ciclofosfamida e ACTH. [GORMAN, M. 2010]

Em contraste com a SOMA-pediátrica associada a neuroblastoma, não foi demonstrada clara vantagem de imunoterapia em adultos com SOMA-N. Em adultos com SOMA-I, corticosteroides ou IGIV parecem acelerar a recuperação. A melhora dos sintomas seguido da administração de corticosteroides, Ciclofosfamida, Azatioprina, IGIV, plasmaferese, ou filtração de plasma com coluna de proteína A, foram descritos em relatos de casos.

Em crianças, corticosteroides, IGIV e ACTH são os agentes imunomoduladores mais comuns usados para tratar a SOMA, como formas isoladas, combinadas, ou adjuvantes ao tratamento da patologia de base. As posologias descritas são Prednisona (2mg/Kg/dia) e IGIV mensal (2g/Kg na indução, seguido por manutenção mensal de 1g/Kg). Se ocorrer melhora dos sintomas, a Prednisona é lentamente retirada, iniciando em 2-3 meses após sua instituição, estendendo-se por um período de 9-12 meses. Se relapso ou

exacerbação ocorrer (não devido a recorrência do neuroblastoma), a dosagem de prednisona, e as vezes IGIV, são aumentadas. [PRANZATELLI et al., 2017]

Para sintomas que permanecem difíceis de controlar apesar da terapia descrita acima, uma dose baixa de Ciclofosfamida (1-5mg/Kg) é frequentemente adicionada. O ACTH pode ser usado em um protocolo de duração de 40 semanas, em dose inicial de 75 UI/m<sup>2</sup> administrado via intramuscular (IM), 2 vezes por dia, por 1 semana; após, 1 vez ao dia, diariamente por 1 semana; após, a cada 2 dias, ou seja, em dias alternados (dia-sim, dia-não) por 2 semanas; e após, redução para 40 UI/m<sup>2</sup> por 2 meses, quando a taxa de redução desacelera para 5 UI/m<sup>2</sup> a cada mês até que a dose final de 5 UI/m<sup>2</sup> seja alcançada. Se ocorrer relapso, a redução é pausada, e a dose prévia que controlava sintomas é reinstituída. Atualmente, a combinação de corticosteroides ou ACTH e IGIV tem sido reportada cada vez mais como opção de tratamento padrão para a SOMA. [BATALLER et el., 2001]

Quando a causa da SOMA é infecciosa/para-infecciosa, a terapia com corticosteroides e/ou IGIV isolados, ou em combinação com terapia antimicrobiana quando apropriado, são descritos como tratamentos de sucesso. Inicialmente opta-se por monoterapia com corticosteroide ou IGIV. O curso inicial da imunoterapia pode ser realizado na forma de pulsoterapia com Metilprednisolona intravenosa ou IGIV, administrados diariamente por três a cinco dias, seguida de tratamentos semanais por seis semanas. [GORMAN, M. 2010]

Em pacientes cuja condição seja refratária a monoterapia com corticosteroides ou IGIV, métodos de tratamento combinados podem ser utilizados, como a combinação de métodos de imunoterapia (corticoides e IGIV), a combinação de corticosteroides e plasmaferese, e a tripla combinação de corticosteroides, plasmaferese e IGIV. Aproximadamente 80% dos pacientes que recebem imunoterapias alcançaram remissão ou melhora, independentemente da causa. A média de duração do tratamento com imunoterapia é de duas semanas. [GORMAN, M. 2010]

Em alguns casos em que não houver resposta à imunoterapia, pode-se utilizar a plasmaferese e uso de altas doses de Clonazepam (8 a 12 mg/dia). Antes de considerar tratamento prolongado, deve-se observar a presença ou não de sinais de relapso uma vez que a terapia inicial seja completada. O tempo de

tratamento pode ser estendido se houver relapso precoce após retirada gradual da imunoterapia, utilizando outros agentes como micofenolato mofetil ou azatioprina. O uso de Rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, que reduz a quantidade de células B circulantes, parece eficaz como terapia adjuvante, devido a observação de melhora do quadro clínico correlacionando-se à redução de células B no LCR. [PRANZATELLI et al., 2005] O Rituximabe (375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea, administrado IV, semanalmente por 4 semanas consecutivas) foi demonstrado ser eficaz e seguro como terapia adjuvante. [PRANZATELLI et al., 2006]

Um recente ensaio clínico revelou que pacientes tratados com IGIV (1 g/kg por 12 ciclos) em adição a Prednisolona (2 mg/kg por dia) demonstraram maior taxa de resposta (81% de 26 pacientes) que aqueles não tratados com IGIV (41% de 27, p=0.0029). [DE GRANDIS et al., 2009] Também há relatos de respostas positivas à combinação de pulsos de Dexametasona em conjunto com Ciclofosfamida [WILKEN et al., 2008] e com uma combinação de ACTH, IGIV e Rituximabe em pacientes com SOMA moderadamente severa. [DE ALARCON et al., 2018]

A adição de IGIV a Prednisona e quimioterapia risco-adaptada melhorou a resolução da SOMA, e esse regime deve ser considerado em casos severos. Corticosteroides não são tão efetivos em reverter a SOMA-adulta, como a reversão na SOMA-pediátrica. [PRANZATELLI et al., 2001]

Nos casos em que há identificação de câncer subjacente, tratamentos específicos para a neoplasia (cirurgia, quimioterapia e radioterapia) são efetivos de forma isolada ou combinada com outras terapias. Os benefícios da quimioterapia no tratamento da SOMA-N advêm tanto da eliminação do câncer subjacente, quanto do efeito imunossupressor dessas drogas. A maioria das SPN associadas com CCR entram em remissão após ressecção do CCR primário ou tratamento de suas metástases. [DE LUCA et al., 2002]

Medicações sintomáticas podem ser usadas durante o tratamento, como Clonazepam (0.5 – 2.0 mg VO 3x/dia), Gabapentina, Ácido valpróico, Baclofeno e Levotiracetam. Medicações psicotrópicas podem ser necessárias em casos selecionados que tenham severos distúrbios comportamentais ou do sono. A Trazodona (3.0 +- 0.4 mg/kg/dia) é efetiva em melhorar o sono e reduzir ataques de raiva, e é bem tolerada inclusive em pré-escolares. [OH, S-Y et al., 2019]

#### 4.5 PROGNÓSTICO:

O prognóstico é melhor para aqueles pacientes sem câncer subjacente e para aqueles cujo tumor é prontamente diagnosticado e tratado, em comparação com tumores não tratados. Adultos mais idosos aparentam ser mais propensos a ter relapsos dos sintomas e manterem ataxia de marcha residual. O prognóstico de sobrevivência de pacientes com neuroblastoma e SOMA é melhor que dos pacientes com neuroblastoma sem SOMA. [BATALLER et al., 2001]

Em crianças, o curso da SOMA é caracterizado por múltiplos relapsos, comumente necessitando tratamento prolongado, e causando sequelas significativas no desenvolvimento (déficits motores, fala e linguagem). Apenas uma minoria das crianças apresenta curso monofásico e um prognóstico mais benigno. Em crianças com neuroblastoma e opsoclonia, a opsoclonia usualmente resolve-se eventualmente com ou sem tratamento. Opsoclonia residual pode reaparecer após aparente completa resolução quando a medicação é reduzida, ou durante doenças intercorrentes. Sintomas psiquiátricos, como comportamento agressivo e disruptivo, impulsividade, desregulação afetiva, irritabilidade, prejuízo cognitivo, atenção pobre, e distúrbios do sono podem persistir. [DE GRANDIS et al., 2009]

Em adultos, o curso clínico da SOMA idiopática é monofásico com boa recuperação na maioria dos pacientes. Em pacientes idosos, relapsos podem ocorrer e ataxia residual tende a persistir. A imunoterapia (corticosteroides ou IGIV) aparenta acelerar a recuperação. Em contraste, a SOMA para-neoplásica tem um curso mais severo, apesar da imunoterapia, e a taxa de mortalidade é alta em pacientes cujos tumores não são tratados. A maioria dos pacientes que recebem tratamento para os tumores subjacentes apresentam recuperação neurológica completa ou parcial. [GORMAN, M. 2010]

Existe correlação entre o prognóstico e a intensidade da terapia, consistente com a hipótese que a imunossupressão intensiva pode estar associada com melhor prognóstico neurológico em longo prazo. A falta de

definição padronizada de relapsos e estudos longitudinais na SOMA adulta não permite uma estimativa precisa, mas estudos disponíveis em crianças com SOMA sugere que aproximadamente 75% dos pacientes terão relapsos com a redução gradual do tratamento. Devido a ocorrência de relapsos parecer piorar o resultado em longo-prazo, as questões de duração do tratamento e redução das doses deve ser elucidada em estudos futuros. [HAYWARD et al., 2001]

Para desenvolver estratégias preventivas e abordagens otimizadas de tratamento, é importante elucidar os mecanismos que iniciam e mantem as respostas autoimunes na SOMA. Na SOMA-N, a resposta imune é provavelmente iniciada contra os antígenos neuronais expressados pelo tumor, mas os gatilhos imunológicos em outros tipos de SOMA permanecem incertos. Embora a remissão completa da síndrome seja atingida com imunoterapia na maioria dos pacientes, a identificação dos exatos mecanismos imunes envolvidos é necessária, o que deveria levar a resultados mais favoráveis e melhor compreensão de como mecanismos imunes afetam a função neural. [OH, S-Y et al., 2019]

## **5) DISCUSSÃO/CONCLUSÃO:**

A Síndrome Opsoclonia-Mioclonia-Ataxia é uma afecção extremamente rara, heterogênea, mais comum em pacientes pediátricos que adultos, composta clinicamente de forma isolada, ou em associações, por opsoclonia, mioclonias focais ou difusas, ataxia de tronco e/ou marcha, mudanças comportamentais e/ou do sono e prejuízo cognitivo. As causas são diversas, incluindo etiologias para-neoplásicas, para-infecciosas, tóxico-metabólicas, hemorragia intracraniana e idiopáticas, sendo as para-neoplásicas e para-infecciosas as duas principais.

A compreensão de sua fisiopatologia ainda é escassa, embora seja sabido que envolva mecanismos autoimunes em sua maioria. O diagnóstico da SOMA é clínico, porém frequentemente há necessidade da realização de exames complementares laboratoriais e de imagem a fim de auxiliar no diagnóstico etiológico da síndrome, o que pode alterar o manejo da síndrome.



Na grande maioria dos casos o tratamento irá envolver imunoterapia, por meio do uso de corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e outras imunoterapias.

No presente caso relatado nesse estudo, o diagnóstico etiológico único da SOMA não foi possível ser definido, visto que ambas as patologias que acometiam o paciente, a infecção aguda por SARS-CoV-2 e o carcinoma de células renais, estão descritas na literatura como possíveis causadoras da síndrome, e o tratamento específico para ambas as possíveis desencadeadoras da síndrome fora realizado durante a presente internação hospitalar.

O paciente relatado tinha a clássica apresentação de SOMA, e a história clínica juntamente com o curso da doença e a correlação temporal leva a maior suspeição de etiologia para-infecciosa por SARS-CoV-2, causador da atual pandemia de COVID-19, porém acreditamos que a etiologia para-neoplásica não possa ser descartada, assim como a ocorrência de um possível “sinergismo fisiopatológico” entre as duas patologias vigentes, o qual requer estudos futuros para sua melhor compreensão. Atualmente, 6 meses após ocorrência da síndrome, o paciente permanece assintomático.

## REFERÊNCIAS:

1. Kinsbourne, M. "Myoclonic encephalopathy of infants." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* vol. 25,3 (1962): 271-6. doi:10.1136/jnnp.25.3.271 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610907/>> Acesso em 10 abril. 2021
2. Oh, Sun-Young et al. "Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults." *Journal of neurology* vol. 266,6 (2019): 1541-1548. doi:10.1007/s00415-018-9138-7 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30483882/>> Acesso em 10 abril. 2021
3. Urrea-Mendoza, Enrique et al. "Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome (OMAS) Associated with SARS-CoV-2 Infection: Post-Infectious Neurological Complication with Benign Prognosis." *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)* vol. 11 7. 10 Feb. 2021, doi:10.5334/tohm.580. – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33614199/>> Acesso em 10 abril. 2021
4. De Luca, S et al. "Opsoclonus-myoclonus syndrome as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. a case report and review of the literature." *Urologia internationalis* vol. 68,3 (2002): 206-8. doi:10.1159/000048454 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919472/>> Acesso em 10 abril. 2021
5. Pranzatelli, Michael R et al. "Demographic, Clinical, and Immunologic Features of 389 Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A Cross-sectional Study." *Frontiers in neurology* vol. 8 468. 11 Sep. 2017, doi:10.3389/fneur.2017.00468 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28959231/>> Acesso em 10 abril. 2021
6. Wiegand, Sarah E et al. "Immunotherapy responsive SARS-CoV-2 infection exacerbating opsoclonus myoclonus syndrome." *Multiple sclerosis and related disorders* vol. 50 (2021): 102855. doi:10.1016/j.msard.2021.102855 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677410/>> Acesso em 10 abril. 2021
7. Fernandes, João, and Peter Puhlmann. "Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2." *Journal of neurovirology* vol. 27,3 (2021): 501-503. doi:10.1007/s13365-021-00974-0. – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33788141/>> Acesso em 10 abril. 2021
8. Bataller, Luis et al. "Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome." *Annals of neurology* vol. 53,3 (2003): 347-53.

- doi:10.1002/ana.10462 – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601702/>> Acesso em 10 abril. 2021
9. Krug, Pauline et al. "Opsoclonus-myoclonus in children associated or not with neuroblastoma." *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* vol. 14,5 (2010): 400-9. doi:10.1016/j.ejpn.2009.12.005 – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110181/>> Acesso em 10 abril. 2021
  10. Anderson, N E et al. "Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome." *Medicine* vol. 67,2 (1988): 100-9. doi:10.1097/00005792-198803000-00003 – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3352511/>> Acesso em 10 abril. 2021
  11. Simister, Robert J et al. "Sequential fluctuating paraneoplastic ocular flutter-opsoclonus-myoclonus syndrome and Lambert-Eaton myasthenic syndrome in small-cell lung cancer." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* vol. 82,3 (2011): 344-6. doi:10.1136/jnnp.2009.172684 – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20392978/>> Acesso em 10 abril. 2021
  12. Dalmau, Josep, and Myrna R Rosenfeld. "Paraneoplastic syndromes of the CNS." *The Lancet. Neurology* vol. 7,4 (2008): 327-40. doi:10.1016/S1474-4422(08)70060-7 – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18339348/>> Acesso em 11 abril. 2021
  13. Sacco, Emilio et al. "Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies." *Urologia internationalis* vol. 83,1 (2009): 1-11. doi:10.1159/000224860 – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641351/>> Acesso em 11 abril. 2021
  14. Armangué, Thaís et al. "Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies." *JAMA neurology* vol. 73,4 (2016): 417-24. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4607 – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856612/>> Acesso em 11 abril. 2021
  15. Ko, Melissa W et al. "Neuro-ophthalmologic manifestations of paraneoplastic syndromes." *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* vol. 28,1 (2008): 58-68. doi:10.1097/WNO.0b013e3181677fcc – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18347462/>> Acesso em 11 abril. 2021
  16. Mizia-Malarz, Agnieszka et al. "The Treatment of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Secondary to Neuroblastic Tumours-Single-Centre Experience and Literature Review." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 56,8 412. 14 Aug. 2020, doi:10.3390/medicina56080412 – Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32823831/>> Acesso em 11 abril. 2021

17. Pranzatelli, M R. "The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome." *Clinical neuropharmacology* vol. 19,1 (1996): 1-47. doi:10.1097/00002826-199619010-00001 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8867515/>> Acesso em 11 abril. 2021
18. Jung, K-Y et al. "Opsoclonus-myoclonus syndrome in an adult with malignant melanoma." *Journal of neurology* vol. 253,7 (2006): 942-3. doi:10.1007/s00415-006-0026-1 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16715202/>> Acesso em 11 abril. 2021
19. Maller, Bradley et al. "Ipilimumab/Nivolumab-related Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome Variant in a Patient with Malignant Pleural Mesothelioma." *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)* vol. 41,9 (2018): 411-412. doi:10.1097/CJI.0000000000000228 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742520/>> Acesso em 11 abril. 2021
20. Taib, B.G., Kinshuck, A.J., Milburn-McNulty, P. et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with a nasopharyngeal tumor in an adult: a case report. *J Med Case Reports* 9, 128 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0605-9> - Disponível em: <<https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-015-0605-9>> Acesso em 11 abril. 2021
21. Cuenca Hernández, R et al. "Benign opsoclonus myoclonus syndrome and prostate cancer." "Síndrome opsoclonus mioclonus de evolución benigna y cáncer de próstata." *Neurologia (Barcelona, Spain)* vol. 35,1 (2020): 64-65. doi:10.1016/j.nrl.2017.07.015 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958399/>> Acesso em 11 abril. 2021
22. Scholz, J et al. "Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome in metastatic ovarian carcinoma." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* vol. 57,6 (1994): 763-4. doi:10.1136/jnnp.57.6.763-a – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8006669/>> Acesso em 11 abril. 2021
23. van Toorn, Ronald et al. "Opsoclonus-myoclonus in an HIV-infected child on antiretroviral therapy--possible immune reconstitution inflammatory syndrome." *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* vol. 9,6 (2005): 423-6. doi:10.1016/j.ejpn.2005.06.007 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16269259/>> Acesso em 11 abril. 2021
24. Morita, Akihiko et al. "Opsoclonus-myoclonus syndrome following influenza a infection." *Internal medicine (Tokyo, Japan)* vol. 51,17 (2012): 2429-31. doi:10.2169/internalmedicine.51.7627 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975562/>> Acesso em 12 abril. 2021
25. Nasri, A et al. "Syndrome opsoclonus-myoclonus-ataxie révélant une méningo-encéphalite rubéolique chez un adulte" [Adult-onset opsoclonus-

- myoclonus-ataxia syndrome revealing rubella meningoencephalitis]. *La Revue de médecine interne* vol. 37,12 (2016): 840-843. doi:10.1016/j.revmed.2016.02.012 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27036225/>> Acesso em 12 abril. 2021
26. Sahu, Jitendra Kumar, and Kameshwar Prasad. “The opsoclonus–myoclonus syndrome.” *Practical neurology* vol. 11,3 (2011): 160-6. doi:10.1136/practneurol-2011-000017 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551110/>> Acesso em 12 abril. 2021
27. Nunes, J C et al. “Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in an elderly patient.” *Journal of the neurological sciences* vol. 305,1-2 (2011): 147-8. doi:10.1016/j.jns.2011.03.012 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444093/>> Acesso em 12 abril. 2021
28. Zaganas, I et al. “Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with cytomegalovirus encephalitis.” *Neurology* vol. 68,19 (2007): 1636. doi:10.1212/01.wnl.0000262766.50747.27 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485656/>> Acesso em 13 abril. 2021
29. Lino, Angelina Maria Martins et al. “Adult-onset opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome as a manifestation of brazilian lyme disease-like syndrome: a case report and review of literature.” *Autopsy & case reports* vol. 4,1 29-37. 31 Mar. 2014, doi:10.4322/acr.2014.005 – Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470562/>> Acesso em 13 abril. 2021
30. Jones, Christine E et al. “Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with group a streptococcal infection.” *The Pediatric infectious disease journal* vol. 26,4 (2007): 358-9. doi:10.1097/01.inf.0000258617.23108.ba – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17414405/>> Acesso em 13 abril. 2021
31. Desai, Soaham D et al. “Opsoclonus Myoclonus Syndrome: A Rare Manifestation of Dengue Infection in a Child.” *Journal of pediatric neurosciences* vol. 13,4 (2018): 455-458. doi:10.4103/JPN.JPN\_55\_18 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30937088/>> Acesso em 13 abril. 2021
32. do Rosário, Mateus Santana et al. “Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome associated with chikungunya and dengue virus co-infection.” *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* vol. 75 (2018): 11-14. doi:10.1016/j.ijid.2018.07.019 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076990/>> Acesso em 13 abril. 2021
33. Chan, Jason L et al. “Myoclonus and cerebellar ataxia associated with COVID-19: a case report and systematic review.” *Journal of neurology*, 1–

32. 22 Feb. 2021, doi:10.1007/s00415-021-10458-0 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616739/>> Acesso em 13 abril. 2021
34. Wright, Dominic et al. “Abnormal Saccadic Oscillations Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Encephalopathy and Ataxia.” *Movement disorders clinical practice* vol. 7,8 980-982. 2 Nov. 2020, doi:10.1002/mdc3.13101 – Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604668/>> Acesso em 13 abril. 2021
35. Pistoia, Francesca et al. “Opsoclonus-myoclonus syndrome in patients with locked-in syndrome: a therapeutic porthole with gabapentin.” *Mayo Clinic proceedings* vol. 85,6 (2010): 527-31. doi:10.4065/mcp.2010.0042 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20511483/>> Acesso em 13 abril. 2021
36. Markakis, Ioannis et al. “Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with autoantibodies to glutamic acid decarboxylase.” *Clinical neurology and neurosurgery* vol. 110,6 (2008): 619-21. doi:10.1016/j.clineuro.2008.03.005 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18433986/>> Acesso em 13 abril. 2021
37. Kozirowska-Gawron, Ewa et al. “Opsoclonus-myoclonus syndrome with severe clinical course and beneficial outcome: A case report.” *Medicine* vol. 100,14 (2021): e25261. doi:10.1097/MD.00000000000025261 – Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8036019/>> Acesso em 13 abril. 2021
38. Krasenbrink, I et al. “Increased prevalence of autoimmune disorders and autoantibodies in parents of children with opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS).” *Neuropediatrics* vol. 38,3 (2007): 114-6. doi:10.1055/s-2007-985906 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17985258/>> Acesso em 13 abril. 2021
39. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain : a Journal of Neurology*. 2020 Oct;143(10):3104-3120. DOI: 10.1093/brain/awaa240. – Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/32637987>> Acesso em 14 abril. 2021
40. Helms, Julie et al. “Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection.” *The New England journal of medicine* vol. 382,23 (2020): 2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294339/>> Acesso em 13 abril. 2021
41. Chou, Sherry H-Y et al. “Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium.” *JAMA network*

- open vol. 4,5 e2112131. 3 May. 2021,  
doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.12131 – Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974053/>> Acesso em 13 abril. 2021
42. Emamikhah, Maziar et al. "Opsoclonus-myoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature." *Journal of neurovirology* vol. 27,1 (2021): 26-34. doi:10.1007/s13365-020-00941-1 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492608/>> Acesso em 13 abril. 2021
43. Korfeij, Martina et al. "Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome." *Journal of neuroimmunology* vol. 170,1-2 (2005): 150-7. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.08.018 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16203043/>> Acesso em 14 abril. 2021
44. Pranzatelli, M R et al. "Antibodies to ACTH in opsoclonus-myoclonus." *Neuropediatrics* vol. 24,3 (1993): 131-3. doi:10.1055/s-2008-1071529 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8395029/>> Acesso em 14 abril. 2021
45. Pranzatelli, M R et al. "B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes." *Neurology* vol. 62,9 (2004): 1526-32. doi:10.1212/wnl.62.9.1526 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136676/>> Acesso em 14 abril. 2021
46. Ramat, Stefano et al. "What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements." *Brain : a journal of neurology* vol. 130,Pt 1 (2007): 10-35. doi:10.1093/brain/awl309 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17121745/>> Acesso em 14 abril. 2021
47. Wong, A M et al. "Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates." *Journal of the neurological sciences* vol. 189,1-2 (2001): 71-81. doi:10.1016/s0022-510x(01)00564-0 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11535236/>> Acesso em 14 abril. 2021
48. Hayward, K et al. "Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies." *The Journal of pediatrics* vol. 139,4 (2001): 552-9. doi:10.1067/mpd.2001.118200 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598603/>> Acesso em 15 abril. 2021
49. Wong, Agnes. "An update on opsoclonus." *Current opinion in neurology* vol. 20,1 (2007): 25-31. doi:10.1097/WCO.0b013e3280126b51 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215685/>> Acesso em 15 abril. 2021

50. Blumkin, Lubov et al. "A compound heterozygous missense mutation and a large deletion in the KCTD7 gene presenting as an opsoclonus-myoclonus ataxia-like syndrome." *Journal of neurology* vol. 259,12 (2012): 2590-8. doi:10.1007/s00415-012-6545-z – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22638565/>> Acesso em 15 abril. 2021
51. Klaas, James P et al. "Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome." *Archives of neurology* vol. 69,12 (2012): 1598-607. doi:10.1001/archneurol.2012.1173 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22986354/>> Acesso em 15 abril. 2021
52. Huang, Cindy Shen et al. "Common molecular pathways mediate long-term potentiation of synaptic excitation and slow synaptic inhibition." *Cell* vol. 123,1 (2005): 105-18. doi:10.1016/j.cell.2005.07.033 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213216/>> Acesso em 15 abril. 2021
53. Pranzatelli, Michael R, and Elizabeth D Tate. "Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome." *Brain & development* vol. 38,5 (2016): 439-48. doi:10.1016/j.braindev.2015.11.007 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786246/>> Acesso em 15 abril. 2021
54. Braik, Tareq et al. "Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review." *The American journal of the medical sciences* vol. 340,4 (2010): 301-8. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181d9bb3b – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20460982/>> Acesso em 15 abril. 2021
55. Pranzatelli, Michael R, and Nathan R McGee. "Neuroimmunology of OMS and ANNA-1/anti-Hu paraneoplastic syndromes in a child with neuroblastoma." *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* vol. 5,2 e433. 22 Dec. 2017, doi:10.1212/NXI.0000000000000433 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318181/>> Acesso em 15 abril. 2021
56. Bhandari, Hanul Srinivas. "Presentation of opsoclonus myoclonus ataxia syndrome with glutamic acid decarboxylase antibodies." *BMJ case reports* vol. 2012 bcr2012006339. 8 Aug. 2012, doi:10.1136/bcr-2012-006339 – Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4543362/>> Acesso em 15 abril. 2021
57. Storstein, Anette, and Christian A Vedeler. "Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects." *Advances in clinical chemistry* vol. 44 (2007): 143-85. doi:10.1016/s0065-2423(07)44005-7 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17682342/>> Acesso em 15 abril. 2021



58. Sena, G., Gallo, G., Vescio, G. et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic ophthalmoplegia-ataxia syndrome in a woman with breast cancer: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* **14**, 67 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02410-z> - Disponível em: <<https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-020-02410-z>> Acesso em 16 abril. 2021
59. Blaes, Franz et al. "Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome." *Annals of neurology* vol. 58,2 (2005): 313-7. doi:10.1002/ana.20539 - Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15988749/>> Acesso em 16 abril. 2021
60. Simard C, Vogrig A, Joubert B, et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies. *Neurology(r) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2020 May;7(3). DOI: 10.1212/nxi.0000000000000699. - Disponível em: <<https://europepmc.org/article/pmc/7136048>> Acesso em 16 abril. 2021
61. Yachou, Yassine et al. "Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients." *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* vol. 41,10 (2020): 2657-2669. doi:10.1007/s10072-020-04575-3 - Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725449/>> Acesso em 16 abril. 2021
62. Yamamoto, Vicky et al. "COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications." *Journal of Alzheimer's disease : JAD* vol. 77,2 (2020): 459-504. doi:10.3233/JAD-200831 - Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7592693/>> Acesso em 16 abril. 2021
63. Gorman, Mark P. "Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome." *Current opinion in pediatrics* vol. 22,6 (2010): 745-50. doi:10.1097/MOP.0b013e32833fde3f - Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20871403/>> Acesso em 17 abril. 2021
64. Desai, Jay, and Wendy G Mitchell. "Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome." *Journal of child neurology* vol. 27,11 (2012): 1482-8. doi:10.1177/0883073812450318 - Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22805251/>> Acesso em 17 abril. 2021
65. Herman, Thomas E, and Marilyn J Siegel. "Ataxia without opsoclonus: right lumbar sympathetic trunk neuroblastoma." *Clinical pediatrics* vol. 48,3 (2009): 336-40. doi:10.1177/0009922808330882 - Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208799/>> Acesso em 17 abril. 2021

66. Pang, K Ki et al. "A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom." *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* vol. 14,2 (2010): 156-61. doi:10.1016/j.ejpn.2009.03.002 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19423368/>> Acesso em 17 abril. 2021
67. Mao, Ling et al. "Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China." *JAMA neurology* vol. 77,6 (2020): 683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>> Acesso em 17 abril. 2021
68. Guedes BF, Vieira Filho MAA, Listik C, et al. HIV-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: early infection, immune reconstitution syndrome or secondary to other diseases? Case report and literature review. *Journal of Neurovirology*. 2018 Feb;24(1):123-127. DOI: 10.1007/s13365-017-0603-3. – Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/29243132>> Acesso em 18 abril. 2021
69. Devine, Michelle F et al. "Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management." *Therapeutic advances in neurological disorders* vol. 14 1756286420985323. 1 Feb. 2021, doi:10.1177/1756286420985323 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33796141/>> Acesso em 18 abril. 2021
70. Toyoshima, Daisaku et al. "Rituximab treatment for relapsed opsoclonus-myoclonus syndrome." *Brain & development* vol. 38,3 (2016): 346-9. doi:10.1016/j.braindev.2015.09.002 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26375512/>> Acesso em 18 abril. 2021
71. Pranzatelli, Michael R, and Elizabeth D Tate. "Dexamethasone, Intravenous Immunoglobulin, and Rituximab Combination Immunotherapy for Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome." *Pediatric neurology* vol. 73 (2017): 48-56. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.027 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651977/>> Acesso em 18 abril. 2021
72. Bataller, L et al. "Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus." *Brain : a journal of neurology* vol. 124,Pt 2 (2001): 437-43. doi:10.1093/brain/124.2.437 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157570/>> Acesso em 18 abril. 2021
73. Pranzatelli, Michael R et al. "Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome." *Pediatrics* vol. 115,1 (2005): e115-9. doi:10.1542/peds.2004-0845 – Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15601813/>> Acesso em 18 abril. 2021
74. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*. 2006 Sep;28(9):585-593. DOI:

- 10.1097/01.mph.0000212991.64435.f0. – Disponível em:  
<<https://europepmc.org/article/med/17006265>> Acesso em 18 abril. 2021
75. De Grandis, E et al. “Long-term follow-up of neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome.” *Neuropediatrics* vol. 40,3 (2009): 103-11. doi:10.1055/s-0029-1237723 – Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20020394/>> Acesso em 18 abril. 2021
76. Wilken, B et al. “Chronic relapsing opsoclonus-myoclonus syndrome: combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses.” *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* vol. 12,1 (2008): 51-5. doi:10.1016/j.ejpn.2007.05.005 – Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625938/>> Acesso em 18 abril. 2021
77. Pranzatelli, M R et al. “Controlled pilot study of piracetam for pediatric opsoclonus-myoclonus.” *Clinical neuropharmacology* vol. 24,6 (2001): 352-7. doi:10.1097/00002826-200111000-00007 – Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801811/>> Acesso em 19 abril. 2021

## ANEXOS

### ANEXO A: Termo de Confidencialidade

#### TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

**Título do projeto:** “OPSOCLONUS MIOCLONUS: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA”.

**Pesquisadores responsáveis:**

Professor Orientador Dr. Fábio Pascotto de Oliveira.

Acadêmico do curso de Medicina: João de Freitas Tricate.

**Instituição de origem do pesquisador:** Universidade Franciscana - UFN

**Área de Conhecimento:** Neurologia

**Curso:** Medicina

**Telefones para contato:** 55 3223-6665; 55 9964-8919.

**Local da Coleta de dados:** Hospital De Caridade Dr. Astrogildo De Azevedo – HCAA, localizado na Avenida Presidente Vargas, 2291 – Centro, Santa Maria – RS, 97015-004. Telefone para contato (55) 3220-4444.

O(s) pesquisador(es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

I. Preservar o sigilo e a privacidade dos sujeitos cujas informações

serão estudadas;

- II. Assegurar que as informações serão utilizadas, única e exclusivamente, para a execução do projeto em questão;
- III. Assegurar que os resultados da pesquisa somente serão divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

O(s) Pesquisador(es) declara(m) ter conhecimento de que as informações pertinentes às técnicas do projeto de pesquisa somente podem ser acessados por aqueles que assinaram o Termo de Confidencialidade, excetuando-se os casos em que a quebra de confidencialidade é inerente à atividade ou que a informação e/ou documentação já for de domínio público.

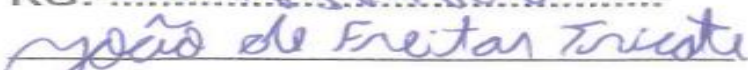
Santa Maria, 16 de julho de 2021



**Assinatura Pesquisador/Orientador**

Nome: FÁBIO PASCOLO DE OLIVEIRA

RG: 2046364606



Assinatura Pesquisador/Orientando

Nome: JOÃO DE FREITAS TRICATEL

RG: 5119015708

**ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, no estudo “**OPSOCLONUS MIOCLONUS: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**”. Este estudo tem como objetivo expandir e difundir o conhecimento sobre estas patologias e entender a relação entre as mesmas. Acreditamos que ela seja importante para ampliar o conhecimento médico quanto a apresentação clínica, evolução e manejo da Síndrome Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia(SOMA), da COVID-19 e de neoplasia renal, assim como suas prováveis associações.

A sua participação no referido estudo será de fornecer e autorizar a utilização de seus dados clínicos e laboratoriais do caso clínico/cirúrgico bem como documentação radiológica que se encontra no prontuário.

Nós, pesquisadores, garantimos a você que sua privacidade será respeitada, ou seja, que seu nome ou qualquer outra informação que possa, de alguma maneira, lhe identificar, **SERÁ MANTIDA EM SIGILO**. Nós também nos responsabilizamos pela guarda e confidencialidade dos dados, assim como de sua não exposição. Ressaltamos que a concordância em participar deste estudo não implicará em qualquer modificação no tratamento/acompanhamento que já está sendo feito pela equipe assistente.

Também informamos que sua participação é livre e voluntária, portanto, você pode se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e sem nenhum tipo de prejuízo.

Os pesquisadores envolvidos neste projeto de pesquisa são: Dr. Fábio Pascotto de Oliveira e João de Freitas Tricate, vinculados a Universidade Franciscana - UFN com os quais você poderá manter contato, pelos telefones, 55 3223-6665 e 55 9964-8919, respectivamente.

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que os seus direitos, como participante de pesquisa, sejam respeitados. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada de forma ética ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Franciscana (UFN), pelo telefone (55) 3220-1200, ramal 1289, pelo e-mail: [cep@ufn.edu.br](mailto:cep@ufn.edu.br), ou pessoalmente, no endereço: Rua dos Andradas, 1614, Conjunto I, prédio 7, sala 601, Santa Maria, RS, de segunda-feira à quarta-feira, das 7h30min às 11h30min, e de segunda-feira à sexta-feira, das 13h30min às 17h30min.

Informo que li e entendi todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE) e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e estou satisfeito com as respostas. Entendo que recebo uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada pelo pesquisador responsável do estudo. Enfim, tendo sido orientado sobre o teor do conteúdo deste termo e compreendido a natureza e o objetivo desta pesquisa, manifesto meu livre consentimento em participar.

| Dados do participante da pesquisa |            |
|-----------------------------------|------------|
| Nome                              | [REDACTED] |
| Telefone                          | [REDACTED] |
| E-mail                            | [REDACTED] |

Santa Maria, 18 de abril de 2021.

RUBRICA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

SIGNADOR



Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador responsável

Página 2 de 2

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador responsável

**ANEXO C:** Ficha avaliativa TFG II

TFG II – FICHA DE AVALIAÇÃO FINAL:

ALUNO: \_\_\_\_\_

| <b>CRITÉRIOS</b>   |   | <b>VALOR</b> | <b>NOTA</b> |
|--|---|--------------|-------------|
| <b>Apresentação Oral:<br/>Didática /<br/>Domínio do tema</b> | Domínio do assunto / Sequência lógica da apresentação / Voz com volume adequado / Fala dirigindo-se a todos / Dicção clara / Recursos audiovisuais adequados / Capacidade de sintetizar / Utilização de terminologia adequada / Capacidade de debater o assunto / Uso do tempo. | Até 3,0      |             |
| <b>Avaliação<br/>Escrita /<br/>Redação do TFG</b>            | Aspecto estrutural do TFG, normatização, documentos necessários.  | Até 1,0      |             |
|  | Domínio das habilidades que envolvem a escrita (linguagem, clareza e objetividade).   | Até 2,0      |             |
| <b>Quanto ao conteúdo<br/>do<br/>TFG</b>                     | Relevância do trabalho (contribuição que o trabalho oferece para a comunidade acadêmica e/ou científica).   | Até 0,5      |             |
|  | Coerência entre a problematização e os procedimentos metodológicos.   | Até 1,5      |             |
|  | Fontes bibliográficas atualizadas (Artigos científicos).  | Até 1,0      |             |
| <b>Espaço para o orientador</b>                              | Interesse do aluno em aprofundar conhecimentos relativos à temática do TFG / Assiduidade e pontualidade / Entrega dos materiais e trabalho final no prazo estipulado.   | Até 1,0      |             |
| <b>Nota Final</b>  |   | 10,0         |             |

- ( ) Sem correções a fazer
- ( ) Com correções a fazer
- ( ) Redigir novo trabalho e submeter novamente à banca

---

ORIENTADOR

PROFESSOR 1

PROFESSOR 2