

# Síndrome opsoclonus mioclonus paraneoplásico en pediatría: reporte de caso y revisión de la literatura

Paraneoplastic opsoclonus myoclonus syndrome in children: case report and literature review

Diego Andrés Rodríguez Rangel (1) Juan Diego Gelvez Pinzón (2)

## RESUMEN

El síndrome opsoclonus mioclonus (SOM) es una entidad poco frecuente en pediatría que por consenso de expertos se define como aquel que cumple tres de cuatro criterios: opsoclonus, ataxia, mioclonus, alteraciones de la conducta o del sueño y diagnóstico de neuroblastoma. Frecuentemente el SOM en niños se presenta asociado a tumores de la cresta neural, siendo el neuroblastoma el más prevalente, seguido por ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma y hepatoblastoma. La asociación SOM y neuroblastoma tiene su pico de incidencia entre los 6 y 36 meses de edad y la posibilidad de que un niño con SOM tenga un neuroblastoma es de cerca del 50%. Si bien el SOM no es una patología frecuente en pediatría, su asociación con enfermedades neoplásicas sí lo es y desconocer su existencia y la presentación clínica puede llevar a demoras o subdiagnóstico del tumor con impacto negativo en el pronóstico tanto de la entidad de base como del futuro neurológico del paciente. Se presenta el caso de una niña de 15 meses con SOM asociado a ganglioneuroblastoma retroperitoneal que mejoró luego de la resección del tumor y el tratamiento con corticoides e inmunoglobulina.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome opsoclonus mioclonus, niños, neuroblastoma (DECS).

## SUMMARY

Opsoclonus Myoclonus Syndrome (OMS) is a rare condition in children, that for expert consensus is defined to be met three of the four criteria: opsoclonus, ataxia, myoclonus, behavioral disorders or sleep and diagnosis of neuroblastoma. OMS frequently occurs in children associated with neural crest tumors, the most prevalent being neuroblastoma, followed by ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, and hepatoblastoma. The OMS association and neuroblastoma has a peak incidence between 6 and 36 months of age and the possibility that a child with neuroblastoma have a OMS is about 50%. While the OMS is not a common pediatric pathology, its association with neoplastic disease is very strong and ignore its existence and clinical presentation may lead to delays or underdiagnosis of the tumor with negative impact on the prognosis of the entity base and the future neurological patient. Here we present the case of a girl of 15 months with OMS associated with retroperitoneal ganglioneuroblastoma that improved after tumor resection and treatment with corticosteroids and immunoglobulin.

**KEY WORDS.** Opsoclonus myoclonus syndrome, children, neuroblastoma (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

El síndrome opsoclonus mioclonus (SOM) es una entidad poco frecuente (1), con una incidencia en el Reino Unido de 0,18 casos por 1 millón de habitantes (2), que se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas entre los que se destacan los movimientos oculares caóticos, hori-

zontales (nistagmos) o rotatorios (opsoclonus), mioclonias, ataxia, irritabilidad y alteraciones del sueño (3). En 1927 fue registrada la transformación de un neuroblastoma maligno a un ganglioneuroma en asociación con ataxia y opsoclonus (4), sin embargo el SOM fue descrito en 1962 bajo la denominación “síndrome de los ojos danzantes” por Marcel Kinsbourne (1), con base en la observación de seis niños (5).

(1) Pediatra, Clínica Materno-Infantil San Luis. Bucaramanga.

(2) Médico, Servicio Social Obligatorio, Clínica Materno-Infantil San Luis. Bucaramanga.

Es conocido en la literatura médica con diversos nombres: síndrome de los ojos bailarines - pies bailarines, encefalopatía mioclónica de la infancia y síndrome de Kinsbourne (6). Característicamente, afecta a niños en los primeros 2 años de vida con un inicio generalmente súbito, afectación en la marcha y en el control troncular, movimientos mioclónicos que afectan cualquier extremidad y suelen empeorar en los momentos de estrés emocional (1, 6).

El opsoclonus consiste en movimientos rápidos, caóticos y multidireccionales de la mirada conjugada usualmente en salvas, asociado a cambios en la fijación del foco (1, 6). Por lo general se presentan manifestaciones neuroconductoras o alteraciones del sueño semanas antes del inicio de la ataxia, y luego aparece el opsoclonus (1), que a su vez suele ocurrir antes de las mioclonias (7). La presentación clásica a menudo tiene inicio en pocos días o semanas con ataxia, dificultades para la marcha que suele interpretarse como cerebelitis posinfecciosa, y solo hasta que aparece el opsoclonus el diagnóstico se sospecha, dado que esta sintomatología no es frecuente en pediatría (6). Las mioclonias habitualmente comprometen la cara, el cuello y las extremidades, y suele empeorar con estímulos dolorosos o estrés psicológico (7). El compromiso de los músculos parpebrales es conocido como flúter parpebral y, al igual que las clonias de las extremidades, puede persistir incluso en los periodos de sueño. La ataxia descrita originalmente para algunos autores corresponde más a la manifestación de las mioclonias que a una alteración cerebelosa, dado que muchas veces las pruebas de coordinación son normales (7).

Las alteraciones neuroconductoras son frecuentes tanto en niños como en adultos, aunque en el primer grupo suelen ser opacadas por los síntomas más floridos como las mioclonias y el opsoclonus (1, 7). Se presentan alteraciones del sueño, irritabilidad, nerviosismo o letargia y somnolencia, las cuales incluso pueden llevar al coma (7). La disfagia y la disartria pueden hacer presencia tardíamente y la exploración de los reflejos es variable (7).

Los estudios que más se solicitan, como el electroencefalograma, la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral y los potenciales auditivos y visuales suelen ser normales, el estudio de líquido cefalorraquídeo eventualmente muestra ligera pleucitosis linfocítica, sin alteración de la glucosa ni las proteínas (2,7). Dada la poca frecuencia de la entidad y las manifestaciones diversas y muchas veces atípicas, el consenso de expertos de 2004 (6) define que se deben cumplir tres de los cuatro criterios para definir el SOM: opsoclonus, ataxia, mioclonus, alteraciones de la conducta o del sueño y diagnóstico de neuroblastoma.

Lo más frecuente es que el SOM se presente asociado a tumores dependiente de las crestas neurales en niños (7), siendo el neuroblastoma el más prevalente, seguido por

ganglioneuroblastoma (8), ganglioneuroma y hepatoblastoma (1, 9); en adultos existe asociación con tumores de seno, pulmón, ovario y testículo (1, 10). El SOM ha llegado a considerarse por algunos autores como el prototipo de enfermedad neurológica paraneoplásica por cuanto su diagnóstico siempre debe desencadenar una búsqueda exhaustiva de neoplasias (11). La asociación SOM y neuroblastoma tiene su pico de incidencia entre los 6 y 36 meses de edad (12); la posibilidad de que un niño con SOM tenga un neuroblastoma es de cerca del 50%, mientras que solo entre 2-4% de los neuroblastomas presentan SOM como manifestación clínica (1, 3, 6, 7, 13, 14).

Habitualmente los neuroblastomas asociados a SOM son más pequeños, de localización paravertebral, con niveles más bajos de catecolaminas en orina (11), representan bajo riesgo, se detectan en estadios tempranos y tienen mejor pronóstico (1, 14). Las catecolaminas en orina están elevadas en uno de cada cuatro pacientes (3) y los estudios de RMN abdominal y ecografía pueden no evidenciar masa tumoral, por lo que se recomienda la gammagrafía con metayodobenzilguanidina en busca de lesiones ocultas retroperitoneales (3). El tiempo promedio que se puede tardar en encontrar el neuroblastoma oculto es de tres meses y existe el riesgo de no encontrarlo por darse la posibilidad de regresión espontánea (7).

Otras entidades con las que se ha visto asociado el SOM son infecciosas, y los principales microorganismos reportados son el virus Coxsackie, sarampión, rubéola, varicela zóster (15, 16), influenza (17), enterovirus, rotavirus (3, 18), virus de Epstein-Barr (15), VIH (19), salmonella (3, 20), estreptococo (15, 21), *Rickettsias*, *Plasmodium*, *Borrelia*, TBC, citomegalovirus (1, 6, 15, 18), virus del Nilo, *Mycoplasma* (22), enfermedad de Lyme (15), hepatitis A y B (23). Entre las causas menos frecuentes se destacan las vasculares como hemorragia talámica o pónica; farmacológicas como ketamina, litio, diazepam, cocaína, anfetaminas, fenitoína, antidepresivos tricíclicos; toxicológicas como el talio, los organofosforados y el tolueno; desmielinizantes como la esclerosis múltiple; metabólicas como el estado hiperosmolar no cetótico, y por último, sarcoidosis y trauma craneoencefálico (18).

Existen en la actualidad múltiples indicios de un origen autoinmune del SOM y los argumentos incluyen, entre otros: la regresión tumoral, el infiltrado linfocítico en el tumor primario, la mejoría al reseca el tumor o con la aplicación de inmunomoduladores y la presencia de anticuerpos contra diversos antígenos neuronales y gliales (7). La patogénesis exacta no se ha descrito (6), tampoco se han identificado los antígenos ni biomarcadores específicos (3), pero sí anticuerpos antineuronales, predominantemente en adultos (1, 24). Se sospecha predisposición genética a desarrollar SOM dado que solo un pequeño

porcentaje de los niños con neuroblastoma lo presentan y en sus familias hay mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes (3, 25).

Numerosos medicamentos han sido probados como tratamiento sintomático del SOM, con respuestas no siempre adecuadas (7), entre los cuales se incluyen esteroides, análogos de ACTH, inmunoglobulinas, azatioprina, rituximab, micofenolato, ciclofosfamida y plasmaféresis (1, 18). El tratamiento inmunosupresivo de inicio temprano mejora el pronóstico a largo plazo y la resección quirúrgica del neuroblastoma mejora transitoriamente los síntomas aunque no desaparecen completamente hasta no instaurar terapia inmunosupresiva (1).

Actualmente el tratamiento estándar incluye corticosteroides y/o análogos de ACTH; prednisolona (2 mg/kg/día por tiempo prolongado), dexametasona (20 mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días, administrada durante 6 meses) (26-28) y ACTH (dosis de 75 UI dos veces al día por 52 semanas) (3). Hay evidencia de mejor respuesta con la dexametasona, probablemente por la mejor penetración al sistema nervioso central (26). El tratamiento sintomático con ACTH en niños produce rápida mejoría aproximadamente a las 2 semanas en cerca del 80% de los casos y la respuesta parece ser más eficaz que con los esteroides, si bien no existen estudios que los comparen (7); la ACTH desarrolla su acción inmunomoduladora al actuar sobre la producción de anticuerpos y la proliferación de células B (25). En los raros casos de SOM asociado a infección se usa el clonacepam con buena respuesta, dada la contraindicación relativa para el uso de esteroides e inmunosupresores (16).

La recidiva de los síntomas es frecuente luego de disminuir la dosis de los medicamentos o suspender el manejo, lo que lleva a tratamientos prolongados, en promedio de 1,5 a 2 años (7, 14). Actualmente algunos esquemas incluyen esteroides o ACTH con administración mensual de inmunoglobulina, obteniéndose resultados que parecen prometedores; por otra parte, se han reportado casos tratados con ciclofosfamida en combinación con prednisolona con resultados igualmente buenos, y el Rituximab, un anticuerpo monoclonal contra CD-20 que depleta los linfocitos B circulantes parece asimismo tener buena respuesta clínica aplicado una vez a la semana durante 4 semanas (3); habitualmente el uso de ciclofosfamida y Rituximab se reserva para casos en que se presenta refractariedad al manejo con corticoides. Y en última instancia, la plasmaféresis como manejo alternativo a los demás (18).

El pronóstico neurológico a largo plazo es malo en cerca del 80% de los pacientes con SOM asociado a neuroblastoma (3, 6, 13) y mejora cuando se instaura tratamiento temprano (1); predomina el déficit en memoria, atención y lenguaje sobre el déficit motor. El pronóstico empeora

cuando la sintomatología es severa al inicio del cuadro y la edad del paciente es menor (28). Las alteraciones comportamentales y del sueño puede persistir por muchos años e incluso ser de forma permanente. La resolución espontánea de los síntomas está descrita, sobre todo en los casos en los que se asocia a infecciones y reciben manejo (3).

### Presentación de caso

Paciente femenina de 1 año y 3 meses de edad, quien ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de 1 semana de evolución caracterizado por lateralización de la cabeza hacia el lado izquierdo, temblor generalizado sobre todo distal que se exacerbaba con la marcha y movimientos finos, movimientos oculares rápidos, cambios en el estado de ánimo (tendencia a la irritabilidad) e insomnio de conciliación. Inicialmente se pensó en etiología infecciosa viral con compromiso del sistema nervioso central y se solicitaron exámenes, encontrando: hemograma normal, función renal normal, electrolitos séricos normales, pruebas de función hepática normales, proteína C reactiva de 48 mg/dl, estudio de LCR que mostró 9 células x campo de alta resolución, 100% mononucleares, no se evidenciaron hematíes en la muestra, glucosa y proteínas en LCR normales. Debido a la sospecha de encefalitis viral se inició manejo con Aciclovir endovenoso que recibió por 14 días. Los estudios virales por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para herpes I y II fueron negativos en LCR, los estudios de IgM e IgG para herpes I y II también fueron negativos.

Al segundo día de hospitalización se documentó que los movimientos oculares correspondían a opsoclonus con flúter parpebral y las alteraciones de la marcha, interpretadas inicialmente como ataxia, correspondían a mioclonias, por lo que se hizo diagnóstico de síndrome opsoclonus mioclonus (SOM) y se solicitaron estudios teniendo como primera posibilidad un neuroblastoma. Se estudió citomegalovirus con IgM negativa, IgG positiva, VIH negativo, ácido delta-aminolevulínico 1,19 mg/24h (rango normal 1,5-2,5) y homovanílico 31 ug/mg creatinina (rango normal 3-44), ambos marcadores fueron interpretados como normales. Se solicitaron estudios de imagenología con ecografía abdominal normal, TAC cerebral normal, TAC de abdomen con contraste que reportó lesión nodular retroperitoneal con alta sospecha de neuroblastoma y TAC de tórax que señalaban algunos ganglios en regiones axilares. Por parte de neuropediatría se solicitó electroencefalograma y su interpretación fue normal. Se ampliaron estudios de imagen con resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral contrastada, siendo normal, RNM de columna dorso lumbar normal; RNM de abdomen normal en una primera interpretación por parte de radiología, pero se revaloró por parte de un

segundo grupo de radiólogos y se evidenció lesión de tejidos blandos parasagital derecha retroperitoneal a la altura de L5 y S1, sin signos de extensión intrarraquídea ni compromiso óseo, de aspecto neoproliferativo, RNM de columna cervical normal. Debido a que había dudas con respecto a la ubicación, se solicitó una gammagrafía con B yodo bencil guanidina con rastreo positivo para masa abdominal. Se llevó en una primera oportunidad a cirugía por laparotomía y solo se encontraron ganglios aumentados de tamaño, de los cuales se tomaron biopsias con perfil inmunohistoquímico compatible con hiperplasia linfoide reactiva.

Teniendo en cuenta que se continuaba con la sospecha de que el SOM correspondiera a un proceso paraneoplásico, por parte de un segundo grupo de especialistas en Cali (Colombia) se repitió la RNM de abdomen, encontrando la masa descrita en el anterior estudio y una segunda laparotomía mostró una masa paravertebral, la cual se logró extirpar completamente. Desde el inicio del cuadro hasta que se documentó la lesión transcurrieron 4 meses, a consecuencia de los tiempos de retorno de los exámenes tomados y de problemas administrativos por parte de la aseguradora. En este periodo los síntomas neurológicos persistieron, presentó a los dos meses disfagia para sólidos y estridor nocturno que se estudió con radiografía de vías digestivas altas y estudio de cine-video deglución, la cual fue normal y se interpretó como parte del cuadro neurológico. El estudio histopatológico de la masa fue compatible con ganglioneuroblastoma; se inició manejo con prednisolona (1 mg/kg/día) y se notó una mejoría notable y progresiva de las mioclonías y del opsoclonus a los 20 días de iniciado el esteroide pero con reaparición posterior, lo que obligó a iniciar aplicación mensual concomitante de inmunoglobulina, con notoria mejoría de los síntomas.

## DISCUSIÓN

Si bien el SOM no es una patología frecuente en pediatría (1), su asociación con enfermedades neoplásicas es muy fuerte (8) y desconocer su existencia y la presentación clínica puede llevar a demoras en el diagnóstico de la enfermedad neoplásica, con efecto negativo en el pronóstico (28). Por lo anterior, se considera importante presentar casos como el reportado que ilustran la entidad y la asociación descritas. En nuestro caso, el opsoclonus fue el signo neurológico que orientó inicialmente a sospechar el SOM, y dado que es poco frecuente en otras entidades el pediatra o el médico que se enfrenten a la atención de niños deben estar familiarizados con su presentación y buscar otros signos y síntomas que configuren el síndrome.

El caso presentado corresponde a un ganglioneuroblastoma, que es la asociación que sigue en frecuencia al neuroblastoma (8), y concordante con lo descrito en la literatura su tamaño es pequeño, de localización paravertebral y con catecolaminas en orina normales. Es de destacar que las imágenes abdominales como la TAC y la RNM se describen como esenciales en el diagnóstico, y en nuestro caso una interpretación errónea de las mismas retrasó el diagnóstico. Si bien la fisiopatología no está completamente clara, la terapia inmunomoduladora es indispensable para mejorar el pronóstico neurológico de estos pacientes, y dentro de los tratamientos actualmente aceptados los corticoides solos o en combinación con inmunoglobulina y ACTH parecen tener la mejor evidencia (3, 25-27); en el caso reportado el manejo con corticoides, inmunoglobulina y la resección del tumor mostró una respuesta neurológica temprana adecuada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- HERO B, SCHLEIERMACHER G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics* 2013;44:324-9.
- PANGA K, DE SOUSAB C, LANGC B, PIKED M. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Europ J Paediatr Neurol* 2010;14:156-61.
- GORMAN M. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Current Opinion in Pediatrics* 2010;22:745-50.
- ROTHENBERG A, BERDON W, D'ANGIO G, YAMASHIRO D, COWLES R. The association between neuroblastoma and opsoclonus/myoclonus syndrome: a historical review. *Pediatr Radiol*. 2009;39:723-6.
- KINSBOURNE M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1962;25:271-6.
- MATTHAYA K, BLAESB F, HEROC B, PLANTAZD D, DE ALARCONE P, MITCHELL W, ET AL. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Letters* 2005;228:275-82.
- PRANZATELLI M. The neurobiology of the Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15:186-228.
- AGUILERA S, BOTELLA M, SALADO C, BOSQUE A, OCIO I, MONTIANO J. Síndrome opsoclonomioclonomatóxico paraneoplásico. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32:91-5.

9. WILFONG A, PARKE JT, MCCRARY J. Opsoclonus-myoclonus with Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. *Pediatr Neurol.* 1992;8(1):77-9.
10. LOU E, HENSLEY M, LASSMAN A, AGHAJANIAN C. Paraneoplastic opsoclonus–myoclonus syndrome secondary to immature ovarian teratoma. *Gynecologic Oncology* 2010;117:382-4.
11. SINGHI P, KUMAR SAHU J, SARKAR J, BANSAL D. Clinical profile and outcome of children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *J Child Neurol.* 2014;29:58-61.
12. DE GRANDIS E, PARODI S, CONTE M, ANGELINI P, BATTAGLIA F, GANDOLFO C, ET AL. Long-term follow-Up of neuroblastoma-associated Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome. *Neuropediatrics* 2009;40:103-11.
13. KRUG P, SCHLEIERMACHER G, MICHON J, VALTEAU-COUANET D, BRISSE H, PEUCHMAUR M. Opsoclonus–myoclonus in children associated or not with neuroblastoma. *Europ J Paediatr Neurol* 2010;14:400-9.
14. BRUNKLAUS A, POHL K, ZUBERI S, DE SOUSA C. Investigating neuroblastoma in childhood Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Arch Dis Child.* 2012;97:461-3.
15. ARROYO H, TRINGLER N, DE LOS SANTOS C. Síndrome Opsoclonus Mmioclonus. *Medicina (Buenos Aires)* 2009;69:64-70.
16. SINGH D, SINHA M, KUMAR R, SHUKLA R, AHUJA R. Opsoclonus–myoclonus syndrome caused by varicella-zoster virus. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010;13(3):211-12.
17. MORITA A, ISHIHARA M, KAMEI S, ISHIKAWA H. Opsoclonus-Myoclonus Syndrome following influenza A infection. *Intern Med.* 2012;51:2429-31.
18. ZARCO L, GIL L, MILLÁN S, PRETELT F. Síndrome de opsoclonus-mioclonus-ataxia (OMA) parainfeccioso secundario a infección por citomegalovirus. *Acta Neurol Colomb.* 2011;27:237-42.
19. WIERSINGA WJ, PRINS JM, VAN DE BEEK D. Therapy-resistant Opsoclonus-Myoclonus Syndrome secondary to HIV-1 infection. *CID* 2012;1:54.
20. FLABEAU O, MEISSNER W, FOUBERT-SAMIER A. Opsoclonus Myoclonus Syndrome in the context of Salmonellosis. *Movement Disorders* 2009;24:2307.
21. DASSAN P, CLARKE C, SHARP D. A Case of poststreptococcal Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Movement Disorders* 2007;22:1490-1.
22. HUBER B, STROZZI S, STEINLIN M, AEBI C, FLURI S. Mycoplasma pneumoniae associated opsoclonus–myoclonus syndrome in three cases. *Eur J Pediatr.* 2010;169:441-5.
23. ERTEKIN V, TAN H. Opsoclonus-Myoclonus Syndrome attributable to hepatitis C infection. *Pediatr Neurol.* 2010;42:441-2.
24. BLAES F, PIKE MG, LANG B. Autoantibodies in childhood opsoclonus–myoclonus syndrome. *J Neuroimmun.* 2008;201:221-6.
25. PRASAD, S. The opsoclonus–myoclonus syndrome. *Pract Neurol.* 2011;11:160-6.
26. ERTLE F, BEHNISCH W, ALI AL MULLA N, BESSISO M, RATING D, MECHTERSHEIMER G, ET AL. Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus–myoclonus–ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. *Pediatr Blood*
27. ROSTÁSY K, WILKEN B, BAUMANN M, MÜLLER-DEILE K, BIEBER I, GÄRTNER J, ET AL. High dose pulsatile dexamethasone therapy in children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Neuropediatrics* 2006; 37:291-5.
28. BRUNKLAUS A, POHL K, ZUBERI S, DE SOUSA C. Outcome and prognostic features in Opsoclonus-Myoclonus Syndrome from infancy to adult life. *Pediatrics* 2011;128:e388-94.