

SÍNDROME OPSOCLONO MIOCLONO ATAXIA COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO EN NIÑOS

Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome as a paraneoplastic syndrome in children

AUTOR: Daniela Hernández Fernández^{1*}

RESUMEN

El síndrome opsoclono mioclono ataxia, también conocido como síndrome de Kinsbourne, es un trastorno neurológico autoinmune poco común que suele afectar a menores de 5 años, presentándose con mayor frecuencia entre los 18 y 24 meses de edad, y puede ser de origen paraneoplásico, infeccioso o idiopático¹. Este síndrome a menudo está relacionado con tumores de la cresta neural, especialmente con el neuroblastoma. La tríada clásica de este síndrome incluye ataxia, mioclonías (espasmos musculares de origen central) y opsoclono (movimientos oculares erráticos), así como cambios en el comportamiento, como irritabilidad o llanto inconsolable, y alteraciones en el patrón del sueño. Aunque no se comprende completamente su patogenia, se cree que la auto-reactividad de los linfocitos, tanto B como T, puede ser el origen de la enfermedad^{2,3}.

ABSTRACT

Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome (OMAS), also known as Kinsbourne's syndrome, is a rare autoimmune neurological disorder that primarily affects children under the age of 5, with a mean onset between 18-24 months. OMAS can occur as a paraneoplastic syndrome, as a result of an infection, or it can be idiopathic¹. The classic triad of OMAS includes ataxia, myoclonus (muscle spasms), and opsoclonus (unpredictable and involuntary eye movements). Additionally, affected individuals often experience behavioral changes, such as irritability, inconsolable crying, and disrupted sleep patterns. Ataxia is typically the first sign followed by opsoclonus. The pathogenesis of OMAS is not completely understood, but it is believed to be associated with auto-reactivity of B and T lymphocytes^{2,3}.

INTRODUCCIÓN

El síndrome opsoclono mioclono ataxia (SOMA), también conocido como síndrome de Kinsbourne, es un trastorno neurológico autoinmune poco frecuente que afecta principalmente a menores de 5 años, con una media de presentación entre los 18 y los 24 meses. Puede ser paraneoplásico, infeccioso o idiopático¹. Fue descrito por primera vez en 1962 por Marcel Kinsbourne como "síndrome de los ojos danzantes" después de observar a seis niños que inicialmente habían sido clasificados como encefalopatía mioclónica pero que posteriormente recibieron el diagnóstico de SOMA³.

Este síndrome se encuentra comúnmente asociado con tumores de la cresta neural, en especial con el neuroblastoma, seguido del ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma y finalmente el hepatoblastoma³. Alrededor del 50% de los niños que presentan este síndrome tienen un neuroblastoma subyacente; sin embargo, solo el 2% de los pacientes pediátricos diagnosticados con neuroblastoma desarrollan SOMA^{1,2}. Además, también se ha relacionado al SOMA con infecciones por Mycoplasma, Streptococcus, EBV, adenovirus, VIH, dengue, coxsackie B3 y otros^{1,4}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Este síndrome se caracteriza por la presencia de una tríada clásica: ataxia, mioclonías (espasmos musculares de origen central) y opsoclono (movimientos oculares erráticos). Además, también puede haber cambios en el comportamiento². Por lo general, el SOMA comienza con alteraciones conductuales, como cambios en la personalidad, irritabilidad excesiva y llanto inconsolable. También puede haber alteraciones en el patrón del sueño, como insomnio acompañado de terrores nocturnos, así como letargo y somnolencia en algunos casos^{2,3}. La ataxia se presenta de manera gradual con inestabilidad de la marcha y caídas que pueden durar días o semanas. Posteriormente, se agregan las otras manifestaciones, como las mioclonías que afectan la cara, cuello y extremidades, y que tienden a agravarse con estímulos dolorosos o estrés. El opsoclono es el signo más característico de esta enfermedad, aunque no siempre está presente o puede tardar en manifestarse. A veces, el opsoclono puede

presentarse como un flutter ocular, lo que puede retrasar el diagnóstico ^{2,3}.

ABORDAJE Y DIAGNÓSTICO

Es fundamental destacar la relación entre el SOMA y el neuroblastoma, ya que el 50% de los niños que padecen SOMA tienen un neuroblastoma asociado. El neuroblastoma es el tumor sólido más común en la infancia fuera del cerebro, y representa cerca del 10% de todos los cánceres infantiles ⁵. El diagnóstico se suele realizar alrededor de los 18 meses de edad, y la mayoría de los casos se presentan en menores de 5 años. Los lugares más habituales de localización son el abdomen y el tórax, especialmente en lactantes, afectando a las glándulas suprarrenales, los ganglios paravertebrales y el mediastino posterior ⁶. Dado que el neuroblastoma proviene de las células de la cresta neural, el tumor secreta ciertas sustancias y metabolitos que pueden ser útiles en su diagnóstico, aunque ninguna de ellas es específica para esta enfermedad.

El diagnóstico de SOMA se basa en criterios clínicos, y un consenso de expertos propuso una serie de cuatro criterios, de los cuales al menos tres deben cumplirse para confirmar el diagnóstico, como se indica en la Tabla 1 ^{2,4}.

El abordaje del paciente debe incluir análisis de laboratorio como BHC, electrolitos séricos, química sanguínea, VSG y proteína C reactiva, serología y PCR para virus como EBV, VIH, enterovirus, entre otros ^{4,5}. La punción lumbar para evaluar el líquido cefalorraquídeo (LCR) es relevante ya que nos puede ayudar a descartar entidades que simulan SOMA. En el paciente con este síndrome se puede encontrar elevación de leucocitos y bandas oligoclonales; debe de realizarse citometría de flujo cuando sea posible ya que la expansión de células B puede ser un marcador de SOMA y un valor de referencia para utilizar terapias dirigidas ⁴. Para descartar la presencia de neuroblastoma, se recomienda realizar como primera instancia una resonancia

Criterios diagnósticos de síndrome opsoclono-mioclono-ataxia:
(1) Opsoclono o flutter ocular
(2) Mioclonías y/o ataxia
(3) Diagnóstico de neuroblastoma
(4) Cambios en el comportamiento y/o en el patrón del sueño, frecuentemente representado como irritabilidad

Tabla 1.

magnética que cubra desde el cuello hasta la pelvis, incluyendo las glándulas suprarrenales y ganglios paravertebrales. En caso de que este estudio resulte negativo, se debe repetir para identificar cualquier tumor que no haya sido detectado previamente, el tiempo en el que se debe repetir el estudio no está establecido. Asimismo, se deben solicitar estudios de metabolitos de catecolaminas en orina, como el ácido homovanílico y ácido vanililmandélico, así como enolasa neuronal específica, DHL y ferritina en suero. Estos estudios son importantes para descartar la presencia de neuroblastoma y guiar el tratamiento ^{4,6}.

Se han intentado identificar marcadores inmunológicos para comprender mejor la fisiopatología del SOMA. Entre ellos se encuentran BAFF y CXCL13, citocinas involucradas en la respuesta mediada por células B, y CCL17, CCL19, CCL21 y CCL22, citocinas involucradas en la respuesta mediada por células T ⁴. Además, autoanticuerpos como los anticuerpos anti-Hu y los anticuerpos anti-neurofilamentos han sido identificados por Blaes et al. y Korfei et al. en sus estudios con pacientes pediátricos con SOMA. Si bien estos marcadores no son específicos, podrían utilizarse en el futuro para medir la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento ^{4,7,8}. En cuanto al tratamiento del neuroblastoma,

este depende de la estratificación de riesgo del tumor. En algunos casos se utiliza tratamiento quirúrgico, quimioterapia o ambos, lo cual suele mejorar los síntomas del síndrome paraneoplásico. Sin embargo, en la mayoría de los casos esto no es suficiente y se requiere agregar terapia inmunológica ⁴.

Para el tratamiento de SOMA, se utilizan diversos agentes, ya sea solos o en combinación. Entre los principales medicamentos involucrados se encuentran ACTH, esteroides vía oral o IV (como la dexametasona o la prednisolona), IgIV, ciclofosfamida y, en algunos casos, Rituximab ^{4,9}. La combinación de la terapia específica para el neuroblastoma con la inmunoterapia ha demostrado ser efectiva para reducir los síntomas de este síndrome paraneoplásico, lo que respalda la hipótesis de que el sistema inmunológico está involucrado en el origen de esta enfermedad.

PRONÓSTICO

En general, los neuroblastomas que se asocian con SOMA suelen ser tumores de menor tamaño que se diagnostican en etapas tempranas, lo cual les otorga un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento ³. En este sentido, suelen ser clasificados como de bajo o riesgo intermedio, y se presentan sin metástasis.

Aunque pocos pacientes tienen una recuperación completa después del tratamiento, la mayoría presenta secuelas cognitivas y motoras a largo plazo ¹⁰. La ataxia, la apraxia, las alteraciones en la coordinación y las alteraciones en la motricidad fina son las secuelas más comunes. Sin embargo, estas complicaciones no suelen afectar las actividades cotidianas del paciente, a diferencia de las alteraciones cognitivas y los trastornos del comportamiento que sí afectan el funcionamiento diario. Estos últimos pueden manifestarse como discapacidad intelectual, discapacidad en diferentes formas de aprendizaje (como la dislexia, el déficit de atención y las funciones visoespaciales) y falta de regulación del comportamiento ⁴.

CONCLUSIÓN

El SOMA, aunque raro, es muy relevante en el contexto de los síndromes paraneoplásicos debido a su alta asociación con tumores de la cresta neural. En caso de presentarse esta sintomatología, es necesario realizar todos los estudios pertinentes para identificar una masa subyacente y descartar etiologías infecciosas.

Afortunadamente, la mayoría de los casos que se presentan como síndrome paraneoplásico tienen un buen pronóstico oncológico. Sin embargo, es importante no perder de vista que la mayoría de estos pacientes necesitarán seguimiento a largo plazo debido a las secuelas motoras y conductuales que pueden persistir a pesar del éxito del tratamiento médico y quirúrgico.

REFERENCIAS

- ¹ UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/opsoclonus-myooclonus-syndrome/p...arch_result&selectedTitle=1~16&usage_type=default&display_rank=1
- ² Bhatia P, Heim J, Cornejo P, Kane L, Santiago J, Kruer MC. Opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome in children. J Neurol [Internet]. 2022;269(2):750–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10536-3>
- ³ Rodríguez-Rangel D., Gelvez-Pinzón J. Síndrome opsoclonus miooclonus paraneoplásico en pediatría: reporte de caso y revisión de la literatura. Acta Neurol Colomb. 2015; 31 (2): 209-213.
- ⁴ Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, Angelini P, Hemingway C, Irani SR, et al. Diagnosis and management of opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome in children: An international perspective. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm6 [Internet]. 2022;9(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000001153>
5. Martínez-Sebastián A, Ainsa-Laguna D., Hernández-Muela S. Síndrome de Kinsbourne: caso clínico pediátrico, Acta Pediatr Méx. 2021; 42 (1):21-6.
6. Dome, J., Rodríguez-Galindo C., Spunt S., Santana V. Tumores sólidos pediátricos. Niederhuber J., Armitage J., Doroshow J., Kastan M., Tepper J. Abelloff. Oncología clínica. 6ta edición. Elsevier. 2020; 1703-1747.
7. Korfei M., Fülhuber V., Schimdt-Wöll T., Kaps M., Preissner K, Blaes F. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-miooclonus syndrome. Journal of Neuroimmunology. 2005; 170; 150-157. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.08.018
8. Blaes F, Fülhuber V, Korfei M, Tschernatsch M, Behnisch W, Rostasy K, et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. Ann Neurol [Internet]. 2005;58(2):313–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20539>
9. Pranzatelli MR, Tate ED. Dexamethasone, Intravenous Immunoglobulin, and Rituximab Combination Immunotherapy for Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. Pediatr Neurol [Internet]. 2017;73:48–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.027>
10. Pike, M. Opsoclonus-myooclonus syndrome. Dulac O., Lassonde M., Sarnat H.B. Handbook of clinical neurology. Vol. 112 Pediatric neurology part II. Elsevier. 2013; 1209-1211.