

Síndrome opsoclono-mioclono-atáxico paraneoplásico***Paraneoplastic opsoclonus myoclonus ataxia syndrome*****S. Aguilera¹, M.P. Botella¹, C. Salado², A. Bosque², I. Ocio¹, J.I. Montiano²****RESUMEN**

El síndrome opsoclono-mioclono-atáxico (SOMA) es un trastorno del movimiento muy infrecuente, de origen autoinmune y de aparición a cualquier edad, más probable entre los 6-36 meses.

Se presenta el caso de una niña de 30 meses, previamente sana, que desarrolló progresivamente en cuatro días marcha inestable, temblor intencional, habla escandida, irritabilidad y trastorno del sueño. El resto de la exploración física y neurológica era normal. Presentó exantema leve tres semanas antes. Al ingreso, la analítica general, cultivos, tóxicos en orina, serologías, electroencefalograma y tomografía cerebral (TC) fueron normales. La punción lumbar mostró linforraquia leve. Al quinto día desde el inicio, la ataxia impedía la sedestación y el temblor era generalizado agravado probablemente por mioclonías intencionales. Aparecieron entonces movimientos oculares rápidos, sacádicos, multidireccionales, aunque conjugados. Ante el diagnóstico de opsoclono, se solicitó radiografía de tórax observando una masa torácica paravertebral, corroborada en la TC torácica. La cirugía confirmó un ganglioneuroblastoma localizado. La enolasa neuronal específica en sangre y catecolaminas en orina fueron normales. El opsoclono desapareció con prednisona oral a altas dosis y tras cirugía. Un año después precisaba dosis mínima de corticoide por aparición de leve inestabilidad de la marcha e irritabilidad al suspender la medicación.

Palabras clave. Opsoclono. Mioclonías. Ataxia. Ganglioneuroblastoma.

ABSTRACT

Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome (OMAS) is a very infrequent paraneoplastic or postinfectious movement disorder, which may occur at any age, most commonly between 6 and 36 months of age.

In four days, a previously healthy 30-month-old girl progressively developed gait instability, intention tremor, dysarthric speech, irritability and altered sleep. Physical and neurological examination did not reveal additional deficits. She had had a transient exanthema without fever three weeks before. Basic blood analysis, serologies, cultures, urine toxin detection, EEG and cerebral CT were normal. Lumbar puncture showed minimal lymphocytosis. On the fifth day following the onset of symptoms, the ataxia worsened, precluding sitting, and the tremor was aggravated by intentional myoclonus. Chaotic saccadic, large amplitude multidirectional but conjugated eye movements appeared. An opsoclonus was suspected and a chest X-ray and CT revealed a paravertebral thoracic mass. Surgery confirmed a localized ganglioneuroblastoma. Blood neuron-specific enolase and urine catecholamine levels were normal. Opsoclonus disappeared with high doses of prednisone and following surgery. Ataxia improved but the patient still required low daily doses of steroids for one year.

Key words. Opsoclonus. Myoclonus. Ataxia. Ganglioneuroblastoma.

An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (1): 91-95

1. Unidad de Neuropediatría. Hospital de Txagorritxu. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.
2. Servicio de Pediatría. Hospital de Txagorritxu. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.

Recepción el 7 de octubre de 2008

Aceptación provisional el 26 de noviembre de 2008

Aceptación definitiva el 10 de diciembre de 2008

Este trabajo ha sido presentado como póster moderado en la XXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neuropediatría, Zaragoza, 18-19 de septiembre de 2008.

Correspondencia:

Sergio Aguilera Albesa
Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría
Hospital de Txagorritxu
José Achotegui s/n
01009 Vitoria-Gasteiz
Álava. España
Tfno. +34 945007000
Fax: +34 945007359
E-mail: saguileraa@alumni.unav.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome opsoclon-mioclono-atáxico (SOMA) o encefalopatía de Kinsbourne es un trastorno del movimiento de origen autoinmune frecuentemente paraneoplásico o parainfeccioso. Es raro y puede aparecer a cualquier edad, aunque con mayor frecuencia entre los 6 y 36 meses. El diagnóstico es clínico, aunque alguno de los tres signos cardinales puede no estar presente y las mioclonias pueden ser de refuerzo intencional disimuladas con el temblor^{1,2}. Su presentación puede ser aguda, subaguda o crónica, apareciendo con frecuencia en primer lugar la ataxia. El opsoclon es un trastorno de la motricidad ocular sacádica y su aparición es un signo de alarma para buscar en todos los casos un posible tumor de células derivadas de la cresta neural (TCN), incluso ante la evidencia inicial de un origen parainfeccioso³. Presentamos el caso de una niña con SOMA de origen paraneoplásico, describiendo la semiología clínica de este síndrome y aportando un enfoque diagnóstico y terapéutico actualizado.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña de 30 meses que acudió al servicio de urgencias por presentar en los últimos dos días una ligera inestabilidad en la marcha y temblor intencional. Los padres referían que tres semanas antes había aparecido un exantema generalizado leve sin fiebre que se resolvió espontáneamente en pocos días. Entre sus antecedentes personales no existían alergias conocidas ni traumatismos previos y su calendario vacunal estaba actualizado, incluida la varicela. Su desarrollo psicomotor seguía un curso normal. Fue reevaluada 48 horas después, destacando un empeoramiento de la ataxia que impedía bipe-

destación, asociando irritabilidad severa y sueño irregular. En la exploración física al ingreso la paciente presentaba un buen estado nutricional y no se constataron signos meníngeos, signos externos de traumatismos ni otros hallazgos patológicos. En la exploración neurológica destacaba un habla escandida pero inteligible y adecuada al contexto, ataxia de características cerebelosas, y temblor intencional intenso y generalizado. Los pares craneales, fuerza, tono muscular y reflejos osteotendinosos eran normales y simétricos.

Al ingreso se realizó electroencefalograma (EEG) y tomografía (TC) cerebral con contraste yodado, que no revelaron anomalías electroencefalográficas ni estructurales. Los tóxicos en orina resultaron negativos. La punción lumbar mostró una linforraquia leve con bioquímica y cultivos negativos, incluidos grupo Herpes, virus neurotrofos y *Borrelia*. Las serologías para virus *Herpes simple*, *Epstein-Barr*, *Varicela-zóster*, *enterovirus*, *Salmonella* sp., *Streptococcus pyogenes* y *Borrelia burgdoferi* no aportaron hallazgos patológicos.

Al quinto día tras iniciar los síntomas presentaba temblor intencional y ataxia de predominio troncal severa que le dificultaba la sedestación. El temblor estaba agravado por probables mioclonias de refuerzo intencional y la irritabilidad era extrema. Aparecieron entonces movimientos oculares rápidos, sacádicos, multidireccionales, caóticos aunque conjugados, que se apreciaban también con los ojos cerrados, y que disminuían al lograr fijar la mirada. Ante el diagnóstico clínico de opsoclon (SOMA) se inició la búsqueda de un posible tumor. Se solicitó una ecografía abdominal, con resultado normal, y una radiografía simple de tórax en la que se observó una masa torácica paraesternal izquierda (Fig. 1a). Se realizó una TC torácica que mostró una masa intratorácica paravertebral izquierda, compatible con TCN, confirmado tras la cirugía como ganglioneuroblastoma localizado (Fig. 1b). Se solicitó además enolasa neuronal específica en sangre y catecolaminas en orina de 24 horas, que fueron normales.



Fig. 1a. Radiografía de tórax posteroanterior: masa torácica paraesternal izquierda.

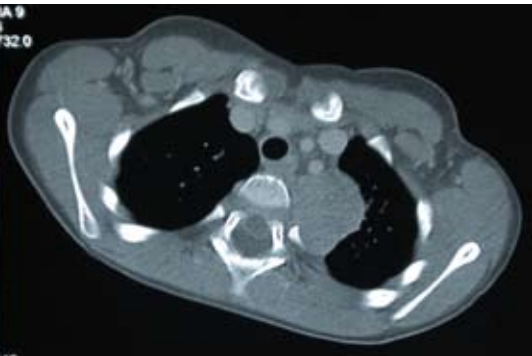


Fig. 1b. TAC torácica: masa intratorácica paravertebral izquierda, compatible con tumor de células derivadas de la cresta neural.

El opsoclono disminuyó tras el inicio de prednisona oral a dosis altas (2 mg/kg/día), y quince días tras la cirugía ya no se observaba. La ataxia y la irritabilidad mejoraron notablemente, pero un año después aún precisa tratamiento con prednisona oral a dosis mínimas diarias por recaídas de leve inestabilidad de la marcha e irritabilidad, sin evidencias de recidiva tumoral hasta la actualidad. Su desarrollo psicomotor continúa progresando dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN

La ataxia cerebelosa aguda tras una infección viral o enfermedad exantemática tiene habitualmente una evolución benigna. No obstante, la asociación de un trastorno oculomotor y de cambios conductuales severos durante el proceso agudo, subagudo o incluso crónico, debe hacernos sospechar un SOMA, con una evolución neurológica menos favorable y con unas implicaciones etiopatogénicas diferentes.

En la mayoría de los casos de SOMA existe un retraso diagnóstico medio de 3 meses, infradiagnosticado con frecuencia como cerebelitis aguda parainfecciosa. El reconocimiento clínico del opsoclono es fundamental, ya que la frecuencia de TCN entre los casos de SOMA es de un 42%, mientras que sólo un 2-3% de los pacientes con TCN padecen un SOMA⁴. Por otro lado, la aparición de un SOMA paraneoplásico es un signo de buen pronóstico en casos de TCN y la supervivencia es mayor⁵. Hay que tener además en cuenta que en ocasiones el SOMA puede preceder en meses o años al TCN y puede mostrar una excreción seriada de catecolaminas en orina normal, como en nuestro caso, por lo que las pruebas radiológicas son esenciales. En primer lugar se realiza una radiografía de tórax y una ecografía abdominal, lugares anatómicos donde más frecuentemente se encuentra el TCN. Si estas pruebas son normales, se debe a continuación realizar una TAC o resonancia magnética (RM) torácica y/o abdominal. Si estas pruebas no ponen de manifiesto el tumor, será necesario repetir las en el tiempo y realizar mientras una prueba diagnóstica más sensible y específica, como rastreo gammagráfico con [¹²³I] metaiodobencilguanidina (MIBG)⁶.

En algunas ocasiones, el SOMA puede ser la manifestación de un TCN involucionado y nunca se llega a encontrar una

causa desencadenante clara. El SOMA también se ha descrito en otros tumores en la edad pediátrica y adulta. En la tabla 1 se enumeran las diferentes patologías que se han descrito asociadas al opsoclono⁶⁻⁹. En nuestra paciente no se constató evidencia de infección reciente.

Tabla 1. Causas de opsoclono en niños y adultos.

Idiopático	
Probable tumor involucionado	
Paraneoplásico (50%)	
<i>Niños</i>	
Tumores de células derivadas de la cresta neural	
Neuroblastoma	
Ganglioneuroblastoma	
Hepatoblastoma	
<i>Adultos</i>	
Carcinoma de pulmón, mama, riñón, vejiga	
Linfoma	
Melanoma	
Trasplante alogénico de médula ósea	
Parainfeccioso	
Virus Epstein-Barr	
Varicela-zóster	
Enterovirus	
Parotiditis	
Rubeola	
VIH	
Salmonella sp.	
Streptococcus pyogenes	
Mycobacterium tuberculosis	
Rickettsia	
Haemophilus influenzae	
Borrelia burgdoferi	
Plasmodium sp.	
Otras	
Hiperfosfatemia	
Diabetes mellitus insulino dependiente	
Enfermedad celíaca	
Hidrocefalia	
Coma hiperosmolar	
Fármacos: diazepam, fenitoína, litio, amitriptilina, haloperidol, cocaína	
Remedios herbales	
Tóxicos: talio, tolueno	

El mecanismo patogénico parece ser inmunológico. Se han hallado numerosos anticuerpos antineuronales en diversas series de pacientes pediátricos y adultos con SOMA paraneoplásico o parainfeccioso^{10,11}, pero ninguno parece específico, indicando

una probable heterogeneidad de los mecanismos inmunológicos implicados. Respecto a la localización neuroanatómica, se ha sugerido que la lesión del fascículo longitudinal medial, olivas bulbares y área preteccional podrían explicar el opsoclono. La afectación del vermis cerebeloso justificaría la ataxia de predominio troncal. La falta de hallazgos paroxísticos en el EEG de niños con SOMA apoya que las mioclonías tienen un origen subcortical¹². La RM cerebral suele ser normal en la fase aguda, pero años después puede mostrar atrofia cerebelosa sin signos de afectación supratentorial¹³.

Los tratamientos más eficaces en el SOMA son la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y los corticosteroides orales como prednisona, metilprednisolona o pulsos endovenosos de dexametasona, frenando los síntomas hasta en un 80% de los casos. No obstante, las recaídas son frecuentes debido a nuevos desencadenantes ambientales o a la retirada del tratamiento^{2,4,14}, como en nuestra paciente. Otras terapias inmunomoduladoras que se han ensayado recientemente en casos de SOMA son la ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, el rituximab, gammaglobulinas, e incluso la plasmaféresis en casos refractarios¹⁵⁻¹⁷. La cirugía del tumor mejora los síntomas neurológicos solo en un tercio de los casos^{4,14}. Nuestra paciente mejoró previamente a la cirugía con prednisona oral, desapareciendo el opsoclono en las primeras dos semanas tras la cirugía, pero un año después aún precisa tratamiento con dosis mínimas de prednisona oral por recaída de la ataxia e irritabilidad.

No se ha encontrado relación entre la evolución del SOMA y la etiología, la respuesta al tratamiento, a la cirugía del tumor, o el retraso en la instauración de la terapia inmunomoduladora^{4,18}. El curso monofásico de la enfermedad parece asociarse a un mejor pronóstico. Sin embargo, en el 50% de los afectados, y a pesar de las terapias, conduce a un retraso del desarrollo psicomotor de grado variable^{4,18-20}. Las secuelas motoras, cognitivas y conductuales son a largo plazo la principal dificultad en el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. KINSBOURNE M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1962; 25: 271-276.
2. MATTHAY KK, BLAES F, HERO B, PLANTAZ D, DE ALARCÓN P, MITCHELL WG et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma: a repost from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genova, Italy, 2004. *Cancer Letters* 2005; 228: 275-282.
3. CARDESA-SALZMANN T, MORA J, GARCÍA-CAZORLA MA, CRUZ O, MUÑOZ C, CAMPISTOL J. Epstein-Barr virus related opsoclonus-myoclonus-ataxia does not rule out the presence of occult neuroblastic tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 964-967.
4. TATE ED, ALLISON TJ, PRANZATELLI MR, VERHULST SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nursing* 2005; 22: 8-19.
5. RUDNICK E, KHAKOO Y, ANTUNES NL, SEEGER RC, BRODEUR GM, SHIMADA H et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies- a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 612-622.
6. RAMOS S, TEMUDO T. Síndrome opsoclono-mioclono: ¿hasta cuándo seguir investigando? *Rev Neurol* 2002; 35: 322-325.
7. IMTIAZ KE, VORA JP. Dancing eyes-dancing feet. *Lancet* 1999; 354: 390.
8. MANZITTI J, LÓPEZ B, DÍAZ GONZÁLEZ L, EBNER R, CARMONA S. Neuroftalmología. En: Fejerman N, Fernández-Álvarez E, editores. *Neurología Pediátrica*, 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2007: 1003-1004.
9. DECONINCK N, SCAILLON M, SEGERS V, GROSWASSER JJ, DAN B. Opsoclonus-myoclonus associated with celiac disease. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 312-314.
10. CANDLER PM, DALE RC, GRIFFIN S, CHURCH AJ, WAIT R, CHAPMAN MD et al. Post-streptococcal opsoclonus-myoclonus syndrome associated with anti-neurolekin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 507-512.
11. PRANZATELLI MR, HYLAND K, TATE ED, ARNOLD LA, ALLISON TJ, SOORI GS. Evidence of cellular immune activation in children with opsoclonus-myoclonus: cerebrospinal fluid neopterin. *J Child Neurol* 2004; 19: 919-924.

12. ANDRADE-MACHADO R, BÁRBARO-RAMOS L, GARCÍA-ESPINOSA A. Síndrome opsoclon-mioclono-atáxico. *Rev Neurol* 2001; 32: 440-443.
13. HAYWARD K, JEREMY RJ, JENKINS S, BARKOVICH AJ, GULTEKIN SH, KRAMER J et al. Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. *J Pediatr* 2001; 139: 552-559.
14. FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ E, CAMINO A, PINEDA M, BIDEGÁIN I. Kinsbourne's disease. Study of four cases. *An Esp Pediatr* 1978; 11: 461-470.
15. PRANZATELLI MR, TATE ED, TRAVELSTEAD AL, BARBOSA J, BERGAMINI RA, CIVITELLO L et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 585-593.
16. GLATZ K, MEINCK HM, WILDERMANN B. Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome: high dose intravenous immunoglobulins are effective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 279-280.
17. ARMSTRONG MB, ROBERTSON PL, CASTLE VP. Delayed, recurrent opsoclonus-myoclonus syndrome responding to plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 365-367.
18. KLEIN A, SCHMITT B, BOLTSHAUSER E. Long-term outcome of ten children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Eur J Pediatr* 2006; DOI 10.1007/s00431-006-0247-4.
19. MITCHELL WG, DAVALOS-GONZÁLEZ Y, BRUMM VL, ALLER SK, BURGER E, TURKEL SB et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109: 86-98.
20. PAPERIO PH, PRANZATELLI MR, MARGOLIS LJ, TATE E, WILSON LA, GLASS P. Neurobehavioural and psychosocial functioning of children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 915-932.

