

# Opsoclonus mioclonus en lactante debido a ganglioneuroblastoma: reporte de caso y revisión de literatura

## Opsoclonus myoclonus due to ganglioneuroblastoma: case report and literature review

John Jairo Silvestre Avendaño (1), Jose Ricardo Muñoz Zúñiga (2), Stefania Cruz Calderón (2), Daniel Eduardo Morales Vásquez (2)

### RESUMEN

El síndrome de *Opsoclonus mioclonus ataxia* (SOMA) es una entidad infrecuente en niños, caracterizada por *Opsoclonus*, mioclonías / ataxia y alteraciones de conducta o de sueño. En la actualidad representa una gran morbilidad dada su naturaleza paraneoplásica y autoinmune; destaca su asociación frecuente con tumores neuroblásticos y su tendencia hacia la cronicidad, recaídas y secuelas en el neurodesarrollo. Se revisa el caso de lactante de 13 meses, uno de los casos reportados a más temprana edad en Colombia, cuyo motivo de consulta fue irritabilidad, temblor distal, opsoclonía, con pruebas negativas para neuroinfección. Posteriormente a estudios se describieron dos masas en ápice torácico izquierdo, una de ellas entre carótida interna y yugular externa. La masa más grande fue de manejo quirúrgico; la patología reportó ganglioneuroblastoma de patrón nodular. No se logró resección quirúrgica completa y tuvo recaída de síntomas; como complicación posquirúrgica se presentó síndrome de Horner incompleto. Al tener difícil acceso quirúrgico se optó por manejo con poliquimioterapia protocolo de riesgo intermedio del COG (Children Oncology Group), que recibió por un año con resolución completa del cuadro clínico. Se presenta el caso de lactante con SOMA de difícil manejo, en el cual el abordaje quirúrgico falló y se requirió terapia complementaria. La quimioterapia se convierte en una opción de manejo cuando la resección quirúrgica no sea completa.

**PALABRAS CLAVE:** ganglioneuroblastoma, lactante, síndrome de opsoclonía-mioclonía, síndromes paraneoplásicos (DeCS).

### SUMMARY

The opsoclonus myoclonus ataxia syndrome (OMA) is an infrequent entity in children, characterized opsoclonus, myoclonus/ataxia, sleep pattern or behavioral alterations. It represents great morbidity given its paraneoplastic and autoimmune nature; it is frequently associated with neuroblastic tumors and its tendency towards chronicity, relapses and neurodevelopmental sequels. We examine the case of a previously healthy thirteen months toddler, one of the earliest age reported cases in Colombia, who consulted for irritability, distal tremor, opsoclonus, and had negative neuroinfection tests. It was reported, after additional studies, the presence of 2 masses in the left pulmonary apex; one of them between the internal carotid artery and the external jugular vein. The bigger mass was surgically removed; pathology reported a ganglioneuroblastoma with nodular pattern. It was not possible to make full surgical resection and the patient experienced a relapse; as a postsurgical complication the patient had transient incomplete Horner syndrome. Due to difficult surgical access, chemotherapy was used for a whole year following the intermediate risk protocol developed by the COG (Children Oncology Group) with full resolution of the symptoms. We present the case of a toddler with difficult surgical approach where the surgical treatment failed, and complementary chemotherapy was needed. Chemotherapy turns into a therapeutic option when surgical resection is not complete.

**KEYWORDS:** ganglioneuroblastoma, infant, opsoclonus-myoclonus syndrome, paraneoplastic syndromes (MeSH)

(1) Médico cirujano, neuropediatra, docente de la Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Risaralda, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7353-5976>.

(2) Médico general, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de *Opsoclonus mioclonus ataxia* (SOMA) es definido por tres de los siguientes hallazgos: *Opsoclonus*, mioclonías / ataxia, alteraciones de conducta o de sueño y la presencia de neuroblastoma (1,2). Se presenta principalmente en la población pediátrica entre los 18 y los 24 meses (3). Tiene un curso crónico, con múltiples recaídas y secuelas. Su incidencia anual se ha calculado en 0,18 casos por millón de habitantes en el Reino Unido (4), 0,04 en Estados Unidos y 0,04 en Japón (4, 5). Se han descrito pocos casos en Colombia (6,7) por lo que su incidencia a escala nacional permanece desconocida hasta el momento.

La etiología clásica está ligada a los tumores embrionarios derivados de la cresta neural (8) y, con menor frecuencia, se asocia a otros tumores como los hepatoblastomas (9,10). El tumor neuroblástico más frecuente es el neuroblastoma (50%), seguido por el ganglioneuroma y el ganglioneuroblastoma. Se presentan por igual en ambos sexos, se localizan de manera predominante en cavidad abdominal, principalmente en la médula adrenal, tórax y con escasa frecuencia en pelvis, cabeza y cuello (5,8,11). La segunda causa más frecuente son procesos para y postinfecciosos causados por agentes como *Mycoplasma pneumoniae*, o virus como dengue, varicela, Epstein Barr, sarampión, citomegalovirus, entre otros (10,12).

Se presenta un caso único ilustrativo de una lactante con SOMA debido a ganglioneuroblastoma, que presentó retraso en el diagnóstico y complicaciones en su manejo, por lo que requirió, además de su manejo quirúrgico habitual, la realización de quimioterapia por un año como último recurso de tratamiento.

## Presentación del caso

Lactante femenina de 13 meses, previamente sana y sin antecedentes de importancia, fue llevada por su madre al servicio de urgencias por cuadro clínico de ocho días de evolución, consistente en irritabilidad, alteraciones en el patrón de sueño y llanto. Se evidenció temblor distal en las cuatro extremidades, limitación para la bipedestación y marcha. En el décimo día presentó *Opsoclonus*. Durante la evaluación inicial fue diagnosticada como posible neuroinfección y se comenzó terapia antibiótica empírica junto con reanimación hídrica. La paciente fue transferida a la unidad de cuidado intensivo, donde recibió tratamiento sintomático por tres días; se realizó punción lumbar con química analítica básica y cultivo, todos dentro de parámetros normales. Posteriormente, se descartó etiología infecciosa; fue dada de alta con mejoría parcial de la sintomatología y un diagnóstico presuntivo de cerebelitis postinfecciosa.

Un mes después, la paciente es valorada por neuropsiquiatría y se encuentra al examen físico la persistencia de

irritabilidad, *Opsoclonus*, temblor y ataxia generalizada, lo que le imposibilita gatear, lograr bipedestación y caminar. Adicionalmente, se encuentra hiperreflexia e hipotonía. Dado el hallazgo de tres de los cuatro criterios clínicos, se hace diagnóstico de SOMA y, teniendo en consideración que la presencia de un neuroblastoma es posible, se decide hospitalización para realizar estudios complementarios. Se solicita ácido vanilmandélico y homovanílico en orina, sin resultados concluyentes. Esto hace menos plausible la existencia de neuroblastoma, sin descartar la posibilidad de una neoplasia oculta. Se prosigue a realizar ultrasonido abdominal y resonancia magnética de abdomen, sin resultados positivos. Se complementan los estudios con una resonancia magnética de tórax que evidencia masa fusiforme, de límites claros, localizada en un espacio paravertebral, en el mediastino posterior, sin signos locales de invasión. Superior a dicha masa se encuentra una segunda, con las mismas características, localizada entre la arteria carótida común y la vena yugular izquierda, de menor tamaño (2,5 cm de diámetro), que se extiende hacia la región cervical, sin signos de invasión local o de comunicación entre ambas. No se encuentran nodos linfáticos de tamaño patológico en el mediastino o en fosa axilar; sin embargo, sí se observan a nivel latero cervical (figura 1).

La paciente fue evaluada por los servicios de cirugía pediátrica y hematooncología, los cuales decidieron iniciar el abordaje terapéutico con cirugía laparoscópica. La masa de mayor tamaño fue extraída exitosamente, pero la segunda



**Figura 1.** Imagen de resonancia magnética del tórax. Esta revela lesión hiperintensa en secuencia T2 (flecha) en el ápex pulmonar izquierdo. La imagen fue tomada con resonador de 1,5 Tesla.

Fuente de los autores.

no se pudo extraer por su localización. La muestra obtenida durante la cirugía fue enviada al servicio de patología donde se hicieron estudios de inmunohistoquímica que arrojaron el diagnóstico de ganglioneuroblastoma con patrón nodular. La paciente presentó transitoriamente síndrome de Horner incompleto, como complicación de la cirugía que se resolvió en pocos días. La sintomatología del SOMA entró en total remisión y una semana después la paciente pudo volver a caminar.

Un mes después ocurrió una recaída con las mismas manifestaciones clínicas e igual severidad. Debido al riesgo quirúrgico que pudo representar la resección de la masa cervical restante, se decidió continuar con un abordaje terapéutico distinto: iniciar protocolo de riesgo intermedio del COG (Children Oncology Group) mediante poliquimioterapia, compuesta inicialmente por carboplatino y etopósido, y después se asoció ciclofosfamida y doxorubicina, con desaparición de los síntomas a los ocho días de iniciar manejo. Al hacer seguimiento a la paciente se encontró que presentaba retraso del lenguaje, solo decía cinco palabras, a pesar de tener tres años.

## DISCUSIÓN

Inicialmente, el SOMA se manifiesta con alteraciones de comportamiento (6) que incluyen irritabilidad y alteraciones en el patrón del sueño, nerviosismo, somnolencia e incluso coma (2). Posteriormente, presenta *Opsoclonus*, que pueden persistir aun cuando el paciente cierre los ojos o duerma. Si estas alcanzan oscilaciones muy grandes pueden causar visión borrosa, la cual se cree podría ser el origen de la irritabilidad. Finalmente, mioclonías que comprometen extremidades, cara, cuello, con o sin *flutter* palpebral y que pueden desaparecer durante el sueño. Se asocia a ataxia (2,6,10). El SOMA también puede no tener alguno de los hallazgos previamente descritos, incluyendo el *Opsoclonus*. Existen presentaciones atípicas con disfagia y mejoría espontánea tempranamente (13).

Pranzatelli (14) ha resaltado algunos aspectos fisiopatológicos del síndrome para explicar cómo su origen autoinmune está asociado a respuesta humoral. Se sabe que hay alteraciones en los linfocitos B y T junto con otras alteraciones inmunológicas, como expansión sin control de los linfocitos B (15), aumento de producción de factor BAFF (16), sobreexpresión de factores quimiotácticos como CXCL13 / CXCL10 y presencia en el 35% de bandas oligoclonales (17).

El diagnóstico es clínico y se complementa con pruebas que incluyen: cuantificación de ácido vanilmandélico y homovanílico en orina, resonancia magnética contrastada torácica y abdominal para identificar lesiones neoplásicas y

se puede complementar con gammagrafía con MIBG si se sospecha metástasis (13).

El principal diagnóstico diferencial del SOMA es la ataxia cerebelar aguda; representa el 40% de los casos de ataxia y no ha sido asociada tan frecuentemente con síntomas comportamentales. Otras causas de ataxia que considerar son: cerebelitis aguda, luego de tumores de fosa posterior como meduloblastoma y astrocitoma pilocítico, enfermedades sistémicas o infecciones directas al cerebelo (la varicela suele ser la más prevalente), ingesta de tóxicos, vértigo paroxístico benigno, encefalomielitis aguda diseminada, laberintitis, epilepsia, entre otras (6,18,19).

Algunos factores que llevan al retraso del diagnóstico son: pobre índice de sospecha, el carácter transitorio de sus manifestaciones clínicas, la falta de protocolos y guías unificadas para el abordaje e investigación y la variabilidad de las presentaciones clínicas (4). En este caso en particular, la orientación más fuerte fue la presencia de *Opsoclonus* asociado a ataxia (1).

El tratamiento habitual consiste en el uso de corticoides y corticotropina (ACTH); sin embargo, preocupan los efectos secundarios inherentes a los corticoides y el número de recaídas que suelen presentarse una vez se disminuye la dosis. Las inmunoglobulinas intravenosas han demostrado resultados heterogéneos, sin ningún efecto en los síntomas neuropsicológicos y con tendencia a las recaídas al bajar las dosis. En casos refractarios se ha usado ciclofosfamida y plasmaféresis (6,20). Merece mención especial rituximab o anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, que es altamente efectivo en el SOMA (21). No hay consenso acerca de la efectividad de cada tratamiento o cuál debe ser usado como primera opción; las dosis usadas que se han descrito aparecen en la tabla 1.

Como tratamiento complementario, dada la localización de la lesión restante entre dos grandes vasos, y teniendo en cuenta el riesgo beneficio para la paciente, se decidió continuar la terapia usando el protocolo de riesgo intermedio del COG. Con base en el sistema de estratificación INRG (International Neuroblastoma Risk Group) se clasificó como estadio L2 (22). Este enfoque terapéutico no es muy común y, de conocimiento de los autores, solo ha sido reportado por Lucaccioni y colaboradores en un caso clínico de características similares (23). Aunque este protocolo se ha descrito como herramienta complementaria para la resección quirúrgica, en este caso fue utilizado como alternativa a la cirugía y se lograron excelentes resultados, debido a la remisión de la sintomatología ocho días después del inicio de la quimioterapia.

El pronóstico clínico de un paciente con *Opsoclonus mio-clonus* es excelente, con una tasa de supervivencia del 100%.

**Tabla 1. Terapias usadas en el síndrome de opsoclonus mioclonus pediátrico y sus reacciones adversas**

Fármaco	Dosis	Efecto secundario / riesgo
ACTH	75 IU/m <sup>2</sup> / 12 horas	Hipertensión, ganancia de peso, osteopenia, necrosis avascular, retraso del crecimiento; tendencia a la recaída al bajar la dosis
Prednisolona	2 mg/Kg/día	
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> , 3 día; mensual	
Ciclofosfamida	1-5 mg/kg	Alteraciones en la espermatogénesis y malignidades secundarias
Inmunoglobulina endovenosa	Dosis de inducción con 2 g/kg/ seguido por dosis mensual de 1 g/kg	Efectos neuropsicológicos, reacciones alérgicas, transmisión de enfermedades infecciosas a través de la transfusión
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas	Disminución del conteo de células B, aumento de riesgo de infecciones del sistema nervioso central, leucoencefalopatía progresiva multifocal

Fuente: modificado de (10) y (20).

Desde el punto de vista oncológico, tiende a ser mejor en pacientes con neuroblastoma que desarrollan SOMA. Y desde el punto de vista neurológico, depende de si hubo o no alteraciones motoras o neuropsicológicas, pues esto se vincula directamente con las secuelas y recaídas (10). En la literatura han sido reportadas alteraciones en el desarrollo del lenguaje (14). En el caso descrito, la paciente presenta retraso en la adquisición de lenguaje para la edad. Factores como presentación a edades tempranas, severidad y retraso en el diagnóstico se asocian a peores desenlaces neurológicos a largo plazo (14,24). Todos estos factores estuvieron presentes en este caso.

Con base en la literatura, este es el caso más joven reportado en Colombia (6,7). Dada la rareza y lo atípico de

la presentación del síndrome, es importante enfatizar en el criterio clínico y la familiaridad semiológica necesaria para que el médico tratante reconozca y pueda manejar un caso de SOMA sin retrasos. La quimioterapia se convierte en una alternativa para aquellos SOMA recurrentes o de difícil abordaje quirúrgico.

### Agradecimientos

Gracias a cada miembro del equipo. Agradecimiento especial y gratitud total a la madre de la paciente que siempre colaboró durante todo el proceso.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Matthay KK, Blaes F, Hero B, Plantaz D, De Alarcon P, Mitchell WG, 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 Lett.* 2005;228(1):275-82.
- Pranzatelli MR. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15(3):186-228.
- Ghia T, Kanhangad M, Alessandri AJ, Price G, Gera P, Nagarajan L. Opsoclonus-myoclonus syndrome, neuroblastoma, and insulin-dependent diabetes mellitus in a child: a unique patient. *Pediatr Neurol.* 2016;55:68-70.
- Pang KK, de Sousa C, Lang B, Pike MG. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(2):156-61.
- Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, Inoue H, Momonaka H, Oka M, et al. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain & Development.* 2015;37(7):656-60.
- Rodríguez Rangel DA, Gelvez Pinzón JD. Síndrome opsoclonus mioclonus paraneoplásico en pediatría: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb.* 2015;31(2):209-13.
- Paredes-Ebratt ÁM, Espinosa-García ET. Síndrome de Kinsbourne: reporte de un caso. *Iatreia.* 2017;30(1):81-5.
- Jackson JR, Tran HC, Stein JE, Shimada H, Patel AM, Marchelion A, et al. The clinical management and outcomes of cervical neuroblastic tumors. *J Surg Res.* 2016;204(1):109-13.
- Wilfong AA, Parke JT, McCrary JA, 3rd. Opsoclonus-myoclonus with Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. *Pediatr Neurol.* 1992;8(1):77-9.

10. Arroyo HA, Tringler N, De Los Santos C. Síndrome de opsoclonus-mioclonus. *Medicina (B Aires)*. 2009;69(1 Supl. 1):64-70.
11. Wilson LK, Draper G. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J*. 1974;3(5926):301-7.
12. Tan AH, Linn K, Sam IC, Tan CT, Lim SY. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome associated with dengue virus infection. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(2):160-1.
13. Krug P, Schleiermacher G, Michon J, Valteau-Couanet D, Brisse H, Peuchmaur M, et al. Opsoclonus-myoclonus in children associated or not with neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(5):400-9.
14. Pranzatelli MR, Tate ED. Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain & Development*. 2016;38(5):439-48.
15. Pranzatelli MR, Travelstead AL, Tate ED, Allison TJ, Verhulst SJ. CSF B-cell expansion in opsoclonus-myoclonus syndrome: A biomarker of disease activity. *Mov Disord*. 2004;19(7):770-7.
16. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR, Travelstead AL, Colliver JA, Ness JM, et al. BAFF/APRIL system in pediatric OMS: relation to severity, neuroinflammation, and immunotherapy. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):1.
17. Pranzatelli MR, Slev PR, Tate ED, Travelstead AL, Colliver JA, Joseph SA. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in childhood opsoclonus-myoclonus. *Pediatr Neurol*. 2011;45(1):27-33.
18. Sivaswamy L. Approach to acute ataxia in childhood: diagnosis and evaluation. *Pediatric Ann*. 2014;43(4):153-9.
19. Haden SV, McShane MA, Holt CM. Opsoclonus myoclonus: a non-epileptic movement disorder that may present as status epilepticus. *Arch Dis Child*. 2009;94(11):897-9.
20. Zarco L, Gil L, Millán SP, Pretelt F. Síndrome de opsoclonus-mioclonus-ataxia (OMA) parainfeccioso secundario a infección por citomegalovirus. *Acta Neurol Colomb*. 2011;27(4):237-42.
21. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, Longee D. Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatrics*. 2005;115(1):e115-e9.
22. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298-303.
23. Lucaccioni L, Bigi E, Garcinuno CC. Incidental diagnosis of thoracic ganglioneuroblastoma in a 3 years old female with wheezing. *Acta Biomed*. 2012;83(1):53-5.
24. Takama Y, Yoneda A, Nakamura T, Nakaoka T, Higashio A, Santo K, et al. Early detection and treatment of neuroblastic tumor with opsoclonus-myoclonus syndrome improve neurological outcome: A review of five cases at a single institution in Japan. *Eur J Pediatr Surg*. 2016;26(1):54-9.