

SINDROME DE OPSOCLONUS-MIOCLONUS

HUGO A. ARROYO, NATALIA TRINGLER, CECILIA de los SANTOS

Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires

Resumen El síndrome opsoclonus- mioclonus es una rara entidad, que en niños se caracteriza por: irritabilidad, movimientos oculares caóticos con componentes verticales, horizontales, rotatorios (opsoclonus), mioclonus y ataxia. Se asocia en un alto porcentaje de casos con neuroblastoma aunque otras etiologías son también reconocidas (infecciosa-parainfecciosa, tóxicos). Un mecanismo autoinmune se considera responsable de la disfunción de estructuras en el tronco cerebral y cerebelo, que explicarían algunos de los síntomas cardinales (opsoclonus-mioclonus, ataxia). Sin embargo los signos de compromiso encefalopático y el elevado porcentaje de pacientes con secuelas neurocognitivas y psiquiátricas hablarían a favor de una disfunción más amplia. El tratamiento con esteroides, ACTH y drogas inmunomoduladoras e inmunosupresoras es actualmente utilizado, sin embargo es necesario realizar estudios prospectivos con protocolos terapéuticos uniformes para definir si el uso prolongado de estas drogas influyen favorablemente la evolución en este grupo de pacientes

Palabras claves: opsoclonus, mioclonus, ataxia, movimientos oculares sacádicos, neuroblastoma

Abstract *Opsoclonus-myoelonus syndrome.* The opsoclonus-myoelonus syndrome in children is a rare entity which is characterized by irritability, chaotic ocular movements with vertical, horizontal, rotatory components (opsoclonus) along with myoclonus and ataxia. In a high proportion of cases, it is associated with neuroblastoma although other etiologies involving infectious or toxic agents have been reported. An autoimmune mechanism would be responsible for the dysfunction of structures in brain stem and cerebellum thus explaining some of the cardinal symptoms such as opsoclonus, myoclonus and ataxia. However, encephalopathic symptoms and the high percentage of patients with neurocognitive and psychiatric sequels are in favor of a wider dysfunction. Treatment with steroids, ACTH, immunomodulatory or immunosuppressive drugs is being used although prospective studies are needed to determine whether the prolonged use of these drugs influences favorably the evolution of these patients.

Key words: opsoclonus, myoclonus, ataxia, saccadic eye movements, neuroblastoma

El síndrome opsoclonus-mioclonus (SOM) es una rara entidad caracterizada por un movimiento ocular anormal –opsoclonus–, mioclonías, ataxia e irritabilidad. El SOM puede ser la manifestación de un síndrome paraneoplásico (en los niños el neuroblastoma es el tumor frecuentemente detectado) pero se presenta también en asociación con diversas entidades clínicas (postinfecciosas, tóxicas, metabólicas) y otras veces sin una clara etiología. También denominado síndrome de los ojos dancantes “dancying eye syndrome” por los movimientos oculares caóticos y rápidos. En más de la mitad de los casos se asocia, en niños, con neuroblastoma¹ y los síntomas aparecen antes que el cáncer se haga clínicamente evidente. Por otra parte, alrededor del 1 al 3% de los niños con neuroblastoma tienen SOM y con esta asociación específica tienen un mejor pronóstico y una alta tasa

de supervivencia^{2,3} especialmente en los primeros años⁴. La mayoría de los niños con SOM muestran a largo plazo una disfunción permanente del sistema nervioso con compromiso neurológico global⁵. Actualmente se acepta un mecanismo inmunomediado y aunque aún no totalmente elucidado, el tratamiento con esteroides y drogas inmunosupresoras pueden mejorar los síntomas agudos¹.

Características clínicas - Sintomatología

El SOM se presenta entre el primer año de vida y los tres años con una media entre 18 y 22 meses^{5,6}. La presentación clínica no varía si está asociado o no con neuroblastoma. El inicio es agudo o subagudo con ataxia limitando o impidiendo la habilidad para caminar o sentarse en un período generalmente de días. Los disturbios del sueño se presentan en el período inicial mientras que la irritabilidad es otro síntoma precoz y persistente. El opsoclonus puede estar presente desde el inicio de los síntomas motores o aparecer hasta semanas más tar-

de⁷. Opsoclonus es un movimiento anormal ocular sacádico (movimiento ocular rápido que redirige la fovea de un objeto a otro) involuntario, que se caracteriza por ser arrítmico, caótico, con componente horizontal, vertical y torsional. Si las oscilaciones son pequeñas son asintomáticas pero puede también producir visión borrosa y/o oscilopsia (sensación de que los objetos tienen una ligera oscilación) y quizás ser una de las causas de irritabilidad que tan frecuentemente presentan estos pacientes⁸. Se presenta durante la fijación, el seguimiento ocular, convergencia, y persiste durante el sueño y el cierre palpebral⁹. Suelen presentarse en estallido y si son mínimos puede ser provocado por cambios en la posición de la mirada usualmente de lejos a cerca. Si es poco prominente puede requerir un período de cuidadosa vigilancia. Cuando las oscilaciones están limitadas sólo al plano horizontal se denomina aleteo (*flutter*) ocular.

Los niños con SOM presentan frecuentemente movimientos mioclónicos de los miembros y del tronco (de ahí el nombre síndrome opsoclonus-mioclonus, síndrome de los ojos y pies danzantes) y que varían entre una leve polimioclonía a amplias y bruscas mioclonías que se exacerban con el movimiento intencional y el estrés. El mioclonos generalmente desaparece durante el sueño. En algunos niños el mioclonos es estímulo sensible y frecuentemente se incrementa con la acción¹⁰. Con frecuencia se observa también un aleteo o *flutter* palpebral. Los síntomas encefalopáticos se manifiestan con irritabilidad, trastornos del sueño¹¹ y en la evolución cambios en la personalidad, regresión en las pautas del desarrollo llevando a la pérdida del habla, del lenguaje y al déficit motor⁵. El SOM puede tener un curso oscilante con remisiones y recaídas de todos los síntomas o de algunos de ellos, en ocasiones desencadenados por situaciones de stress, cuadros infecciosos o reducción de la dosis de esteroides⁵. Nuestra experiencia se basa en un estudio retrospectivo de 18 pacientes con síndrome opsoclonus-mioclonus evaluados durante el período 1987- 2007. El inicio de los síntomas fue a una edad promedio de 2 años. El síntoma de presentación fue mio-clonías y ataxia en 12 pacientes, en 5 trastornos de conducta y solo en uno opsoclonus. La mayoría de los pacientes (83%) presentaron recaídas mientras que solo tres niños tuvieron una evolución monofásica. La disminución de la dosis de esteroides fue probablemente la causa más frecuente de recaída, aunque otras causas no tan fáciles de evaluar como estrés no pudieron ser descartadas¹².

Etiología

En la Tabla 1 se mencionan las distintas etiologías relacionadas con opsoclonus, *flutter* ocular y SOM. La etiología paraneoplásica, especialmente en niños, debe ser siempre considerada inclusive en casos con una infec-

TABLA 1.- Etiología del opsoclonus, flutter ocular y del SOM⁹

Síndrome paraneoplásico	Efectos de drogas
Neuroblastoma y otros tumores de la cresta neural (niños)	Amitriptilina
Otros tumores (adultos)	Cocaína
Infeccioso-parainfeccioso	Litio
Meningitis	Fenitoína con diazepam
Encefalitis para- postinfecciosa	Fenelzina con imipramina
Epstein Barr ¹⁷	Procesos intracraneeanos
Sida	Tumor
Citomegalovirus ¹⁸	Hemorragia talámica
Hepatitis viral	Hidrocefalia
Borreliosis ¹⁹	Misceláneas
Micoplasma pneumoniae ²⁰	Transplante de médula osea
Herpes virus tipo 6 ^{21 2}	Esclerosis múltiple
Varicela- zoster ²²	Sarcoidosis
Estreptococo ²³	Coma hiperosmolar
Tóxicos	Complicación de embarazo
Hiperosmolar/Organofosforados	Enfermedad celíaca
Estricnina	Fenómeno transitorio en lactantes normales
Talio	
Tolueno	

ción asociada¹³. En nuestra serie, 7 casos (38%) se asoció con tumores de la cresta neural y seis tuvieron una ubicación abdominosacro¹². En raros casos el SOM se manifiesta en pacientes con neuroblastoma previamente diagnosticado¹⁴. En los adultos se asocia: en las mujeres con tumor de mama¹⁵, y en varones con tumor de células pequeñas de pulmón¹⁶. También se describen casos aislados asociados con otros tumores (útero, vejiga, tiroides etc.).

Investigaciones

Teniendo en cuenta la extensa lista de etiologías relacionadas se deberá considerar el plan de estudios priorizando la situación clínica epidemiológica, por lo tanto estará basado en los antecedentes del paciente (uso de drogas- enfermedades preexistentes, contacto accidental o no accidental con tóxicos) y se deberá considerar aquellas patologías que puedan requerir un tratamiento inmediato, por lo que una RMN y punción lumbar son prioritarios. En la mayoría de los casos la RMN es normal. Hattori et al²⁴ describieron lesiones pontinas en dos pacientes con SOM postinfeccioso y en la evolución de este síndrome puede detectarse atrofia cerebelosa²⁵.

TABLA 2.- *Evaluación para la búsqueda de neuroblastoma oculto*

TC o RMN de tórax y abdomen
Catecolaminas en orina (ácido vainillil mandélico, ácido homovanílico, dopamina)
Centellograma con ¹²³ I- MIBG (metaiodobenzylguanidina)
Punción y biopsia de médula ósea

El análisis del LCR puede mostrar leve pleocitosis y aumento de proteínas. Si estos resultados son negativos se deberá buscar un neuroblastoma oculto (Tabla 2). Si la evaluación inicial es negativa se deberá repetir después de algunos meses. Nuestra experiencia basada en la revisión de 206 historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de tumores de la cresta neural (neuroblastoma y ganglioglioma) diagnosticados en el período 1987-2007 en el Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, siete pacientes debutaron con SOM, lo que representa el 2.9% del total de pacientes¹².

A continuación se describirán dos casos clínicos

Caso 1: Niña de 26 meses de edad, sin antecedentes a destacar consultó por irritabilidad e inestabilidad en la marcha. Siete días previos había comenzado con un síndrome febril siguiendo a una faringitis, agregándose a las 48 horas llanto frecuente, necesidad de "estar en los brazos de los padres" y mioclonías en sueño. Al examen físico se mostraba extremadamente irritable, evitando el contacto con el médico. Se constató ataxia de tronco, dismetría en miembros superiores y sacudidas nistárgmicas horizontales y rotatorias en salvos.

La RMN de cerebro fue normal y la pesquisa de tóxicos en orina fue negativa. En las siguientes horas se incrementó la inestabilidad impidiendo tanto la deambulación como la sedestación independiente. Con la sospecha diagnóstica de síndrome opsoclonus-mioclonus se inició tratamiento con dexametasona 1 mg/kg/día. Las investigaciones en busca de origen tumoral del cuadro resultaron en el hallazgo de una imagen tumoral paravertebral izquierda por encima del diafragma, con calcificaciones puntiformes y refuerzo con contraste. Luego de tres semanas de tratamiento logró sedestación, aunque con titubeo, y reducción de los movimientos oculares en salvos. La cirugía oncológica logró la exéresis total del tumor. La anatomía patológica informó: neuroblastoma grado 1. Posteriormente continuó con tratamiento corticoideo, prednisona 1 mg/kg/día. Con este esquema, a los tres meses post operatorios logró dar algunos pasos sin sostén y superar el trastorno conductual. También se observó un síndrome de Cushing, con distensión abdominal, dificultad ventilatoria al dormir e hipertensión arterial. Luego de 6 meses de tratamiento se inició descenso de prednisona y al llegar a régimen de días alternos reapareció la sintomatología, con titubeo cefálico y temblor intencional. Con el aumento de la dosis del corticoide remitieron los síntomas, aunque ante episodios infecciosos presentaba temblor. Recibió tratamiento durante cinco meses hasta su nueva suspensión. Coincidiendo con ésta otra vez presentó sensorio alternante, titubeo, temblor y tendencia a la torticolis. Se reinició tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día. Recibió corticoides durante 3 años sin recaídas, suspendiéndose entonces el tratamiento hasta

la actualidad. En el último control se encontraba asintomática (un año luego de la suspensión del tratamiento) pero presentaba un compromiso cognitivo requiriendo escolarización especial.

Caso 2: Niño de 2 años y 11 meses, sin antecedentes a destacar, presentó deterioro progresivo de la deambulación con caídas frecuentes. La madre refirió que había presentado 15 días previos al inicio de los síntomas un catarro de vías aéreas superiores. La enfermedad comenzó siete días antes de la consulta con inestabilidad, progresando en 48 horas hasta perder la deambulación, agregándose temblores en miembros superiores. Al examen físico se constató irritabilidad, ataxia de tronco imposibilitando la bipedestación y temblor intencional. La RMN de cerebro, el examen del LCR, pesquisa de drogas y estudios del medio interno fueron normales. A los cinco días de internación agregó episodios de movimientos oculares rápidos horizontales, verticales y rotatorios asociado con aleteo palpebral. Simultáneamente se observaron mioclonías segmentarias predominando en miembros superiores y sobresaltos desencadenados por estímulos sonoros y táctiles. Considerando el diagnóstico de síndrome de opsoclonus-mioclonus se inició tratamiento con ACTH 5 UI/kg/día. Los estudios realizados (TC de cuerpo entero, dosaje de catecolaminas, punción biopsia de médula ósea) descartaron neuroblastoma. A pesar de haber cursado durante la internación varicela, mejoraron los síntomas. A los 15 días de tratamiento desaparecieron las mioclonías, el opsoclonus era esporádico y lograba deambular aunque con inestabilidad. Se rotó la medicación a deltisona 1 mg/kg/día vía oral. A los dos meses presentó nuevamente agravamiento del cuadro con ataxia marcada. Reinició tratamiento con ACTH, logrando a los nueve días del inicio una excelente respuesta. Se observó por otra parte aspecto cushingoide. El tratamiento con ACTH fue descendido en forma gradual y al suspenderlo en el término de tres meses el paciente se encontraba asintomático y sin efectos secundarios del tratamiento (3 años 5 meses). Su evolución madurativa en el último control era normal.

Neurobiología de los movimientos sacádicos

Como hemos previamente mencionado, el opsoclonus es un trastorno de los movimientos sacádicos. Los movimientos sacádicos son movimientos oculares voluntarios rápidos usados para redirigir la mirada de un punto de interés a otro. Este movimiento debe ser rápido, breve y exacto para permitir una visión clara. En el humano los movimientos sacádicos son rápidos, breves (típicamente duran entre 30-100), exactos y se frenan abruptamente. Durante la búsqueda visual el punto de fijación se mueve entre distintos objetos que están en diferentes direcciones y profundidades. El movimiento sacádico generalmente tiene componentes conjugados, en los que ambos ojos giran en la misma dirección y componentes desconjugados (versivos) en los que los ojos giran o rotan en distinta dirección. En el tronco cerebral se localiza la maquinaria esencial para generar estos movimientos aunque aún los mecanismos no están totalmente aclarados. Las neuronas de la protuberancia están especialmente dedicadas a los componentes horizontales sacádicos, mientras que en el tronco cerebral se controlan los componentes verticales y rotatorios. Diversos

modelos han sido diseñados para comprender los mecanismos neuronales de estos movimientos, modelos que por una parte son desafiados por los distintos trastornos del movimiento sacádico, pero por otra generan la posibilidad de un tratamiento racional. Se sugiere al lector para profundizar estos aspectos el excelente artículo de Ramat S et al⁹.

Sólo como introducción se puede mencionar los hallazgos más significativos de este sistema. Dos tipos de neuronas son críticas para generar los movimientos sacádicos: las neuronas paroxísticas premotoras (NPP) que se proyectan en forma directa a los núcleos oculomotores III-IV-VI y las neuronas omnipausa. Las NPP "excitatorias" horizontales se localizan en la formación pontina reticular paramediana que se proyecta sobre el núcleo homolateral del nervio motor ocular externo y a una red de neuronas del núcleo prepósito del hipogloso y el núcleo vestibular medial adyacente. La lesión de esta formación anula los movimientos sacádicos horizontales. El segundo grupo de NPP son "inhibitorias"; las horizontales se localizan en la formación reticular bulbar, y se proyectan especialmente sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. Las NPP excitatorias relacionadas con los movimientos verticales y rotatorios se localizan en el pedúnculo cerebral y también se proyectan a los núcleos oculomotores del pedúnculo (motor ocular común y patético) y al núcleo intersticial de Cajal. Las NPP inhibitorias también relacionadas con estos movimientos se ubican en los núcleos intersticiales del fascículo longitudinal medial. El segundo grupo de neuronas que intervienen en los movimientos sacádicos son las neuronas omnipausa. Estas neuronas se encuentran cerca de la línea media en el núcleo interpósito del rafe entre las raíces del VI par, y sus arborizaciones dendríticas cruzan la línea media. Estas neuronas son glicinérgicas e inhibirían las neuronas premotoras excitatorias que, como se mencionó se proyectan en forma monosináptica sobre las neuronas de los nervios oculomotores. Las neuronas omnipausa descargan continuamente inhibiendo las NPP excitatorias y dejarían de actuar inmediatamente antes del movimiento sacádico, o sea cuando reciben la orden del comando sacádico de otras estructuras del tronco cerebral o de la corteza. Se postula también que actuarían como un neuromodulador para aumentar el estado de respuesta de las neuronas relacionadas con este movimiento ocular. Las NPP inhibitorias también descargarían simultáneamente con las excitatorias para asegurar la ley de Sherrington de inervación recíproca^{8, 26}.

La integración de todos estos grupos neuronales no está aún bien dilucidada. Otras estructuras que están también involucradas en los movimientos sacádicos son: los tubérculos cuadrigéminos superiores, (cuya función especial sería identificar el objetivo a ser dirigida la mirada), la formación reticular mesencefálica central probablemente relacionada con la iniciación y finalización del

movimiento, el cerebelo (relacionada con la exactitud del movimiento), las células de Purkinje del vermis, el núcleo fastigio (neuronas de este núcleo se conectan con las NPP en el tronco cerebral contralateral) y finalmente varias áreas de la corteza cerebral están involucradas en identificar y seleccionar blancos.

Fisiopatología

Las neuronas omnipausa han sido involucradas en la patofisiología del opsoclonus. Sin embargo, las evidencias neuropatológicas de pacientes con opsoclonus y carcinoma de pulmón no apoyaron esta hipótesis ya que no se detectaron cambios histopatológicos en estas células²⁷. Por otra parte, la lesión específica de estos grupos celulares no produce oscilaciones sacádicas²⁸. Wong et al⁹, propusieron que una desinhibición más que una inactivación del núcleo fastigio en el cerebelo sería la causa del opsoclonus. Entre las evidencias que soportan esta hipótesis se podría mencionar la activación bilateral del núcleo fastigio demostrada por RMN funcional en dos pacientes con opsoclonus²⁹.

La disfunción del vermis cerebeloso desde donde células de Purkinje ejercen una acción inhibitoria sobre el núcleo fastigio ha sido detectada en dos pacientes con opsoclonus por tomografía de emisión de fotones simples³⁰. Sin embargo se reportó los hallazgos de un paciente con lesión quirúrgica de los núcleos fastigios confirmada por RMN que presentaba oscilaciones de alta frecuencia durante los movimientos sacádicos de convergencia³¹. Finalmente, Ramat et al⁹ elaboraron un modelo que sugiere que una disfunción de las NPP inhibitorias serían la causa del opsoclonus y *flutter* ocular.

Los hallazgos anatomopatológicos tampoco han sido muy esclarecedores. Se reportó una pérdida difusa de células de Purkinje y neuronas en el núcleo dentado³², pérdida de células de Purkinje y granulosas³³ o sólo un infiltrado perivascular de linfocitos ampliamente distribuido en todo el cerebro³⁴. Estos escasos hallazgos anatomopatológicos apoyarían la hipótesis de una disfunción neuronal transitoria más que de una lesión en una estructura o grupo celular¹⁶. El otro síntoma cardinal del SOM es el mioclonus. Los hallazgos clínicos y electrofisiológicos del mioclonus en pacientes con SOM son consistentes con un origen en el tronco cerebral con anomalidades simultáneas en los circuitos cerebelosos³⁵.

Inmunopatogénesis

Numerosas evidencias apoyan que un mecanismo autoinmune estaría involucrado en la patogénesis de esta entidad. Niños con SOM y más frecuentemente adultos presentan un aumento de diversos autoanticuerpos contra estructuras del sistema nervioso^{16, 36, 37}. Anticuerpos

antineuronales contra proteína Hu han sido detectados en algunos pacientes con SOM especialmente en niños con neuroblastoma^{38, 39}. Anticuerpos antineuroleukina se encontraron en niños con SOM, asociado a infección postestreptococcica⁴⁰, y anticuerpos contra antigliadina y antiendomisio en un niño con enfermedad celíaca⁴¹. Además, los padres de niños con SOM tienen una elevada prevalencia de trastornos autoinmunes y de autoanticuerpos⁴², como se observa también en otras enfermedades autoinmunes⁴³.

Otro hallazgo a favor de un mecanismo autoinmune es el hallazgo en el LCR de pleocitosis, proteínas totales elevadas y bandas oligoclonales en algunos pacientes. Finalmente, estos pacientes responden generalmente a ACTH, esteroides, inmunoglobulina G endovenosa o agentes quimioterapéuticos.

Actualmente se considera que los linfocitos T que responden a antígenos asociados con el tumor, llevan a la activación de linfocitos B. Esto se basa en la presencia de linfocitos T en el neuroblastoma, aumento de la población de células CD5 B en el líquido cefalorraquídeo y anticuerpos en suero con propiedades citotóxicas en niños con SOM⁴⁴. Un aumento de neopterinina en el LCR ha sido reportado recientemente también en estos pacientes apoyando el rol de la activación inmune celular en las etapas iniciales de la enfermedad⁴⁵.

Otro aspecto a ser también considerado es que niños con SOM tienen una mayor frecuencia de HLA clase II DRB1*01 indicando que un factor genético predispone a que ciertos niños desarrollen SOM y explicaría por qué solo, un pequeño porcentaje de los pacientes con neuroblastoma⁴⁶.

Llamarivamente, el pronóstico de los pacientes con neuroblastoma asociado con SOM es mejor que el de aquellos que no lo tienen. En nuestra experiencia los pacientes con tumores de la cresta neural tuvieron a los cinco años una sobrevida de 80.5%, mientras que en aquellos que tenían SOM asociado la sobrevida fue 100%¹². Por lo que se ha discutido si tener SOM protegería contra el crecimiento y diseminación del tumor. Korfei et al.³⁹ demostraron que IgG de pacientes con SOM pero no IgG de pacientes con neuroblastoma sin SOM se unen a antígenos de superficie de células del neuroblastoma y que estos anticuerpos tienen efectos apoptóticos y antiproliferativos sobre distintas líneas celulares del neuroblastoma.

Tratamiento

El tratamiento de la causa que produce el SOM es prioritario. Sin embargo, en un grupo importante de casos en el que no hay un tratamiento específico para la causa subyacente o no se detectó etiología, el tratamiento es inespecífico y controversial dado que no hay ensayos

terapéuticos prospectivos controlados. En los pacientes con neuroblastoma los síntomas neurológicos no necesariamente mejoran con la resección del tumor^{47, 48} y por lo tanto es necesario un tratamiento sintomático. Las drogas más frecuentemente utilizadas son inmunosupresores e inmunomoduladores.

Los esteroides y el ACTH son las drogas más frecuentemente utilizadas.

Prednisona: El tratamiento se inicia con prednisona a 2 mg/kg/día. Si los síntomas mejoran se mantiene esta dosis durante 2-3 meses y luego se desciende gradualmente en un período de 9-12 meses. Si los síntomas reaparecen se retorna a la dosis inicial.

Dexametasona: Pulsos de dexametasona de 20 mg/m² disueltos en dextrosa al 5% durante tres días consecutivos como mínimo 6 pulsos separados cada 28 días o por vía oral con el mismo régimen^{49, 50} o en combinación con ciclofosfamida⁵¹, han demostrado ser útiles en pacientes resistentes a otros tratamientos. Llamativamente algunos de estos pacientes requirieron hasta 60 pulsos.

ACTH: Un protocolo sugerido es: ACTH gel 75 UI/m² vía intramuscular dos veces por día durante una semana, una vez por día durante la segunda semana, cada dos días en las dos semanas siguientes y luego descender lentamente a 40 UI/m² durante dos meses y posteriormente descender 5 UI/m² por mes hasta una dosis final de 5UI/m². Los pacientes deben recibir además ranetidina, calcio, vitamina D y dieta baja en sodio⁵². Si hay una recaída en los síntomas el descenso se interrumpe y se vuelve a la dosis previa que había logrado mantener al paciente asintomático. A favor del uso de ACTH se detectó una mayor concentración de cortisol en el LCR de pacientes tratados con ACTH que en aquellos tratados con esteroides por vía oral⁵³.

Inmunoglobulina G IV. En algunos centros se utiliza IgG IV a 2 g/kg/ como dosis de inducción y seguido de dosis mensuales de 1 g/kg.

Si a pesar de estos esquemas terapéuticos el paciente no responde se pueden utilizar algunas de las opciones siguientes: plasmaferesis, ciclofosfamida (1-5 mg/kg), azatioprimas y recientemente varias publicaciones^{52, 54, 55} mostraron la utilidad y seguridad del rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD-20 administrada a una dosis de 375 mg/m² endovenoso una vez por semana durante 4 semanas consecutivas.

Las recaídas con el descenso de las dosis son frecuentes, o incluso se pueden observar cuando el niño presenta interurrencias infecciosas, siendo necesario entonces retomar el tratamiento a dosis previas más elevadas.

Un protocolo que utiliza en forma escalonada pulsos de dexametasona, agregando luego IgG endovenosa y en segundo lugar ciclofosfamida en pacientes con respuesta insuficiente, se está desarrollando en países europeos¹.

El tratamiento sintomático del nistagmus y oscilopsia es raramente utilizado en niños pequeños pero si el síntoma resultare muy molesto se podría intentar nitrazepan, clonazepan, propranolol, baclofen⁵⁶. Un bloqueante de NMDA o un bloqueante de los canales T de calcio podría reducir las oscilaciones sacádicas⁸. Agentes psicotrónicos pueden ser utilizados en pacientes que persisten con severos trastornos de conducta o del sueño⁵⁷.

Pronóstico

El pronóstico a largo plazo de pacientes con SOM ha sido estudiado por distintos autores^{6, 25, 47, 48, 58-62}.

Dos evoluciones han sido reportadas en niños con SOM. Una forma más benigna pero poco frecuente, sin recaídas y con buena evolución neurocognitiva y conductual y una forma más severa con recaídas y secuelas importantes tanto a nivel de las habilidades motoras, del lenguaje, de los movimientos oculares como neurocognitivas y psiquiátricas. Esta evolución es independiente de la asociación con neuroblastoma o del retraso en la iniciación del tratamiento⁵. En 13 de los 18 pacientes pudimos realizar un seguimiento mayor de 4 años. Ocho presentaron compromiso cognitivo y cuatro de ellos retardo mental¹².

En conclusión, el SOM es una entidad poco frecuente en la infancia pero que por su posible asociación con un neuroblastoma oculto y un pronóstico neurocognitivo reservado requiere una adecuada evaluación y tratamiento. La asociación con neuroblastoma es hoy bien reconocida pero debemos tener en cuenta que una primera evaluación negativa no descarta su presencia y que debemos considerar la necesidad de repetir las investigaciones específicas. Por otra parte, el elevado porcentaje de pacientes con secuela neurocognitiva como ha sido recientemente reconocido es un desafío para ensayar nuevas y más agresivas estrategias terapéuticas.

Conflicto de interés: No existen conflictos financieros o personales que hayan influenciado inapropiadamente la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Matthay KK, Blaese F, Heroc B, 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 Letters* 2005; 228: 275-82.
2. Altman AJ, Baehner RL. Favorable prognosis for survival in children with coincident opso-myoclonus and neuroblastoma. *Cancer* 1976; 37: 846-52.
3. Pranzatelli MR. The immunopharmacology of the opso-clonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 1-47.
4. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, 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: 612-22.
5. Mitchell WG, Brumm VL, Azen CG, Patterson KE, Aller SK, Rodriguez J. Longitudinal neurodevelopmental evaluation of children with opso-clonus-ataxia. *Pediatrics* 2005; 116: 901-7.
6. Klein A, Schmitt B, Boltshauser E. Long-term outcome of ten children with opso-clonus-myoclonus syndrome. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 359-63.
7. Grippo J, Benavente R, Iraola J, Arroyo HA. Estudio evolutivo de la encefalopatía mioclónica con opso-clonus en la infancia. Presentación de 16 pacientes. IX Congreso Argentino de Neurología Infantil, Mendoza, Noviembre 1988.
8. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain* 2007; 130 (Pt 1): 10-35.
9. Wong A. An update on opso-clonus. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 25-31.
10. Sanger TD, Mink JW. Movement disorders chapter 58; 1271-1311. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DN. *Pediatric Neurology Principles and Practice 4th Edition Vol II*, Philadelphia Mosby Elsevier, 2006.
11. Pranzatelli MR, Tate ED, Dukart WS, Flint MJ, Hoffman MT, Oksa AE. Sleep disturbance and rage attacks in opso-clonus-myoclonus syndrome: response to trazodone. *J Pediatr* 2005 147: 372-8.
12. Tringler N, De los Santos C, Arroyo HA. Síndrome de opso-clonus mioclonus. XXVIII Congreso Argentino de Neurología Infantil, 21-22 de noviembre, 2008.
13. Cardesa-Salzmann TM, Mora J, García Cazorla MA, Cruz O, Muñoz C, Campistol J. Epstein-Barr virus related opso-clonus-myoclonus-ataxia does not rule out the presence of occult neuroblastic tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 964-7.
14. Mutch LS, Johnston DLJ. Late presentation of opso-clonus-myoclonus-ataxia syndrome in a child with stage 4S neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 341-3.
15. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opso-clonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991; 29: 241-51.
16. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ; Spanish Opso-clonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opso-clonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437-43.
17. Verma A, Brozman B. Opso-clonus-myoclonus syndrome following Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 2002; 58: 1131-2.
18. Zaganas I, Prinianakis G, Xirouchaki N, Mavridis M. Opso-clonus-myoclonus syndrome associated with cytomegalovirus encephalitis. *Neurology* 2007; 68: 1636.
19. Skeie GO, Eldøen G, Skeie BS, Midgard R, Kristoffersen EK, Bindoff LA. Opso-clonus myoclonus syndrome in two cases with neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1-2.
20. Chemli J, Ketata S, Dalhoumi A, et al. Opso-clonus-myoclonus syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Arch Pediatr* 2007; 14: 1003-6.
21. Crawford JR, Kadom N, Santi MR, Mariani B, Lavenstein BL. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol* 2007; 22: 1260-8.
22. Medrano V, Royo-Villanova C, Flores-Ruiz JJ, Sempere AP, Mola-Caballero de Roda S. Parainfectious opso-clonus-myoclonus syndrome secondary to varicella-zoster virus infection. *Rev Neurol* 2005; 41: 507-8.
23. Jones CE, Smyth DP, Faust SN. Opso-clonus-myoclonus syndrome associated with group A streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 358-9.
24. Hattori T, Hirayama K, Imai T, Yamada T, Kojima S. Pon-

- tine lesion in opsoclonus-myoclonus syndrome shown by MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1572-5.
25. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109: 86-98.
 26. Thurtell MJ, Tomsak RL, Leigh RJ. Disorders of saccades. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 407-16.
 27. Ridley A, Kennard C, Scholtz CL, Büttner-Ennever JA, Summers B, Turnbull A. Omnipause neurons in two cases of opsoclonus associated with oat cell carcinoma of the lung. *Brain* 1987; 110: 1699-1709.
 28. Kaneko, CR. Effect of ibotenic acid lesions of the omnipause neurons on saccadic eye movements in rhesus macaques. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2229.
 29. Helmchen C, Rambold H, Sprenger A, Erdmann C, Binkofski F. Cerebellar activation in opsoclonus: an fMRI study. *Neurology* 2003; 61: 412-5.
 30. Oguro K, Kobayashi J, Aiba H, Hojo H. Opsoclonus-myoclonus syndrome with abnormal single photon emission computed tomography imaging. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 334-6.
 31. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. Ocular oscillations generated by coupling of brainstem excitatory and inhibitory saccadic burst neurons. *Exp Brain Res* 2005; 160: 89-106.
 32. Ohara S, Iijima N, Hayashida K, Oide T, Katai S. Autopsy case of opsoclonus-myoclonus-ataxia and cerebellar cognitive affective syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *Mov Disord* 2007; 22: 1320-4.
 33. Tuchman RF, Alvarez LA, Kantrowitz AB, Moser FG, Llena J, Moshé SL. Opsoclonus-myoclonus syndrome: correlation of radiographic and pathological observations. *Neuroradiology* 1989; 31: 250-2.
 34. Young CA, MacKenzie JM, Chadwick DW, Williams IR. Opsoclonus-myoclonus syndrome: an autopsy study of three cases. *Eur J Med* 1993; 2: 239-41.
 35. Gwinn KA, Caviness JN. Electrophysiological observations in idiopathic opsoclonus-myoclonus syndrome. *Mov Disord* 1997; 12: 438-42.
 36. Blaes F, Holzer G, Merkelbach S, Strittmatter M, Schimrigk K, Schäfer KH. Detection of autoantibodies by indirect immunofluorescence in the diagnostics of neurological diseases. *J Lab Med* 1998; 22: 33-9.
 37. Blaes F, Fühlhuber V, Korfei M, et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58: 313-7.
 38. Fisher PG, Wechsler DS, Singer HS. Anti-Hu antibody in a neuroblastoma-associated paraneoplastic syndrome. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 309-12.
 39. Korfei M, Fühlhuber V, Schmidt-Wöll T, Kaps M, Preissner KT, Blaes F. Functional characterization of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Neuroimmunol* 2005; 170: 150-7.
 40. Candler PM, Dale RC, Griffin S, et al. Post-streptococcal opsoclonus-myoclonus syndrome associated with anti-neuroleukin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 507-12.
 41. Deconinck N, Scaillon M, Segers V, Groswasser JJ, Dan B. Opsoclonus-myoclonus associated with celiac disease. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 312-4.
 42. Krasenbrink I, Fühlhuber V, Juhasz-Boess I. Increased prevalence of autoimmune disorders and autoantibodies in parents of children with opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS). *Neuropediatrics* 2007; 38: 114-6.
 43. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 470-3.
 44. Rostasy K. Promising steps towards a better understanding of OMS. *Neuropediatrics* 2007; 38: 111.
 45. 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: 919-24.
 46. Hero B, Radojska S, Gathof B. Opsomyoclonus syndrome in infancy with or without neuroblastoma is associated with HLA-DRB1. *Pediatric Blood Cancer* 2005; 45: 480.
 47. Koh PS, Raffensperger JG, Berry S, et al. Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J Pediatr* 1994; 125: 712-6.
 48. Hammer MS, Larsen MB, Stack CV. Outcome of children with opsoclonus-myoclonus regardless of etiology. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 21-4.
 49. Rostasy K, Wilken B, Baumann M, et al. High dose pulsatile dexamethasone therapy in children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Neuropediatrics* 2006; 37: 291-5.
 50. Ertle F, Behnisch W, Al Mulla NA, et al. Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 683-7.
 51. Wilken B, Baumann M, Bien CG, Hero B, Rostasy K, Hanefeld F. Chronic relapsing opsoclonus-myoclonus syndrome: combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 51-55.
 52. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al. Rituximab (anti CD-20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 585-93.
 53. Pranzatelli MR, Chun KY, Moxness M, Tate ED, Allison TJ. Cerebrospinal fluid ACTH and cortisol in opsoclonus-myoclonus: effect of therapy. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 121-6.
 54. Burke MJ, Cohn SL. Rituximab for treatment of opsoclonus-myoclonus syndrome in neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 679-80.
 55. Bell J, Moran C, Blatt J. Response to rituximab in a child with neuroblastoma and opsoclonus/ myoclonus. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 370-1.
 56. Straube A, Leigh RJ, Bronstein A, et al. EFNS task force: therapy of nystagmus and oscillopsia. *Eur J Neurol* 2004; 11: 83-9.
 57. Turkel SB, Brumm VL, Mitchell WG, Tavare CJ. Mood and behavioral dysfunction with opsoclonus-myoclonus ataxia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 239-41.
 58. 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: 915-32.
 59. Pohl KR, Pritchard J, Wilson J. Neurological sequelae of the dancing eye syndrome. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 237-44.
 60. Plantaz D, Michon J, Valteau-Couanet D, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with non-metastatic neuroblastoma. Long-term survival. Study of the French Society of Pediatric Oncologists. *Arch Pediatr* 2000; 7: 621-8.
 61. Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, 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: 552-9.
 62. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs* 2005; 22: 8-19.