

Síndrome de Kinsbourne: relato de caso

Kinsbourne syndrome: case report

Danilo Felipe Silva Lopes¹, Diogo Lemos Araújo¹, Karine Corrêa Fonseca², Karla Emília de Sá Rodrigues³, Nonato Mendonça Lott Monteiro²

RESUMO

Introdução: A síndrome de Kinsbourne é uma doença neurológica rara que afeta, em sua maioria, crianças hígdas, na faixa etária de 6 meses a 3 anos, caracterizada por opsoclonia (movimentos oculares rápidos, irregulares, horizontais e verticais), mioclonias que podem afetar tronco, extremidades ou face e ataxia cerebelar. Pode ser considerada uma síndrome paraneoplásica pela associação com neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e mais raramente hepatoblastoma. O tratamento é variado, a depender da etiologia associada, sendo nos casos associados a tumores, a ressecção cirúrgica, a primeira opção. **Relato do caso:** criança de quatro anos e quatro meses com diagnóstico de ganglioneuroblastoma e síndrome de Kinsbourne, submetida à ressecção cirúrgica tumoral e que evoluiu com melhora gradual das manifestações clínicas da síndrome. **Conclusões:** a síndrome de Kinsbourne é uma doença neurológica com grande impacto no desenvolvimento neurocognitivo e que pode ser associada ao desenvolvimento de tumores. O reconhecimento precoce e o tratamento específico podem resultar em maior controle da sintomatologia assim como no diagnóstico precoce de neoplasias.

Palavras-chave: Ataxia; Ganglioneuroblastoma; Mioclonia; Pré-Escolar; Transtorno da Motilidade Ocular.

¹ Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Medicina - Belo Horizonte, MG - Brasil.

² Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Oncologia Pediátrica. Belo Horizonte, MG - Brasil.

³ Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Pediatria. Belo Horizonte, MG - Brasil.

Instituição:

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Medicina. Belo Horizonte, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Danilo Felipe Silva Lopes
E-mail: danilofsl@gmail.com

Recebido em: 23/10/2017.

Aprovado em: 10/01/2019.

ABSTRACT

Introduction: Kinsbourne syndrome is a rare neurological disorder that affects mostly healthy children aged 6 months to 3 years old, characterized by opsoclonus (rapid, irregular, horizontal and vertical eye movements), myoclonus that can affect the trunk, extremities or face, and cerebellar ataxia. It may be considered a paraneoplastic syndrome by association with neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and more rarely hepatoblastoma. The treatment is varied, depending on the associated etiology, and in the cases associated with tumors, surgical resection is the first option. **Case report:** a four years and four months old child diagnosed with ganglioneuroblastoma and Kinsbourne syndrome who underwent tumor surgical resection and who progressed with a gradual improvement of the clinical manifestations of the syndrome. **Conclusions:** Kinsbourne syndrome is a neurological disorder with a major impact on neurocognitive development and may be associated with the development of tumor. Early recognition and specific treatment may result in greater symptom control as well as early diagnosis of neoplasms.

Keywords: Ataxia; Child, Preschool; Ganglioneuroblastoma; Myoclonus; Ocular Motility Disorders.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Kinsbourne, também conhecida como síndrome opsoclônica-mioclônica-ataxica ou síndrome dos olhos e pés dançantes, foi descrita por Marcel Kinsbourne, em 1962. É uma desordem neurológica rara que acomete principalmente crianças hígdas, entre 6 meses e 3 anos de idade, com prevalência de 1/5.000.000 nascimentos. O quadro sindrômico envolve opsoclonia, que é a movimentação rápida, involuntária e multidirecional (horizontal e vertical) dos olhos, mioclonia e ataxia cerebelar. É considerada uma síndrome paraneoplásica, devido a sua associação com neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e, mais raramente, com hepatoblastoma.

O objetivo deste relato de caso foi apresentar a prope-dêutica e o seguimento de um paciente com síndrome de Kinsbourne que posteriormente foi diagnosticado com ganglioneuroblastoma; bem como a evolução clínica favorável após a ressecção tumoral.

QUESTÕES ÉTICAS

A autorização para relato do caso foi obtida após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo responsável legal.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, com 4 anos e 4 meses de idade e histórico de três internações para investigação de quadro de opsoclonia, mioclonia, ataxia e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, sendo diagnosticado com

síndrome de Kinsbourne com 1 ano e 6 meses de vida. Desde então, acompanhado regularmente por neurologista pediátrico.

Foi encaminhado ao ambulatório de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) após realizar exame de rotina com cintilografia de corpo total com MIBG (metaiodo-benzilguanidina) Iodo-131 (I-131), que evidenciou área de hiper captação anormal do radiofármaco na porção posterosuperior do hemitórax esquerdo, compatível com tumor neuroendócrino.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax evidenciou massa sólida, intratorácica, com limites precisos, medindo 3,3 x 3,9 x 1,9cm. A ressonância magnética (RM) de coluna mostrou lesão expansiva paravertebral, à esquerda, ao nível de T1 a T4, sugestiva de acometimento neoplásico primário, com possível acometimento de raiz emergente esquerda de T2, medindo 3,3 x 3,9 x 1,9cm. Foi realizada ressecção tumoral total, com margens livres e o anatomopatológico revelou um ganglioneuroblastoma, em diferenciação, característico de histologia favorável.

Durante o seguimento ambulatorial, o paciente apresentou melhora progressiva da opsoclonia, mioclonia e da ataxia. Acompanhamento mensal foi realizado para avaliar a evolução pós-operatória e sintomática do paciente, além de ajuste da corticoterapia, inicialmente feita com 16mg/dia de prednisolona. Três meses após a ressecção tumoral, e já em uso reduzido de prednisolona (9mg/dia), o paciente apresentava remissão completa da opsoclonia e mioclonia, com melhora da ataxia e hiperatividade, persistindo o atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. O paciente encontra-se

em acompanhamento, há 4 anos da ressecção tumoral, sem evidência de recidiva.

DISCUSSÃO

A síndrome de Kinsbourne é uma síndrome rara, caracterizada pela presença de opsoclonia, que é a oscilação de movimentos oculares, com movimentos rápidos, involuntários, multidirecionais (horizontal e vertical) e imprevisíveis, que persistem durante o sono; mioclonia, com movimentação irregular e espontânea de grupamentos musculares, principalmente de tronco, mas também de face e membros; e ataxia cerebelar. Também pode se manifestar com irritabilidade, graves distúrbios de aprendizado e, em casos mais graves, com retardo mental.

Está frequentemente associada ao neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e, menos frequentemente, com hepatoblastoma.^{1,2} Nos casos em que não está associada à neoplasia pode ter relação com infecções virais de vias aéreas ou do trato gastrointestinal. Eventualmente, manifesta-se após infecções virais neurotróficas, pelos vírus coxsackie B, Epstein-Barr, parvovírus B19, enterovírus e vírus da encefalite de Saint Louis.^{3,4} Há relatos de opsoclonia associada à infecção pelo vírus HIV.⁴

Em 50% dos casos, verifica-se a presença de neuroblastoma subjacente, justificando a necessidade de rastreamento extenso da neoplasia nesses pacientes.⁵ O tumor preferencialmente está localizado no abdome, tórax ou pelve, e costuma ser único, pequeno, localizado e bem diferenciado. É o tumor sólido mais comum a metastatizar para ossos em crianças.⁶

Os sintomas da síndrome de Kinsbourne tendem a se resolver meses a após a ressecção tumoral e o uso de corticoide e hormônio adrenocorticotrófico, podendo persistir indefinidamente.⁵ Nos casos em que o tumor não é identificado, e outras causas da síndrome são descartadas, realiza-se rastreamento periódico com método de imagem. Na maioria dos casos, o aparecimento do anterior precede a detecção do tumor e, por isso, não é verificado nos exames iniciais.

Portanto, na ausência de outras causas para a síndrome de Kinsbourne, torna-se bastante provável a possibilidade de síndrome paraneoplásica, uma vez que ambas estão frequentemente relacionadas, justificando o rastreamento. Não há indicação na literatura sobre até quando realizar este rastreamento, variando conforme a percepção clínica de cada médico.

O rastreamento pode ser feito com diferentes métodos de imagem, como ultrassonografia, RM, TC e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PETSCAN), mensuração de catecolaminas urinárias e seus metabólitos e cintilografia de corpo inteiro com MIBG I-131, sendo este um método bastante sensível (superior a 90%) e específico (95%) para a detecção de neuroblastoma.^{6,7} A TC permite avaliar a origem e a extensão do tumor, além de permitir a identificação de invasão regional, adenopatia e calcificação.

O tratamento do neuroblastoma é definido de acordo com os fatores prognósticos da doença, tais como características histológicas, estágio e biologia molecular, podendo ser baseado em cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou associações destas modalidades terapêuticas. A associação de quimioterapia à ressecção cirúrgica está indicada quando

a doença é avançada ou apresenta características de pior prognóstico.⁸

O tratamento medicamentoso da síndrome de Kinsbourne tem como meta a melhora dos sintomas neurológicos e distúrbios neuropsicológicos (de aprendizado e comportamento), assim como a prevenção do retardo mental.⁴ Em geral, são utilizados corticoide (prednisona ou metilprednisolona) e/ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em doses altas.⁵ O uso crônico de esteroides deve ser evitado, devido aos seus efeitos adversos.

Drogas imunossupressoras, como a azatioprina e o rituximabe, assim como imunoglobulina intravenosa, podem ser úteis em alguns casos.⁵ O rituximabe tem sido usado, apresentando melhora significativa da sintomatologia relacionada à síndrome, além de não apresentar os efeitos colaterais vistos com o uso crônico de esteroides.⁴ Outro arsenal terapêutico é a plasmafereze.³

A fisiopatologia da síndrome opsoclônica-mioclônica-atáxica (OMA) ainda não foi descrita e alguns estudos sugerem sua relação com autoimunidade. Autores relatam que crianças com neuroblastoma associado à OMA apresentam níveis aumentados de anticorpos anti-Hu, o que não é descrito nos casos de neuroblastoma sem associação com a OMA.^{4,9} Também há estudos que apontam a presença de autoanticorpos ligadores de superfície para neurônios cerebelares, não identificados nos indivíduos saudáveis, no entanto, ainda não foi identificado um antígeno específico.⁹

A análise do líquido cefalorraquidiano pode mostrar níveis aumentados de IgG e IgM e/ou bandas oligoclonais,^{4,5,7} além do aumento de neurofilamentos notados pelo método ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), que tende a regredir com o tratamento,^{4,10} o que sugere redução da destruição neuronal. Outra alteração observada no líquido cefalorraquidiano é o aumento de células T $\gamma\delta$ e uma diminuição de células T CD4+, que parecem estar relacionados com a gravidade do acometimento neurológico.¹⁰ Elevação do fator de ativação de células B (BAAF) é descrita em crianças com OMA, assim como a sua correlação com os níveis de autoanticorpos ligadores de superfície identificados no líquido cefalorraquidiano. O BAAF parece reduzir após a imunoterapia com ACTH ou esteroides.⁴

Níveis altos de quimiocinas observados nesses pacientes sugerem predomínio de resposta imune Th2, com suprarregulação de células B.^{4,10} A persistência de níveis anormais de fator estimulador de colônias, secretados por células B e T, e de níveis aumentados de células B CD19+ e células L $\gamma\delta$, apesar da ressecção tumoral, quimioterapia ou imunoterapia, enfatiza a necessidade de terapias mais efetivas para OMA.^{10,11} Há necessidade de mais estudos para esclarecer o caráter autoimune da OMA, assim como a relação dessas anormalidades do sistema imune e o desenvolvimento de tumores. A implementação e o monitoramento de imunoterapia para OMA pode tornar-se uma opção de melhor abordagem terapêutica desses pacientes.

CONCLUSÃO

Apesar de se tratar de doença rara, o diagnóstico de síndrome de Kinsbourne deve ser reconhecido pelos pediatras, devido à sua importante associação a neuroblastomas,

ganglioneuroblastomas e hepatoblastomas. É fundamental a exclusão de neuroblastoma oculto e o tratamento específico precoce que, embora com resultados variáveis, pode resultar em evolução satisfatória, como observado no paciente relatado.

REFERÊNCIAS

1. Maranhão MVM, Holanda ACF, Tavares FL. Síndrome de Kinsbourne: Relato de Caso. *Rev Bras Anestesiol.* 2013;63(3):287-9. DOI: 10.1590/S0034-70942013000300010
2. Alves R, Lovatelli R. Síndrome de Opsoclonus-mioclonus-ataxia: relato de caso. *Pediatria (São Paulo).* 2007;29(2):150-3.
3. Tate ED, Alisson TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2005;22(1):8-19. DOI: 10.1177/1043454204272560
4. Blaes F, Dharmalingam B. Childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(6):641-8. DOI: 10.1080/14737175.2016.1176914
5. Holmes GL, Bingham PM. *Pediatric Neurology.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. 216 p.
6. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH. *Medicina Nuclear.* 4^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. 464 p.
7. Arroyo HA, Tringler N. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Medicina (B Aires).* 2009;69(1 Pt 1):64-70.
8. Cartum J. Neuroblastoma: o enigmático tumor da infância. *Pediatr Mod.* 2012;48(8):296-301.
9. Blaes F, Fühlhuber V, Korfei M, Tschernatsch M, Behnisch W, Rostasy K, *et al.* Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol.* 2005;58(2):313-7. DOI: 10.1002/ana.20539
10. Pranzatelli MR, Travelstead AL, Tate ED, Allison TJ, Moticka EJ, Franz DN, *et al.* B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology.* 2004;62(9):1526-32.
11. Rowshan H. Diagnosis and Management of Opsoclonus-myoclonus Ataxia Syndrome. *J Sci.* 2013;3(1):212-4.