

Síndrome mioclonia-ataxia secundária à COVID-19: uma rara complicação neurológica

*Myoclonus-ataxia syndrome secondary to COVID-19:
an unusual neurologic complication*

*Síndrome mioclono-ataxia secundaria a COVID-19:
una complicación neurológica rara*

Emanuelle Bianchi da Silva Rocha¹, Camila Moraes Eberhardt²,
Ricardo Funes Bastos³

1. Médica residente, Setor de Neurologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4801-8931>

2. Médica residente, Setor de Neurologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8720-9533>

3. Médico neurologista, Departamento Neurocirurgia/Setor neurologia clínica, Professor Assistente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto-SP, Brasil. Orcid <https://orcid.org/0000-0001-9266-3941>

RESUMO

Trata-se de um caso de síndrome mioclonia-ataxia secundária a COVID-19, uma manifestação rara de uma doença pandêmica. **Relato de caso.** Mulher, 45 anos, hígida, diagnosticada com COVID-19. Após 9 dias dos sintomas respiratórios, desenvolveu mioclonias, ataxia de marcha e disdiadocinesia. Investigação evidenciou somente leve acometimento pulmonar pelo coronavírus-19. Nega uso de fármacos neurotóxicos, hipoxia ou distúrbios metabólicos. Tratada com clobazam e ácido valproico com resolução do quadro em 30 dias. **Conclusão.** Manifestações neurológicas secundárias a COVID-19 são relativamente frequentes, porém, existem poucos relatos de distúrbios de movimento. É essencial que profissionais de saúde adquiram conhecimento acerca dessa manifestação clínica incomum.

Unitermos. Mioclonia; ataxia; distúrbio do movimento; SARS-CoV-2; COVID-19

ABSTRACT

It is a case of myoclonus-ataxia syndrome because COVID-19, a rare manifestation of a pandemic disease. **Case report.** Female, 45 years-old, healthy, diagnosed with SARS-CoV-2 infection. After nine days of respiratory symptoms, developed myoclonus, gait ataxia and dysdiadochokinesia. Investigation showed only mild pulmonary involvement by the coronavirus-19. The patient denies neurotoxic drugs, hypoxia or metabolic disturbances. She received treatment with clobazam and valproic acid and the condition was resolved within 30 days. **Conclusion.** Neurological manifestations secondary to COVID-19 are relatively frequent however, until now we have few reports of movement disorders. The knowledge about it by health professionals is essential.

Key words. Myoclonus; ataxia; movement disorder; SARS-CoV-2; COVID-19

RESUMEN

Este es un caso de síndrome mioclono-ataxia secundaria a COVID-19, una manifestación infrecuente de una enfermedad pandémica. **Caso.** Mujer, 45 años, saludable, diagnosticada con COVID-19. Después de nueve días de síntomas respiratorios, desarrolló mioclonías, ataxia de la marcha y disdiadocinesia. Investigación mostró solo una leve afectación pulmonar por el coronavirus-19. Niega fármacos neurotóxicos, hipoxia y alteraciones metabólicas.

Tratada com clobazam y ácido valproico com resolución de la afección en 30 días. **Conclusión.** Las manifestaciones neurológicas secundarias a COVID-19 son relativamente frecuentes, pero hasta el momento tenemos pocos reportes de trastornos del movimiento. Ampliar el conocimiento al respecto es fundamental.

Palavras-clave. mioclonia; ataxia; trastorno del movimiento; SARS-CoV-2; COVID-19

Trabalho realizado no Hospital De Base, São José do Rio Preto-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 15/11/2021

Aceito em: 08/04/2022

Endereço para correspondência: Ricardo F Bastos. Av. Brigadeiro Faria Lima 5622. Vila São Manoel. São José do Rio Preto-SP, Brasil, CEP 15090-000. Telefone (17) 99772-5774. E-mail: ricardofunes@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Desde o fim de 2019, um assunto tem sido amplamente debatido em todo mundo: a pandemia COVID-19 ("coronavirus disease of 2019"). O patógeno denominado "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2) foi inicialmente identificado em Wuhan (China) em dezembro de 2019 e em poucos meses sua infecção foi considerada uma emergência em saúde pública pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹.

A infecção por SARS-CoV-2 pode ter manifestações clínicas diversas, mas, geralmente se apresenta com sintomas respiratórios leves, sendo febre, tosse e fadiga os sintomas mais comuns¹. No entanto, manifestações neurológicas associadas à COVID-19 têm sido reportadas, incluindo, cefaleia, hiposmia/anosmia, hipogeusia/ageusia, doenças cerebro-vasculares, encefalopatias, alterações no ritmo circadiano, prejuízo cognitivo, convulsões, miopatias, síndrome de Guillain-Barre e variantes, dentre outras, sendo menos frequente a presença de distúrbios do movimento^{2,3}.

O mecanismo fisiopatogênico envolvido nas alterações neurológicas na COVID-19 ainda é incerto. A principal hipótese é que as lesões neurológicas decorram de uma resposta inflamatória sistêmica exuberante⁴, o que pode ser reforçado pela presença de níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias em tais pacientes⁵ e por resposta à terapia imunossupressora². Um mecanismo menos frequente, presente, principalmente, nos casos em que há hiposmia ou anosmia, é a invasão do sistema nervoso central (SNC) por via retrógrada, visto que o SARS-CoV-2, assim como outros vírus da família coronaviridae, apresenta neurotropismo^{2,4,5}.

Estudo retrospectivo realizado em Wuhan identificou manifestações neurológicas em cerca de 37% de 214 pacientes⁵ e apesar de vários artigos acerca do assunto já terem sido publicados, poucos abordam a presença de distúrbios do movimento³. Diante do exposto, o objetivo deste artigo é relatar um caso de mioclonia associada à ataxia secundária à infecção por SARS-CoV-2.

O objetivo deste artigo é descrever um caso de síndrome mioclonia-ataxia parainfecciosa, secundária a infecção por SARS-CoV-2, uma complicação neurológica infrequente e relacionada a uma doença emergente que ainda demanda estudos científicos para disseminar o conhecimento acerca de seu espectro clínico.

MÉTODO

Estudo transversal, descritivo, elaborado com dados da

história clínica, exame físico e exames complementares. Para o desenvolvimento do estudo, as normas e diretrizes reguladoras para pesquisas envolvendo seres humanos número 150 do Conselho Nacional de Saúde (Brazil,2015) foram respeitadas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (número 4.946.635, setembro/2021).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 45 anos, procedente do estado de São Paulo – Brasil, previamente sem comorbidades, com história de sintomas gripais leves, febre e cefaleia, tendo sido feito diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 mediante PCR-RT para coronavírus. Foi tratada, sem necessidade de internação hospitalar, com analgésicos simples e antialérgicos. Após nove dias do início dos sintomas respiratórios, evoluiu com fraqueza generalizada, movimentos espasmódicos, inicialmente em membros superiores, em seguida, em membros inferiores, dificuldade para deambular e fala arrastada. Relata ter procurado atendimento médico diversas vezes em serviços de urgência/emergência, porém, os sintomas eram atribuídos somente ao quadro infeccioso, sendo encaminhada para avaliação em serviço de referência em neurologia somente após 13 dias do início dos sintomas neurológicos e 21 dias após o diagnóstico de COVID-19. À avaliação inicial, paciente negava cefaleia, alterações no sono, queixas cognitivas ou de linguagem ou qualquer outro sintoma neurológico além dos já referidos.

Ao exame físico, apresentava-se febril (temperatura

axilar de 38°C), taquicárdica (frequência cardíaca de 120 batimentos/minuto), alerta, orientada em tempo e espaço, sem alterações de linguagem, com presença de mioclonias generalizadas, positivas e negativas, presentes em repouso, mas, com piora postural, de predomínio distal nos membros, mas, envolvendo tronco também, associada a reflexos tendinosos profundos exaltados globalmente, marcha atáxica, discreta dismetria à manobra índice-nariz bilateralmente e presença de disdiadococinesia. O restante do exame físico neurológico era normal, incluindo, movimentos oculares e cognição.

A paciente foi submetida a investigação complementar extensa. Exames laboratoriais gerais, incluindo função tireoídiana, glicemia e dosagem de vitamina B12, eram normais. Marcadores séricos para infecção por SARS-CoV-2 estavam normais ou próximo do limite da normalidade, desidrogenase láctica (DHL) de 225 U/L (referência = até 250 U/L), D-dímero de 0.85 µg/mL (valor de referência = 0.5 µg/mL) e proteína C reativa de 1.02 mg/dL (valor superior da normalidade = 0.5 mg/dL). Sorologias para hepatites B e C e para HIV eram negativas. Celularidade e bioquímica do líquido cefalorraquidiano eram normais e sem evidência de quebra de barreira hematoencefálica à eletroforese de proteínas. Ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo e medula espinal sem alterações. Eletroencefalograma dentro da normalidade. Tomografia computadorizada (TC) de tórax com presença de áreas de opacificação em vidro fosco em cerca de 15% do parênquima pulmonar compatível com processo infeccioso viral, sem demais alterações. Ultrassonografia (USG) de ma-

mas e abdome total e pelve (ginecológico) também normais. Cogitou-se a possibilidade da solicitação de painel para pesquisa de autoanticorpos paraneoplásicos, porém, por questões sociais (devido à limitação financeira), o exame não foi realizado.

Paciente recebeu tratamento com clobazam 10 mg/dia e ácido valproico 500 mg de 12/12 horas, tendo melhora importante do quadro após 5 dias de internação, momento em que recebeu alta hospitalar. No retorno ambulatorial, após 30 dias da alta hospitalar, ainda em uso das medicações, paciente encontrava-se assintomática e com exame físico neurológico dentro da normalidade.

DISCUSSÃO

Em meio a uma pandemia de uma doença emergente, uma grande variedade de artigos sobre a doença pelo novo coronavírus tem sido publicada, inclusive, acerca das manifestações neurológicas relacionadas a esta entidade. Entretanto, ainda poucos estudos abordam a presença de distúrbios do movimento, apesar destes frequentemente, ocorrerem no curso de uma doença infecciosa, seja secundário à encefalopatia, seja como parte de um quadro neurológico maior³.

Dados da literatura apontam que pacientes criticamente enfermos pela COVID-19, idosos e aqueles com níveis aumentados de PCR, ferritina, D-dímero ou marcadores inflamatórios são mais propensos a desenvolverem manifes-

tações neurológicas^{1,4}. A mioclonia é multifatorial, podendo ocorrer na presença de uma gama de situações, incluindo hipóxia cerebral, distúrbios metabólicos e toxicidade medicamentosa¹⁻³, sendo estas muito frequentes nos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2, de forma que, mioclonia estreitamente associada à infecção representa uma minoria dentre todas as possíveis causas do referido distúrbio³. Revisão recente da literatura identificou 51 casos de mioclonia ou ataxia em pacientes com COVID-19, sendo que ambas estiveram associadas em 40% dos casos³. Esta mesma revisão sistemática evidenciou que os distúrbios do movimento mais frequentes no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2 são mioclonia, ataxia, tremor ou uma combinação entre eles, sendo que vários pacientes apresentavam outros fatores que poderiam contribuir para o desenvolvimento das referidas manifestações neurológicas³.

Em contrapartida, nós apresentamos um caso de uma paciente jovem, previamente hígida, com sintomas leves de COVID-19, com níveis de D-dímero, DHL e PCR baixos, sem histórico de hipóxia, sem distúrbios metabólicos, sem histórico de exposição a medicamentos potencialmente tóxicos e sem encefalopatia, apontando para uma possível síndrome mioclonia-ataxia parainfecciosa.

Um diagnóstico diferencial importante de mioclonia para ou pós-infecciosa é paraneoplasia. Nossa paciente foi submetida a TC de tórax e USG de mamas, de abdome e de pelve (ginecológico), todos sem alterações. Outra entidade comumente pós-infecciosa ou paraneoplásica, mas, que tem sido

frequentemente descrita em associação a infecção pelo SARS-CoV-2 é a síndrome opsoclonus-mioclonus-ataxia (OMA), porém, nossa paciente não apresentava opsoclonus, distúrbios na fala ou sono e sintomas neuropsiquiátricos, frequentemente presentes no contexto desta síndrome⁶. Além disso, embora a paciente não tenha sido submetida ao painel de anticorpos paraneoplásicos, sabemos que os sítios mais associados à OMA em adultos são pulmão e mama⁶, e, em nosso caso, TC de tórax e USG de mamas não evidenciaram alterações.

Diante de todo exposto, após ampla investigação e considerando que o início dos sintomas foi durante a fase inflamatória da doença pelo novo coronavírus, concluímos que síndrome mioclonia-ataxia parainfecciosa associada à COVID-19 seria o diagnóstico mais provável do referido caso.

Nossa paciente não foi submetida à terapia imunossupressora, como outros casos descritos na literatura³, contudo, a resolução do quadro dentro em 4 semanas corrobora com a nossa suspeita diagnóstica, apesar de não sabermos ao certo até que ponto a melhora foi parte do curso natural da doença ou resposta aos medicamentos administrados (clobazam e ácido valproico).

CONCLUSÃO

Embora o mecanismo exato pelo qual o SARS-CoV-2 provoca sintomas neurológicos ainda seja incerto, temos visto que o espectro de manifestações neurológicas relacionadas a esta infecção se amplia diariamente. Sendo as-

sim, recomendamos que o diagnóstico de síndrome mioclonia-ataxia para ou pós-COVID-19 seja considerado, mesmo diante de casos com sintomas respiratórios leves, como o apresentado. Ademais, consideramos essencial que médicos, principalmente neurologistas, ampliem seus conhecimentos acerca dos distúrbios do movimento associados a esse vírus para que mantenham vigilância diagnóstica e possam oferecer o melhor tratamento, o mais precoce possível, dentro do contexto de uma doença que tem vitimado tantas pessoas por todo o mundo.

REFERÊNCIAS

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Rábano-Suárez P, Guerrero-Bermejo L, Guerrero-Méndez A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology* 2020;95:e767-72. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009829>
3. Ghosh R, Biswas U, Roy D, Pandit A, Lahiri D, Ray BK, et al. De Novo Movement Disorders and COVID-19: Exploring the Interface. *Mov Disord* 2021;8:669-80. <http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.13224>
4. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuznjecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation* 2020;17:231-45. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He O, et al. Neurologic Manifestation of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
6. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001;124:437-43. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/124.2.437>