

# Opsoclonos paraneoplásico infantil en el síndrome de Kinsbourne. Caso clínico pediátrico

## *Paraneoplastic opsoclonus related to Kinsbourne syndrome during childhood. Pediatric clinical case*

PINTO HERRERA C<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ MARTÍN J<sup>2</sup>, ACOSTA ACOSTA B<sup>1</sup>,  
ARMAS DOMÍNGUEZ K<sup>3</sup>, SÁNCHEZ-GIJÓN GONZÁLEZ-MORO M<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Kinsbourne (SK) es un cuadro neurológico poco frecuente, que se caracteriza por la triada sintomática: opsoclonos, mioclonus y ataxia. El SK presenta una etiología variable: paraneoplásica, no paraneoplásica (infecciosa, tóxica) e idiopática.

**Caso clínico:** Lactante de 14 meses que presenta opsoclonos, mioclonías cervicales y ataxia, en el contexto de cuadro infeccioso. Dado resultado positivo para enterovirus en heces, y estudio de resonancia magnética (RM) cerebral compatible con encefalomyelitis vírica, se pauta tratamiento corticoideo (CC) sistémico. A los 5 meses de seguimiento, se realiza estudio corporal completo con RM, objetivándose imagen compatible con neuroblastoma (NB) en glándula suprarrenal derecha (GSD). Se realiza exéresis del NB, con posterior confirmación histológica. Tras la cirugía, la paciente requiere tratamiento CC e inmunoglobulinas (Ig) intravenosas, presentando mejoría parcial de su sintomatología.

**Discusión:** El SK o síndrome de opsoclonos-mioclonos (SOM), es una entidad que debe ser conocida por los oftalmólogos, dada su triada sintomática, y ante la importancia de un diagnóstico precoz si su etiología es paraneoplásica.

**Palabras clave:** Kinsbourne, opsoclonos, mioclonus, ataxia, neuroblastoma.

### SUMMARY

**Introduction:** Kinsbourne syndrome (KS) is a rare neurological disorder characterized by the symptomatic triad: opsoclonus, myoclonus and ataxia. KS has a variable etiology: paraneoplastic, non-paraneoplastic (infectious, toxic) and idiopathic.

**Case report:** 14-month-old-infant presenting opsoclonus, cervical myoclonus and ataxia, in the context of an infectious process. Given a positive result for enterovirus in stool culture,

---

Clínica Nivaria, Tenerife.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Especialista en Oftalmología. Clínica Nivaria. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.

<sup>2</sup> Doctor en Medicina. Especialista en Oftalmología. Clínica Nivaria. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

<sup>3</sup> Licenciado en Medicina. Especialista en Oftalmología. Clínica Nivaria. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Correspondencia:

Candelaria Pinto Herrera

Clínica Nivaria. Av. Reyes Católicos, 25, 38005 Santa Cruz de Tenerife

E-mail: mcpintoherreira@gmail.com

and cerebral magnetic resonance imaging (MRI) compatible with viral encephalomyelitis, systemic corticosteroid treatment (CC) was prescribed. After 5 months, a total-body study was performed with MRI, showing an image suggestive of neuroblastoma (NB) in the right suprarenal gland (RSG) The NB was removed, with subsequent histological confirmation. After surgery, the patient requires CC treatment and intravenous immunoglobulins (Ig), presenting partial improvement of the symptoms.

**Discussion:** The SK or opsoclonomyoclonus syndrome (OMS) is an entity that should be known by ophthalmologists, due to its symptomatic triad and the importance of early diagnosis, if paraneoplastic etiology is found.

**Keywords:** Kinsbourne, opsoclonus, myoclonus, ataxia, neuroblastoma.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kinsbourne (SK) o síndrome opsoclonomyoclonus (SOM) fue descrito por Kinsbourne *et al* en 1962 (1).

Dicha descripción hace referencia a la triada sintomática de opsoclonus, mioclonus y ataxia (2). Los opsoclonus son movimientos oculares involuntarios conjugados, no fásicos, rápidos y multidireccionales, que persisten incluso durante el sueño. Los mioclonus, se manifiestan como contracciones musculares involuntarias que predominan en el área del tronco, extremidades y cara. La ataxia, hace referencia a la alteración del equilibrio, la cual dificulta la bipedestación y la marcha (2,3).

Entre las posibles etiologías del SK, se encuentran la paraneoplásica (tumores derivados de la cresta neural, más frecuentemente) (4), no paraneoplásica (infecciosa, tóxicos) y la idiopática.

A continuación, presentamos un caso clínico de SK en la edad pediátrica.

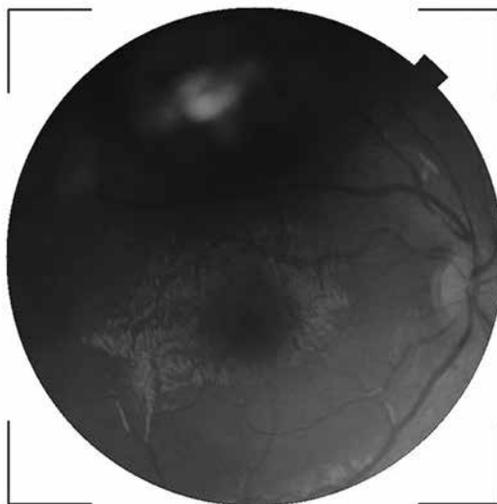


Fig. 1: imagen funduscópica normal correspondiente a ojo derecho.

## CASO CLÍNICO

Lactante de 14 meses de edad que presenta cuadro de doce horas de evolución, de inicio brusco, que consiste en movimientos oculares conjugados erráticos e inestabilidad de la marcha, asociados a intensa irritabilidad y alteraciones del sueño. Como antecedente personal, únicamente destaca proceso infeccioso de vías respiratorias altas y exantema morbiliforme en tronco y extremidades, quince días antes de este episodio.

A la exploración, se objetivan movimientos oculares conjugados multidireccionales rápidos e involuntarios, mioclonías cervicales, sedestación inestable y temblor de acción, no observándose ninguna otra alteración.

En las pruebas complementarias destaca la presencia de enterovirus en heces y RM cerebral compatible con encefalomyelitis (EM) vírica. El resto del estudio (incluyendo hemograma, bioquímica, tóxicos, hormonas, catecolaminas en orina, cultivo en heces, cultivo de orina, ecografía abdominal, radiografía de tórax y electroencefalograma) se encuentra dentro de la normalidad.

Con la presunción diagnóstica de SOM en el contexto de EM por enterovirus, se inicia tratamiento CC vía oral (prednisolona esteogelato, 0,8 ml cada 12 horas) y tratamiento endovenoso con Ig (1 g/kg, durante 2 días). Dada la mejoría parcial de la clínica, se decide alta hospitalaria manteniendo misma dosis de CC.

A las 3 semanas de evolución, la exploración oftalmológica muestra movimientos oculares involuntarios erráticos conjugados intermitentes, biomicroscopía normal en ambos ojos (AO) y funduscopy normal en AO (figs. 1 y 2).

A los 5 meses de evolución, se completa el estudio con RM de abdomen y pelvis en la que se observa imagen hiperintensa en secuencias T2, de 13x8 mm en brazo lateral suprarrenal derecho, siendo la misma imagen isointensa en T1; todo ello compatible con el diagnóstico de NB (figs. 3 y 4). Se amplía el estudio con gammagrafía MIGB (yodo-131-metayodobenzilguanidina) mostrando lesión estructural nodular de pequeño tamaño en brazo suprarrenal derecho, sugestiva de NB (fig. 5).

Ante los resultados de las pruebas de imagen, la paciente es sometida a intervención quirúrgica para extirpación y posterior estudio histológico de la lesión.

La anatomía patológica confirma el diagnóstico de NB pobremente diferenciado y el estudio de amplificación del gen n-myc y de delección del brazo corto del cromosoma 11, resultan negativos.

Tras la cirugía, tanto la RM de abdomen y pelvis como el rastreo con MIGB fueron repetidos, no encontrándose signos de recidiva en los mismos.

Desde la exéresis del NB, ha habido mejoría clínica evidente: ha aumentado el interés por el juego, la sedestación y la marcha son más estables con apoyo y las mioclonías se presentan con menor frecuencia, aunque persisten. A la exploración oftalmológica, previa refracción bajo cicloplejia, la paciente sigue los objetos sin dificultad con ambos ojos y los opsoclonus no se evidencian en las diferentes citas sucesivas.

Hasta el momento actual, con 28 meses de edad, la paciente ha seguido en tratamiento con prednisona vía oral e Ig, presentando exacerbación de los síntomas al intentar disminuir la dosis de CC, por lo que se ha solicitado inicio de terapia inmunomoduladora con rituximab.

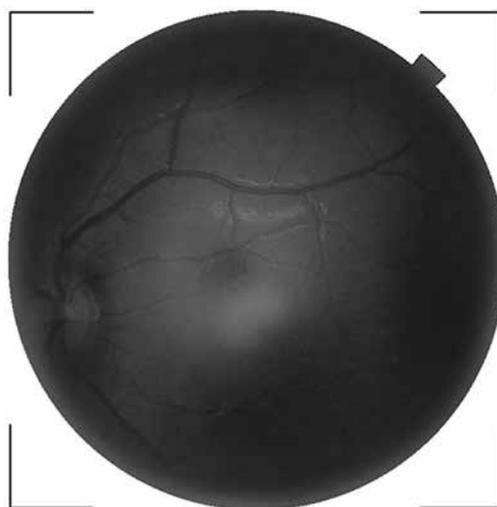


Fig. 2: imagen fundoscópica normal correspondiente a ojo izquierdo.

## DISCUSIÓN

El SK fue descrito por M. Kinsbourne en 1962 (1), haciendo referencia a la triada sintomatológica opsoclonus, mioclonus y ataxia (2). También se lo conoce con otra variedad de nombres como el SOM, encefalopatía mioclónica, síndrome de ojos danzantes o polimioclonía infantil (3).

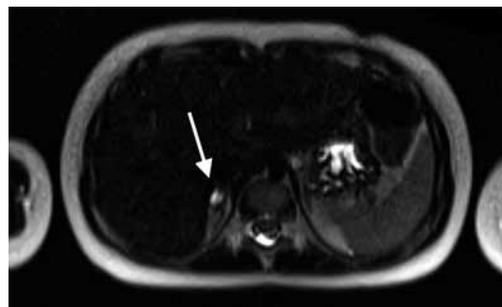
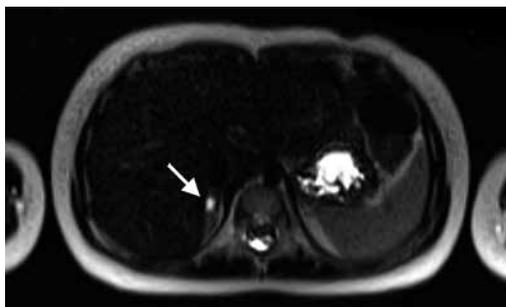
Su incidencia es de 0,18 casos por millón al año, afectando a niños previamente sanos, entre los 6 y 36 meses de edad, sin predominio de sexo (4).

Además de los síntomas clásicos ya descritos, los niños que sufren de SK pueden presentar movimientos palpebrales rápidos o «flutter», alteración del tono muscular, vómitos, cefaleas, mutismo, gran irritabilidad y alteraciones del sueño (2,5).

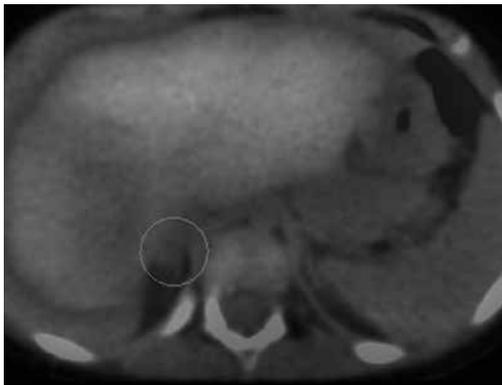
La etiología de este síndrome es variable: paraneoplásica, no paraneoplásica (infecciosa o tóxica) o idiopática (4,5).

Es muy frecuente que tenga un inicio agudo, en ocasiones precedido por un proceso

Fig. 3 y 4: Corte transversal de estudio con resonancia magnética de abdomen que muestra imagen hiperintensa en secuencias T2 en cuerpo lateral suprarrenal derecho, compatible con diagnóstico de neuroblastoma (lesión señalada con flechas).



*Fig. 5: Estudio 1131-MIBG y SPECT/TC de baja dosis de abdomen en fase tardía en el que se observa lesión estructural nodular, de pequeño tamaño, localizada en brazo de la suprarrenal derecha, con leve actividad que es indistinguible de la actividad del parénquima hepático colindante; todo ello sugiere la presencia de un neuroblastoma de bajo grado (lesión recogida dentro del círculo).*



infeccioso viral de las vías aéreas superiores, gastroenteritis o exantema (5), identificándose como posibles agentes desencadenantes los siguientes: *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella* entérica, rotavirus, citomegalovirus, herpes virus tipo 6, virus varicela zóster, hepatitis C, virus de Epstein-Barr, Coxsackie B3 y vacunación (triple vírica, rubeola) entre otros (2,4).

La causa más frecuente de este síndrome en la población pediátrica es la paraneoplásica, siendo los tumores derivados de la cresta neural los más habituales, destacando el NB. El 50% de los SOM pediátricos se relacionan con la presencia de un NB; en cambio, sólo un 2-3% de los NB desarrollan SOM (3-5).

El NB es el tumor sólido extracranial más frecuente en la infancia. Es un tumor embrionario, que deriva del sistema nervioso periférico (simpático) que puede desarrollarse a cualquier nivel de la cadena simpática. Cuando el SK se asocia a NB, la localización más habitual del tumor es la torácica (mediastinal 49-61%), pudiendo también originarse en el retroperitoneo abdominal (13%), adrenal (13%) o sacrococcígeo (1%) (5).

La fisiopatología del SOM en tumores derivados de la cresta neural como el NB, no es del todo conocida. Se ha planteado como posible mecanismo fisiopatológico la degeneración neurológica paraneoplásica (3), en la cual se produce una autoinmunidad de reacción cruzada entre antígenos del NB y del sistema nervioso central, dando lugar a apoptosis de neuronas normales. En los pacientes pediátricos que presentan SOM asociado a NB, se han identificado autoanticuerpos contra neuronas de Purkinje en suero y activación pronunciada de células B en líquido cefalorraquídeo, lo que apoya esta teoría de fisiopatología autoinmune (3,5).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se ha propuesto realizar el diagnóstico de SK cuando se presenten tres de las cuatro situaciones siguientes: opsoclonus/mioclonus/ataxia, cambios comportamentales, trastornos del sueño, y NB (3,4).

Dado que la etiología más frecuente del SOM en la edad pediátrica es la paraneoplásica, las evaluaciones deben ser dirigidas, en primer lugar, a la demostración de existencia o no de tumor (5). Se conoce que las cifras de catecolaminas en orina en pacientes con NB están elevadas en el 95% de los casos, esto no ocurre en los pacientes con SOM y NB, donde sólo se encuentran aumentadas en un 45-65% de los pacientes. Por tanto, un resultado negativo de catecolaminas urinarias no nos permite descartar la presencia de NB en el SK (4,6).

La prueba de imagen por excelencia es la RM, debiendo realizarse estudio completo de tórax y abdomen ante la sospecha de SOM paraneoplásico. Permite la localización del tumor y la valoración de su extensión, así como la planificación de una futura cirugía. La tomografía computarizada adquiere imágenes de manera rápida y no requiere sedación, pero necesita de contrastes yodados intravenosos e invierte una alta dosis de radiación ionizante, por lo que se prefiere el estudio con RM (4,7,8).

El estudio con gammagrafía MIBG (yodo-131-metayodobenzilguanidina), con una sensibilidad del 90-95%, ha demostrado ser el estudio más apropiado para la demostración de existencia de NB. Puede ser utilizado cuando otras pruebas de imagen han resultado negativas o como complemento de éstas, para el descarte de recidivas tumorales después del tratamiento o para la detección de metástasis a distancia (2,3,5,6).

La familia de protooncogenes *myc*, ha sido relacionada con la formación de neoplasias en seres humanos. El oncogen *N-myc* se ha vinculado a la génesis del NB, presentando ampliación del mismo (más de 10 copias) un 20% del total de pacientes con NB. Dicha ampliación supone un factor de mal pronóstico (3). Recientemente, deleciones del brazo corto del cromosoma 11 (11q) también se han propuesto como posibles factores de mal pronóstico del NB (3,9).

No existe un protocolo terapéutico específico para el SK, pero se recomienda iniciar

tratamiento temprano para lograr una evolución favorable y reducción de las posibles secuelas (4).

Confirmada la presencia de NB, está indicada la exéresis del mismo con prontitud. La evolución del SOM tras la resección completa es variable, desde la remisión total de los síntomas hasta la exacerbación de los mismos (5). Puede añadirse tratamiento quimioterápico o radioterápico a la cirugía en algunos casos: resecciones incompletas del tumor, cirugías contraindicadas por complicaciones potenciales graves y/o presencia de metástasis (3).

El tratamiento sintomático del SK consiste habitualmente en esteroides, inmunoglobulinas, plasmaféresis e inmunomoduladores. También se han utilizado benzodiazepinas y tiamina, con resultados variables (10).

Los CC constituyen la primera línea de tratamiento, controlando rápidamente los síntomas, pero, sus efectos secundarios y el carácter crónico del SOM hacen que frecuentemente deban ser combinados con otras terapias, como las plasmaféresis o las Ig (3,4). Actualmente, la combinación de esteroides (vía oral, o intravenosos si es necesario) e Ig es la combinación estándar más utilizada (1).

En los casos refractarios, se añaden inmunomoduladores: rituximab (anticuerpo monoclonal antiCD20), ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A o micofenolato de mofetilo (2,5,10).

La evolución del SOM es crónica y variable, con recaídas que pueden estar relacionadas con cuadros virales o disminución de dosis de tratamiento (5,10). Los pacientes con SK y NB presentan una supervivencia aproximada del 100% (8), pero pueden presentar secuelas a largo plazo: persistencia de la ataxia, alteraciones del lenguaje, problemas de comportamiento, trastornos de aprendizaje, entre otras (3,4,7,10).

La paciente de nuestro caso clínico presenta las características de un SOM clásico: lactante con inicio brusco de los síntomas con un antecedente viral, que cumple los 5 criterios diagnósticos del SK. Además, se trata de un SOM paraneoplásico por NB, la etiología más frecuente.

Afortunadamente, en esta paciente se pudo realizar con prontitud la exéresis com-

pleta del tumor, identificado mediante RM y MIBG, no evidenciándose recidiva del mismo tras la cirugía. Posteriormente se comprobó el buen pronóstico del mismo con estudio de gen N-myc y cromosoma 11 negativos.

Destaca en este caso clínico, la refractariedad sintomática al tratamiento con CC, Ig y plasmaféresis; por lo que va a iniciarse tratamiento con inmunomoduladores.

Los oftalmólogos podemos ser los primeros en encontrarnos con un SOM, por lo que debemos conocer sus características clínicas. Esto nos permite diagnosticar el SK con celeridad e iniciar el abordaje terapéutico más adecuado de manera precoz, reduciendo posibles secuelas neurológicas y compartimentales a largo plazo en una población tan susceptible como la pediátrica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kinsbourne M. «Myoclonic encephalopathy of infants.» *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 25.3 (1962): 271.
2. Maranhão MV, et al. «Kinsbourne syndrome: case report.» *Brazilian Journal of Anesthesiology* 63.3 (2013): 287-289.
3. Espíritu-Rojas ER, et al. «Síndrome de Kinsbourne por neuroblastoma de localización mediastinal: A propósito de un caso infantil.» *Revista de Neuro-Psiquiatría* 79.3 (2016): 186-191.
4. Paredes-Ebratt AM, Espinosa-García ET. «Kinsbourne syndrome: Report of a case.» *Iatreia* 30.1 (2017): 81-85.
5. Dávila-Gutiérrez G, et al. «Síndrome de opsoclonos mioclonus causado por un neuroblastoma: Informe de un caso.» *Acta Pediátrica México* 31.1 (2010): 36-41.
6. Tristán JU et al. «Síndrome opsoclonos-mioclonos y neuroblastoma.» *Clinical and Translational Oncology* 6.3 (2004): 170-172.
7. Kinsbourne M. «Trazodona; una nueva opción.» *Farm Hosp* 23 (1999): 127-130.
8. Azcón F, et al. «Resonancia magnética de cuerpo entero en un caso de neuroblastoma abdominal oculto con síndrome opsoclonos-mioclonos.» *Radiología* 56.6 (2014): e54-e57.
9. Plantaz D, et al. «Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of stage 4 neuroblastoma reveals high frequency of 11q deletion in tumors lacking mycN amplification.» *International Journal of Cancer* 91.5 (2001): 680-686.
10. Pascua GZ. «Síndrome de Kinsbourne.» *Consejo Editorial* 81.4 (2013): 98.