

Síndrome de opsoclono-mioclono: ¿hasta cuándo seguir investigando?

S. Ramos^a, T. Temudo^b

OPSOCLONUS MYOCLONUS SYNDROME: HOW LONG ARE WE GOING TO GO ON RESEARCHING?

Summary. Introduction. *Opsoclonus myoclonus is a rare neurological syndrome affecting children and adults, and which is characterised by a sudden onset of chaotic eye movements and myoclonias. In children it generally appears before the age of three as a parainfectious or paraneoplastic process; the type of tumour most frequently associated with this syndrome is the neuroblastoma.* Case report. *We report the case of a 22 month old girl who, after a febrile syndrome probably caused by a virus, began to present myoclonias in the upper and lower limbs, opsoclonus, a marked ataxic gait and extreme irritability. After ruling out neoplasia, oral corticotherapy was started and the neurological picture gradually improved.* Conclusion. *By reporting this clinical picture, our intention is to make the particular aspects of this neurological condition known, and highlight the need for neoplasias to be detected in time and for early treatment in order to prevent sequelae, especially when it appears as a paraneoplastic syndrome.* [REV NEUROL 2002; 35: 322-5]

Key words. Child. Detection. Neuroblastoma. Opsoclonus myoclonus syndrome.

INTRODUCCIÓN

El opsoclono-mioclono (OM) es un atípico síndrome neurológico que afecta a niños y adultos, caracterizado por un cuadro de instalación aguda o subaguda de movimientos oculares rápidos, conjugados y multidireccionales, de mioclonías y de ataxia cerebelosa [1-4]. Las mioclonías pueden localizarse en el tronco, en las extremidades (un miembro o parte de él) o afectar a los músculos faciales (peribucales y palpebrales) [5].

La sistematización de este cuadro clínico fue realizada en 1962 por Kinsbourne, quien lo diferenció claramente de una epilepsia mioclónica y de otros síntomas cerebelosos; de ahí que también se designe como encefalopatía mioclónica de Kinsbourne [4,6].

La presencia de los movimientos oculares y de las mioclonías violentas de los miembros fue descrita particularmente por Dyken Kolar, en 1968, como *dancing eyes, dancing feet syndrome* [7].

Aunque puede aparecer en el adulto, se ha descrito más frecuentemente en niños [4,8].

En los niños se presenta durante los primeros años de vida –generalmente hasta los 3 años–, sin predominio de un sexo, y puede interrumpir una etapa crítica de su desarrollo cognitivo y motor [3-5]. Aunque puede subyacer a un proceso infeccioso, aparece, aproximadamente en un 50% de los casos, como síndrome paraneoplásico [2,3,9,10]. Algunos agentes infecciosos implicados en este síndrome son el virus Epstein-Barr (EBV), enterovirus (p. ej., poliovirus, coxsackievirus), virus de la parotiditis, *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Rickettsia* y agente de la malaria [4,11-14].

El neuroblastoma es el tumor más comúnmente asociado al síndrome OM en los niños [2,9,15]. En este tumor, el OM puede ser su forma de presentación en un 2-7% de los casos [2,9]. Su localización habitual es la abdominal, pero puede aparecer a lo largo de toda la cadena simpática [16-18]. La presencia del neuroblastoma puede no detectarse en un examen físico, por lo que se necesita recurrir a técnicas de imagen (TAC, RM) [9] u otros métodos de diagnóstico más específicos, principalmente la cintilografía con [¹²³I] o [¹³¹I] metaiodobencilguanidina (MIBG) [16,17]. Destaca el hecho de que este síndrome puede presentarse varios meses antes de que aparezca cualquier evidencia bioquímica o radiológica de tumor, e incluso después de la desaparición del mismo [2,5,19,20]. Curiosamente, la extirpación del tumor puede no mejorar la sintomatología neurológica, especialmente la ataxia y los déficit cognitivos [2].

En la infancia, otros tumores –además del neuroblastoma– pueden asociarse a este síndrome neurológico, especialmente el hepatoblastoma [21]. Se ha descrito un caso con hiperfosfatemia (aumento sérico de la fosfatasa alcalina) [22] y otro asociado a una diabetes mellitus insulino dependiente [23].

A pesar de la investigación, el mecanismo fisiopatológico del OM todavía permanece sin esclarecerse.

La localización anatómica responsable del opsoclono todavía se desconoce, pero puede afectar al cerebelo o al tronco cerebral [3,9,19,24,25]. A pesar de ello, en la mayoría de los casos no se encuentran otras anomalías [26].

La evolución es variable e imprevisible, y se pueden producir remisiones espontáneas, parciales o totales, o prolongarse en el tiempo. En algunos casos se producen recaídas con agravamiento de la sintomatología, precipitadas por infecciones respiratorias o por la disminución o suspensión del tratamiento [1-3,5,9,15,27,28].

Los pacientes que presentan neuroblastoma asociado al OM tienen un mejor pronóstico en lo relativo a los neuroblastomas en general [2,4,9,15,27,28]. El pronóstico de este síndrome neurológico, sin embargo, es difícil de establecer, y es necesario un seguimiento prolongado. Las secuelas pueden variar (desde motoras, cognitivas, del lenguaje y del comportamiento [1-3,5,9,19]) y en la mayoría de los casos se asocian al neuroblastoma [15,19].

El tratamiento consiste habitualmente en ACTH, corticosteroides o inmunoglobulinas en altas dosis. Se han utilizado otros fármacos, principalmente inmunosupresores [2,5,9,19,27-29].

Recibido: 12.01.01. Recibido en versión revisada: 09.04.01. Aceptado: 11.06.02.

^a Interna complementar de Pediatría. ^b Asistente Hospitalar Graduada de Pediatría e Neuropediatría. Consulta de Neuropediatría. Serviço de Pediatría. Hospital Geral de Santo António. Porto, Portugal.

Correspondencia: Dra. Sandra Maria Moreira Ramos. Serviço de Pediatría. Hospital Geral de Santo António. Largo Professor Abel Salazar. 4050 Porto, Portugal. E-mail: teresatemudo@netcabo.pt.

Agradecimientos. A la Dra. Carla Carmona, por realizar la evaluación psicológica de la paciente.

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

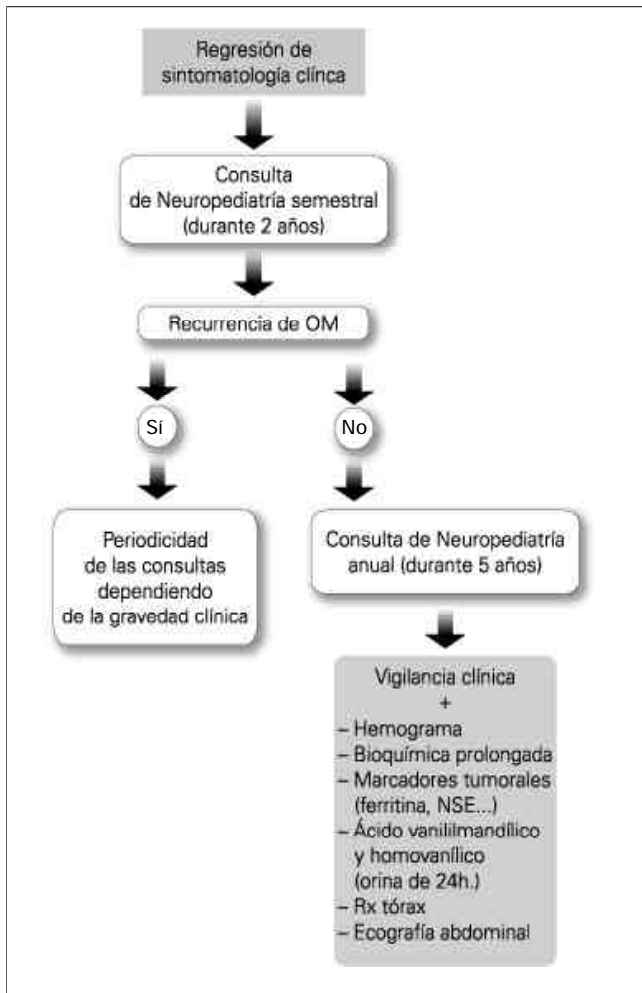


Figura. Seguimiento del síndrome de opsoclono-mioclono.

CASO CLÍNICO

Niña de 22 meses de edad, primera hija de una pareja joven y no consanguínea, fruto de una gestación controlada, que cumplió su tiempo y con un período neonatal sin complicaciones. Siempre fue una niña sana y con un desarrollo psicomotor normal. Los antecedentes familiares son irrelevantes.

En el contexto de un síndrome febril de probable etiología vírica, con una duración aproximada de 24 h, aparece un cuadro de 'temblores' generalizados, desequilibrio marcado en la marcha, movimientos oculares anómalos y extrema irritabilidad. El cuadro clínico persistió, y la niña fue atendida por primera vez en la consulta de Neuropediatría del HGSA, después de 15 días del inicio de la sintomatología. En ese momento, se constata una ataxia marcada, que le imposibilita la marcha autónoma, mioclonías de los miembros superiores e inferiores, movimientos oculares sacádicos, conjugados y multidireccionales, acompañados de mioclonías palpebrales y extrema labilidad emocional. Los movimientos oculares se agravaban con la ansiedad y el llanto. El resto del examen físico era normal. Frente al diagnóstico de un síndrome OM, se impuso el rastreo de una neoplasia, básicamente el neuroblastoma. En los exámenes efectuados destaca el hemograma y la bioquímica, con función renal y hepática normales; el examen citoquímico del líquido, normal; serologías en la sangre y el líquido para detectar virus respiratorios, virus entéricos, *Mycoplasma*, EBV, parvovirus y el grupo del herpes (herpes, varicela zoster, citomegalovirus), también negativas; prueba de Rogers, negativa; dosificación del ácido vanililmandílico y homovanílico en la orina de 24 h, normal; marcadores tumorales negativos (enolasa neuronal específica y ferritina), ecografía abdominal, EEG, RM cerebral y medular, normales, y un MIBG con [123], negativo.

Tras excluirse la neoplasia, se inició la corticoterapia sistémica con prednisolona 1 mg/kg/día, con una mejora progresiva del cuadro neurológico;

Tabla. Investigación inicial del síndrome de opsoclono-mioclono.

Causas metabólicas o tóxicas
Detección de drogas (sangre u orina)
Glucosis, ionograma con calcio, magnesio y fósforo
Función renal y hepática (incluida fosfatasa alcalina)
Causa infecciosa/lesión estructural del sistema nervioso central
Punción lumbar (citoquímico y vírico)
EEG
TAC/RM cerebral
Exploración de neoplasia (neuroblastoma)
Hemograma
Ferritina, NSE, anticuerpos antineuronales (anti-Hu)
Prueba de Rogers
Dosis de ácido vanililmandílico (AVM) y ácido homovanílico (AHV) y otros metabolitos catecolaminérgicos (orina de 24 h)
TAC/RM torácico, abdominal y pélvico.
MIBG (con [123])

presentó apenas un leve opsoclono durante un mes desde el inicio del tratamiento, hecho que motivó la suspensión de la corticoterapia.

Seis meses después del diagnóstico se efectuó una evaluación psicológica a la niña y se utilizó la escala de Griffiths: presentó un CI y CD adecuados para su edad, pero se esbozó una leve perturbación de la motricidad fina y de la coordinación de ojos y manos, probablemente relacionada con un leve opsoclono, que todavía presentaba. Se repitió el hemograma, la bioquímica, los marcadores tumorales, la dosificación del ácido vanililmandílico (AVM) y homovanílico (AHV) en la orina de 24 h, ecografía abdominal y radiografía de tórax, que fueron normales.

Después de dos años del diagnóstico, la niña presenta una evolución estaturoponderal y un desarrollo psicomotor adecuados, y el examen neurológico se mantiene normal.

DISCUSIÓN

Debido a la rareza de este síndrome neurológico, nuestra intención al presentar este caso clínico es dar a conocer los aspectos particulares de la clínica neurológica y señalar la necesidad de una exploración a tiempo de las neoplasias, principalmente del neuroblastoma, que puede asociarse en casi un 50% de los casos [1,9,17].

Dado que el OM relacionado con el neuroblastoma puede desaparecer o estabilizarse si se trata el tumor, todos los pacientes que manifiesten esta sintomatología neurológica deberían someterse a una exploración exhaustiva de este tipo de tumor, que, en un elevado porcentaje de los casos, presenta características biológicas favorables, lo que se traduce en una mayor tasa de supervivencia [9,15,27,29].

Se han defendido varias combinaciones de exámenes imagenológicos para efectuar la exploración del neuroblastoma, que han ido variando con los avances científicos y tecnológicos [17,19].

Los marcadores bioquímicos de los tumores neuroendocrinos, principalmente el AVM y el AHV, también se propusieron para el examen [1,16,17,27]; sin embargo, algunos autores muestran una menor fiabilidad de los niveles de catecolaminas urinarias para el diagnóstico y seguimiento del neuroblastoma [30,31], y cuestionan incluso las dosis seriadas [1].

La cintilografía con MIBG muestra una buena sensibilidad

(85-95%) y especificidad (de aproximadamente el 100%), y constituye un examen seguro para la exploración del neuroblastoma primario o metastático [17,18]. No obstante, se ha publicado poco en relación con el uso de MIBG en la investigación de pacientes con OM, probablemente debido a la rareza del síndrome [32].

Basándonos en la revisión de la bibliografía, proponemos un algoritmo para la investigación (Tabla) y el seguimiento (Figura) de los casos de OM.

En caso de existir una neoplasia asociada, se debe efectuar su tratamiento específico ya que la quimioterapia parece que mejora el pronóstico del cuadro neurológico [15]. Sin embargo, en caso de que no se produzca una remisión del cuadro neurológico, se debe intentar la terapia farmacológica para el OM. Para su tratamiento, se administra habitualmente ACTH, corticosteroides (p. ej., prednisona 0,5-3 mg/kg/día) o inmunoglobulinas en altas dosis; la duración de la terapia es muy variable, de acuerdo con la respuesta clínica [1,6,27-29]. En algunos casos, es necesario recurrir a la terapia inmunosupresora e incluso asociar un antipsicótico [15]. Hay que señalar que se han registrado varios casos en los que la resolución fue espontánea [5,12,13].

A partir de la bibliografía consultada, los resultados no son concluyentes en cuanto a la eficacia de un tratamiento específico y existen casos en los que se probó más de un fármaco [5,15,19]. Algunos estudios mencionan que la ACTH podrá inducir la respuesta terapéutica más rápidamente; sin embargo, esa respuesta

también puede tardar semanas en manifestarse. Por otro lado, los pacientes que presentan una mejor respuesta clínica inicial no tienen por qué experimentar, necesariamente, menos secuelas neurológicas [19]. En algunos casos, un peor pronóstico parece correlacionarse con una mayor duración y un mayor número de exacerbaciones del OM [28], y no como un retraso en la institución del tratamiento [19].

Todavía persisten muchas dudas, principalmente en cuanto a la elección del fármaco más indicado y las dosis que se deben administrar, y existe controversia en cuanto al tratamiento de las recaídas. Albergamos dudas sobre la necesidad de repetir la investigación de la neoplasia oculta, dado que algunos autores apuntan a un riesgo de hasta el 10% después de cinco años de iniciarse la sintomatología [19].

Tras la regresión de los síntomas clínicos, programamos una consulta de neuropediatría semestral durante los primeros dos años. Si no se produjera una recurrencia de los síntomas, se pasaría a la consulta anual durante cinco años. Defendemos también la realización, una vez al año, durante cinco años, del hemograma, bioquímica, marcadores tumorales, dosis de AVM y AHV en orina de 24 h, radiografía de tórax y ecografía abdominal.

Concluimos que, ante un cuadro de OM, debe efectuarse una investigación protocolizada, para poder excluir la neoplasia oculta y poder instituir una terapia adecuada. Señalamos asimismo que es imprescindible un seguimiento prolongado de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Boltshauser E, Deonna T, Hirt HR. Myoclonic encephalopathy of infants or 'dancing eyes syndrome'. *Helv Paediat Acta* 1979; 34: 119-33.
- Wheeler DS, Starr SR. Case 2 presentation. *Pediatr Rev* 1998; 19: 281-3.
- Papero PH, Pranzatelli MR, Margolis LJ, Tate E, Wilson LA, Glass P. Neurobehavioral and psychosocial functioning of children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 913-32.
- Aicardi J. Parainfectious and other inflammatory disorders of immunological origin. In Aicardi J, ed. *Disease of nervous system in childhood*. 2 ed. Oxford: MacKeith Press; 1998. p. 449-51.
- Rodríguez-Barrionuevo AC, Caballero-Morales LA, Delgado-Marqués MP, Mora-Ramírez MD, Martínez-Antón J. Síndrome de Kinsbourne: revisión de nuestra casuística. *Rev Neurol* 1998; 26: 956-9.
- Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 271-6.
- Dyken P, Kolar O. Dancing eyes, dancing feet: infantile polymyoclonia. *Brain* 1968; 91: 305-20.
- Angus A, Fernández W, Fernández F. Myasthenia gravis in a child with sequelae of opsoclonus-myoclonus syndrome. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 88-9.
- Graaf JH, Tamminga RJ, Kamps W. Paraneoplastic manifestations in children. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 784-91.
- Posner JB. Autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Comment on: J Pediatr* 1997; 130: 878-84.
- Imtiaz KE, Vora JP. Dancing eyes-dancing feet. *Lancet* 1999; 354: 390.
- Sébire G, Palmer P, Lebon P, Tabarki B. Spontaneous recovery of opsoclonus-myoclonus syndrome caused by enterovirus infection. *Comment on: J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 406-22.
- Ichiba N, Miyake Y, Sato K, Oda M, Kimoto H. Mumps-induced opsoclonus-myoclonus and ataxia. *Pediatr Neurol* 1988; 4: 224-7.
- Sheth RD, Horwitz SJ, Aronoff S, Gingold M, Bodensteiner JB. Opsoclonus-myoclonus syndrome secondary to Epstein-Barr virus infection. *J Child Neurol* 1995; 10: 297-9.
- Russo C, Cohn SL, Petruzzi MJ, Alarcón PA. Long-term neurologist outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 284-8.
- Parisi MT, Hattner RS, Matthay KK, Berg BO, Sandler ED. Optimized diagnostic strategy for neuroblastoma in opsoclonus-myoclonus. *J Nucl Med* 1993; 34: 1922-6.
- Shapiro B, Shulkin BL, Hutchinson RJ, Bass JC, Gross MD, Sisson JC. Locating neuroblastoma in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Nucl Biol Med* 1994; 38: 545-55.
- Brudeur GM, Pritchard J, Berthold F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma, diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 8: 1466.
- Pohl KRE, Pritchard J, Wilson J. Neurological sequelae of the dancing eye syndrome. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 237-44.
- Grosfield J. Neuroblastoma in infancy and childhood. In Hays DM, ed. *Pediatric surgical oncology*. Orlando: Grune and Stratton; 1986. p. 63-85.
- Wilfong AA, Park JT, MacCrary JA. Opsoclonus-myoclonus with Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 77-9.
- Hasaerts DE, Gorus FK, Meirleir LJ. Dancing eyes syndrome and hiperphosphatasemia. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 432-4.
- Lenti C, Bognetti E, Bonfanti R, Bonifacio E, Meschi F. Myoclonic encephalopathy and diabetes mellitus in a boy. *Dev Med Child Neurol* 1999; 49: 489-90.
- Hattori T, Hirayama K, Imai T, Yamada T, Kojima S. Pontine lesion in opsoclonus-myoclonus syndrome shown by MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1572-5.
- Oguro K, Kobaiashi J, Aiba H, Hojo H. Opsoclonus-myoclonus syndrome with abnormal single photon emission computed tomography imaging. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 334-6.
- Dropcho EJ. Neurological manifestations of systemic disease. The remote effects of cancer on the nervous system. *Neurol Clin* 1989; 7: 579-603.
- Koh PS, Raffensperger JG, Berry S, Larsen MB, Johnstone HS, Chou P, et al. Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J Pediatr* 1994; 125: 712-6.
- Telander RL, Smithson WA, Groover RV. Clinical outcome in children with acute cerebellar encephalopathy and neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 11-4.
- Petruzzi MA, Alarcón PA. Neuroblastoma associated opsoclonus-myoclonus treated with intravenously administered immune globulin G. *J Pediatr* 1994; 127: 328-9.
- Gitlow SE, Dziedzic LB, Strauss L, Greenwood SM, Dziedzic SW. Biochemical and histologic determinants in the prognosis of neuroblastoma. *Cancer* 1973; 32: 898-905.
- Laug WE, Siegel SE, Shaw KNF, Landing B, Baptista J, Gutenstein M. Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis of neuroblastoma. *Pediatrics* 1978; 62: 77-83.
- Parisi MT, Hattner RS, Matthay KK, Berg BO, Sandler ED. Where is the neuroblastoma? Optional diagnostic strategy in pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome using MIBG. *J Nucl Med* 1992; 33: 930.

**SÍNDROME DE OPSOCLONO-MIOCLONO:
¿HASTA CUÁNDO SEGUIR INVESTIGANDO?**

Resumen. Introducción. Opsoclonio-mioclonio es un raro síndrome neurológico que afecta a niños y adultos, y que se caracteriza por un inicio abrupto de movimientos oculares caóticos y de mioclonías. En los niños aparece, en general, durante los primeros tres años de vida y se desarrolla como un proceso parainfeccioso o paraneoplásico; el neuroblastoma constituye el tumor más frecuentemente asociado a este síndrome. Caso clínico. Presentamos el caso de una niña de 22 meses de edad que, después de un síndrome febril de probable etiología vírica, inició un cuadro de mioclonías de los miembros superiores e inferiores, opsoclonio, ataxia marcada de la marcha y extrema irritabilidad. Tras excluir la neoplasia, se inició la corticoterapia oral, con mejoría progresiva del cuadro neurológico. Conclusión. Nuestra intención al presentar este cuadro clínico es dar a conocer los aspectos particulares de esta clínica neurológica, y hacer hincapié en la necesidad de una detección a tiempo de las neoplasias y de un tratamiento precoz, con el fin de evitar secuelas, especialmente cuando aparece como síndrome paraneoplásico. [REV NEUROL 2002; 35: 322-5]

Palabras clave. Detección. Neuroblastoma. Niño. Síndrome de opsoclonio-mioclonio.

**SÍNDROME DE OPSOCLONUS-MIOCLONUS:
ATÉ QUANDO INVESTIGAR?**

Resumo. Introdução. Opsoclonus-mioclonus é um síndrome neurológico raro que afecta crianças e adultos e que se caracteriza por um início abrupto de movimentos oculares caóticos e de mioclonias. Nas crianças surge, em geral, nos três primeiros anos de vida, ocorrendo como um processo parainfeccioso ou paraneoplásico, sendo o neuroblastoma o tumor mais frequentemente associado a este síndrome. Caso clínico. É apresentado o caso de uma criança de 22 meses de idade, de sexo feminino, que, após síndrome febril de provável etiologia viral, inicia um quadro de mioclonias dos membros superiores e inferiores, opsoclonus, ataxia marcada da marcha e extrema irritabilidade. Após exclusão de neoplasia, iniciou corticoterapia oral, com melhoria progressiva do quadro neurológico. Conclusão. Ao apresentar este caso clínico, pretendemos dar a conhecer os aspectos particulares desta clínica neurológica, salientando a necessidade de um rastreio atempado de neoplasias e de um tratamento precoce, na tentativa de evitar sequelas, especialmente quando surge como síndrome paraneoplásico. [REV NEUROL 2002; 35: 322-5]

Palavras chave. Criança. Neuroblastoma. Rastreio. Síndrome de opsoclonus-mioclonus.