



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FRECUENCIA DEL SÍNDROME OPSOCLONUS MIOCLONUS
Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE NEUROBLASTOMA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO DE 1990 A
DICIEMBRE 2012.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

DRA. CLAUDIA SELENE PORTILLO
ZAVALA

TUTOR DE TESIS:
DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO
MÉXICO, D.F., 2014



C I D
NO CIRCULA

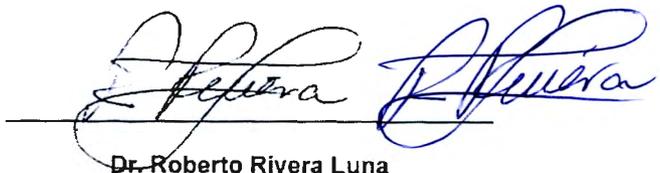
INP
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN



Dra. Rosaura Rosas Vargas
Directora de enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del departamento de Pre y Posgrado



Dr. Roberto Rivera Luna
Profesor Titular del curso de Oncología Pediátrica



Dra. Araceli Castellanos Toledo
Tutor de tesis



Índice:

Introducción	1
Justificación	17
Pregunta de investigación	17
Objetivos	17
Material y métodos	18
Cronograma	21
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	28
Hoja de recolección de datos	29
Bibliografía	31
Anexo 1	35
Anexo 2	36
Anexo 3	37
Anexo 4	39
Anexo 5	40
Anexo 6	41

Introducción

El neuroblastoma, un tumor del sistema nervioso simpático, es el tumor extracraneal más frecuente en la infancia ^{1,2} y acontece aproximadamente en el 15% de todas las neoplasias encontradas en los primeros 4 años de vida. La mayoría de los tumores neuroblásticos (90%), son diagnosticados en los primeros 5 años de vida. ¹ En México ocupa el 2.7%. ³

Durante la vida fetal, las células de la cresta neural colonizan los ganglios simpáticos, la medula de las glándulas suprarrenales y otros sitios. El neuroblastoma y los tumores relacionados (ganglioneuroblastoma y el ganglioglioma anaplásico) surgen de estas células. Estas neoplasias son de la familia de tumores que se caracteriza por comportamientos biológicos y clínicos diversos, que van desde la regresión espontánea o la diferenciación en neoplasias benignas, sobre todo en los niños menores de un año de edad, a la metástasis agresiva en niños mayores. ⁴

El neuroblastoma representa el 8-10% del total de cánceres en niños (0-14 años) en países como Estados Unidos, Australia y Europa, mientras que en países de América Latina y algunas ciudades de Asia como Tianjin, China, Delhi, la frecuencia es generalmente menor (3%). En países desarrollados la incidencia anual promedio de neuroblastoma es de 7 a 14 por 100,000 niños/año; en algunos de esos países, el neuroblastoma ocupa el cuarto lugar en incidencia. ⁴

La incidencia pico va de edades de 0 a 14 años, con una media de 23 meses. Cuarenta por ciento de los pacientes quienes presentan síntomas clínicos al

diagnostico son menores de 1 año de edad, y menos del 5% con síntomas clínicos son mayores de 10 años. ¹

En los Estados Unidos, la prevalencia es de 1 caso por 7000 nacidos vivos, con una incidencia de 8.0 por millón por año en niños blancos y 8.7 por millón por año en niños negros menores de 15 años de edad. La edad mediana de presentación al diagnóstico es de 22 meses.

En México se registraron 2252 nuevos casos de cáncer pediátrico en el 2009, de los cuales 54 (2.3%) corresponden a neuroblastoma, ocupando el décimo lugar de presentación, con un 32.7% de los casos menores de un año, y 67.4% mayores de un año. ⁵

Aunque en México el neuroblastoma se presenta en el 2.4% de todos los cánceres registrados en la base de datos del Seguro Popular (2009), es uno de los tumores sólidos abdominales más frecuentes en la infancia y su diagnóstico y tratamiento oportunos pueden mejorar los porcentajes de supervivencia sobretodo del grupo identificado como altamente maligno y agresivo. ⁶ Otro estudio tomó en cuenta únicamente la población residente de la ciudad de México atendida en el Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual reporta una incidencia de 3.2 casos por millón/niños/ año. ⁴

Por si solo, representa al menos el 15% de todas las muertes por cáncer en la infancia, aunque la tasa de supervivencia a los 5 años ha mejorado desde el 25% a principios de la década de 1960 hasta casi 55% a mitad de la de 1990. Los lactantes tienden a tener un pronóstico significativamente mejor que los individuos de más edad. ⁷

Las formas familiares del neuroblastoma son raras, representan el 1% de todos los casos. En esos casos familiares, la media de edad al diagnóstico de pacientes con neuroblastoma es 9 meses, que contrasta con una media de 18 meses en la población en general. ^{8,9.}

Se han producido informes sobre anomalías que involucran el brazo corto del cromosoma 1. Se considera en los neuroblastomas esporádicos la presencia de la deleción 1p36, lo cual indica que estas deleciones constitucionales o rearrreglos en el gen, deben tener un rol en la transformación maligna o predisposición para neuroblastoma en algunos casos. ^{1,9.}

Recientemente Kaneko y Knudson propusieron una hipótesis para explicar cómo el estado de ploidía del tumor tiene un rol fundamental en la heterogeneidad del comportamiento clínico de los neuroblastomas. ^{9,10.}

Knudson y Strong estimaron que al menos 22% de los neuroblastomas pueden ser resultado de una mutación germinal. ⁸

Aunque la mayoría de los tumores tienen cariotipos en el rango diploide, los tumores de pacientes con estadios bajos de la enfermedad tienen con frecuencia hiperdiploidia o casi triploidia. Desafortunadamente la ploidía pierde el significado pronóstico en pacientes mayores de 1 o 2 años de edad. Esto es probablemente porque los tumores con hiperdiploidia y casi triploidia en menores de un año generalmente tienen ganancias de cromosomas sin rearrreglos estructurales, mientras que en mayores de un año todos tienen rearrreglos estructurales. ^{9,10.}

El neuroblastoma esporádico es el más común y es asociado con una amplia gama de cambios genéticos por la ganancia de alelos para la activación de

oncogenes. El factor de transcripción oncogénico N-Myc es uno de los marcadores moleculares importantes para predecir resultados y funciones en la regulación de la proliferación, diferenciación, transformación y la apoptosis.⁸

N-Myc es considerado el oncogén crítico en los neuroblastomas primarios y es amplificado en el 22-25% de los pacientes. N-Myc es normalmente localizado en la parte distal del brazo corto del cromosoma 2.¹² La amplificación N-Myc es asociada con estadio avanzado, rápida progresión del tumor y pobre resultado clínico global. Incluso los pacientes con neuroblastomas localizados (etapa 1 y 2) tienen un peor pronóstico con la amplificación N-Myc.¹¹ La amplificación de N-Myc es una propiedad biológica intrínseca de un subgrupo de neuroblastomas agresivos, y aquellos tumores sin amplificación al diagnóstico raramente desarrollaran esta anomalía.⁹

La trisomía en el cromosoma 17 ha sido también detectado en neuroblastoma y puede ocurrir en más del 50%. Las mutaciones en el protooncogén RAS son raras, los estudios sugieren que la alta expresión de RAS es asociada con un mejor resultado. Este se cree que es, en parte, debido a la activación del protooncogén RAS por la tirosina quinasa A (TrkA) que está asociada con la diferenciación neuronal.⁸

Los tumores neuroblásticos periféricos, incluyendo el neuroblastoma, pertenecen a las neoplasias de las células pequeñas redondas y azules de la infancia. Ellos derivan de las células progenitoras del sistema nervioso simpático.¹

Como familia, los tumores neuroblásticos muestran ciertos signos característicos como diferenciación espontánea o inducida por el tratamiento de los neuroblastos

primitivos en elementos maduros, regresión espontánea del tumor y una amplia gama de comportamientos clínicos y pronóstico, que suelen reflejar el alcance de la diferenciación histológica. El neuroblastoma es el miembro más importante de esta familia.⁷

Después de migrar de la cresta neural, las células pluripotenciales, provenientes de los ganglios simpáticos y las células cromafines de la medula adrenal forman los ganglios simpáticos, las células cromafines de la médula suprarrenal, y paraganglios, reflejando las localizaciones típicas de los tumores neuroblásticos.⁸ En la infancia, aproximadamente 40% de los neuroblastomas se originan en la medula suprarrenal. El resto aparecen en cualquier lugar a lo largo de la cadena simpática, y las localizaciones más habituales son la región paravertebral del abdomen (25%) y mediastino posterior (15%). Los tumores pueden originarse también en la pelvis, cuello y cerebro.⁷

La histopatología clásica de los subtipos de tumores neuroblásticos periféricos como neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma reflejan el espectro de maduración de los tumores con predominancia de neuroblastos indiferenciados hasta aquellos completamente diferenciados rodeados por un denso estroma de células de Schwann.⁸

La composición típica del neuroblastoma es compuesto de células pequeñas, de tamaño uniforme que contiene densos núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma. Las pseudorosetas de Homer-Wright compuestas de neuroblastos alrededor del neuropilo eosinófilo, que se ve hasta en el 50% de los casos. En el diagnóstico inmunohistoquímico, tinciones positivas para marcadores neuronales,

incluyen enolasa neuronal específica, sinaptofisina, proteína de los neurofilamentos, gangliósido GD2, cromogranina A, e hidroxilasa de tirosina. La microscopía electrónica muestra un núcleo denso, unido a la membrana de gránulos neurosecretorios, microfilamentos y matrices en paralelo de los microtúbulos dentro de los procesos neuríticos (neuropilo).

A principios de 1963, Beckwith y Perrin sugirieron una historia natural de los tumores neuroblásticos periféricos que incluyen involución (regresión) y maduración. Esta hipótesis fue basada en la observación del neuroblastoma in situ, una lesión adrenal de tamaño microscópico que es idéntica citológicamente al típico neuroblastoma y es detectado en niños con una frecuencia de 50 veces la incidencia esperada en el neuroblastoma primario adrenal. El concepto de Beckwith y Perrin fue adoptado e incorporado a la clasificación patológica internacional del neuroblastoma. La clasificación patológica internacional del neuroblastoma (INPC) fue establecida en 1999 al adoptar el sistema original propuesto por Shimada en 1984. La INPC fue revisada en 2003. El INPC distingue un grupo de histología favorable de uno de histología desfavorable (ver anexo 1) mediante la aplicación de el concepto de los rangos normales dependientes de la edad, de las características morfológica, tales como el desarrollo del estroma de Schwan, grado de diferenciación neuroblástica y el índice de mitosis y cariorrexis (ver anexo 2 y 3).

Se han propuesto varios sistemas de clasificación en estadios de los Neuroblastomas; como el sistema de estadificación internacional de neuroblastoma (INSS) que toma en consideración la cantidad de las células de

Schwann en el estroma, mitosis y degeneración de núcleo, y que lo divide en Estadio 1, 2 A, 2 B, 3, 4, 4 S (ver anexo 3).⁹

A pesar que la enolasa neuronal específica no es típica de los neuroblastomas, niveles incrementados (>100ng/ml), correlacionan con estadio avanzado y pobre supervivencia en el paciente.^{7, 11} La deshidrogenasa láctica sérica carece de especificidad para neuroblastoma, pero niveles anormalmente elevados (>1500U/ml) son asociados con la replicación rápida de las células y mal pronóstico. Niveles elevados de ferritina (>142ng/ml) correlacionan con estadios avanzados y pobre pronóstico. Aproximadamente 25% de neuroblastomas primarios demuestran amplificación N-myc, la cual es fuertemente relacionada, con estadio avanzado y pobre pronóstico^{7, 8}.

La diseminación del neuroblastoma ocurre por vía linfática (35%) y hematogena, esta última ocurre más frecuentemente a la médula ósea, hueso, hígado y piel. Raramente la enfermedad puede diseminarse a los pulmones y al parénquima cerebral y generalmente son las manifestaciones de recaídas o estadios finales de la enfermedad.

La proporción de pacientes con enfermedad localizada, regional, o metastásica, depende de la edad. En los lactantes y recién nacidos, la incidencia de tumores localizados, diseminación a ganglios linfáticos regionales y enfermedad diseminada, es de 39%, 18% y 25% respectivamente; comparado con 19%, 13% y 68%, respectivamente, en niños mayores.

Los signos y síntomas del neuroblastoma reflejan la localización del tumor primario, de la enfermedad regional y de la metastásica. La enfermedad abdominal

se manifiesta con distensión, malestar y raramente disfunción del tracto gastrointestinal. Aún cuando el neuroblastoma está relacionado a metabolitos de las catecolaminas la presencia de hipertensión, taquicardia, enrojecimiento y sudoración son síntomas infrecuentes.^{1, 6}

En 1949, Guichard y Vignon utilizaron por primera vez el termino paraneoplásico en una discusión sobre el diagnostico diferencial de un paciente con múltiples neuropatías radicales causadas por metástasis de una neoplasia en útero. El mismo término fue posteriormente utilizado para describir algunas complicaciones las cuales no pueden ser atribuidas a mecanismos identificables, como es la invasión directa del sistema nervioso por neoplasias, infecciones, coagulopatía, o efectos adversos del tratamiento de cáncer.¹² Por lo tanto, cualquier síntoma de causa poco clara pero asociado a la presencia de una neoplasia se considera paraneoplásico. Es decir, son los efectos remotos del cáncer que no son causados por el tumor ni sus metástasis.¹³

En las últimas dos décadas, el descubrimiento de algunos síndromes paraneoplásicos (SNP) ha sido asociado con anticuerpos dirigidos contra antígenos expresados por ambos el tumor y el sistema nervioso (anticuerpos onconeurales), esto sugiere que estas enfermedades son mediadas inmunológicamente.^{12, 13.}

Aun cuando numerosos tipos de anticuerpos paraneoplásicos se han descrito, menos del 50% de los pacientes con un síndrome paraneoplásico no se identifican anticuerpos. Así, la ausencia de anticuerpos paraneoplásicos no descartar el diagnóstico de SNP.^{12, 13.}

El neuroblastoma se asocia a múltiples síndromes como son: síndrome de Pepper, Síndrome de Horner, síndrome de Blue Berry Muffin, Síndrome de Hutchinson, Síndrome de Verner Morrison y el Síndrome de Opsoclonus Mioclonus el cual se describe a continuación.

En 1913, Orzechowskil describió una afección neurológica aguda y adquirida que consistía en movimientos caóticos de los ojos, a lo que denominó ocozoplas u opsoclonos. Más tarde, Kaplan y col., en 1959, describieron una ataxia cerebelosa adquirida en la infancia asociada a temblores oculares, y posteriormente Kinsbourne en 1962 añade la asociación con ciertos patrones de movimientos inusuales, enmarcando el cuadro en una tríada y haciendo evidente las características que separaban dicho cuadro de la epilepsia mioclónica y de otros síndromes cerebelosos. En 1968, Dyken y Kolar, lo denominaron como "*dancing eyes-dancing feet syndrome*" (ojos bailarines-pies bailarines).¹¹

Opsoclonus mioclonus es un síndrome paraneoplásico que ocurre en 2-3% de los niños con neuroblastoma, por los menos 50% de pacientes con opsoclonus-mioclonus tendrá oculto un neuroblastoma.¹⁵ Los pacientes que desarrollan este síndrome suelen tener características biológicas e histológicas favorables y un mejor resultado clínico, además están localizados generalmente en la región suprarrenal, así como usualmente tienen un estadio bajo, excreción normal de catecolaminas, y una copia simple del oncogén N-Myc (ver anexo 5).¹⁶ El síndrome de Opsoclonus mioclonus, se caracteriza por: irritabilidad, aparición aguda de movimientos oculares rápidos, conjugados, sacádicos y multidireccionales con movimientos horizontales, verticales y componentes de

torsión (opsoclonus), en combinación con sacudidas mioclónicas de las extremidades y el tronco, son descritas como contracciones breves y súbitas de grupos musculares, ataxia cerebelosa que consiste en movimientos involuntarios, irregulares, incoordinados tanto del tronco como de las extremidades, y muy a menudo, trastornos de la conducta que van desde cambios en la personalidad, como ataques de rabia, hasta la regresión en el desarrollo.^{12, 13, 17, 18.}

El SOM se presenta entre el primer año de vida y los tres años con una media entre 18 y 22 meses. La presentación clínica no varía si está asociado o no con neuroblastoma. El intervalo entre el inicio de opsoclonus-mioclonus y el diagnóstico de neuroblastoma es variable. La duración media de opsoclonus-mioclonus antes del diagnóstico fue de 6 semanas (6 días a 17 meses) en un estudio del Pediatric Oncology Group.¹⁹ 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 tarde.

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 pacientes.^{20, 21.}

Se presenta durante la fijación, el seguimiento ocular, convergencia, y persiste durante el sueño y el cierre palpebral. Suelen presentarse en estallido y si son mínimos puede ser provocado por cambios en la posición de la mirada usualmente de lejos a cerca.^{20, 22.}

La conjugación de estos eventos da como resultado la incapacidad física del individuo para la deambulación o la sedestación, acompañados de irritabilidad y de la pérdida de habilidades adquiridas en esferas cognitivas como la comprensión y el lenguaje.^{20.}

Además de la etiología paraneoplásica con neuroblastoma, se ha propuesto sea secundario a otros tumores como enfermedad de Hodgkin y hepatoblastomas. Otras etiologías relacionadas son las enfermedades virales (infección por enterovirus, poliovirus, coxackie virus), virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr y virus de la parotiditis. Además se han visto relacionados a infecciones por *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Rickettsia* y agentes de la malaria, inmunizaciones y procesos autoinmunes, por alteraciones en la regulación del sistema inmunológico asociados a la disfunción de linfocitos B y T o a la presencia de anticuerpos contra hormona adrenocorticotropica (ACTH), anti-proteínas de neurofilamentos o contra epítopes *Hu*, que consisten en moléculas de expresión de antígenos tumorales, meningitis aséptica y otras etiologías.^{14, 23.}

La etiología de SOM es aun no claro, sin embargo, la presencia de autoanticuerpos, descrito en adultos y pediátricos con SOM, sugiere un origen

autoinmune. En este contexto, anticuerpos anti-Hu y anticuerpo específico antineuronal (anti-Ri) fueron identificados en pacientes adultos afectados por SOM asociados con cáncer de mama y pulmonar de células pequeñas, respectivamente.²⁴ Recientemente, Albert et.al reportó que linfocitos T citotóxicos estuvieron presentes en sangre y líquido cefalorraquídeo de adultos con degeneración cerebelar paraneoplásica. Para un síndrome en el cual el antígeno tumoral ha sido clonado, las células T-citotóxicas son dirigidas contra este antígeno.²⁵

La localización anatómica exacta de la lesión en opsoclonus no es clara. Una hipótesis inicial fue que las células de opsoclonus se debe al daño de las células omnipause en el rafe del núcleo del puente; los cuales impiden sacadas no deseadas por las neuronas mediante la inhibición de la formación reticular y el núcleo intersticial rostral de Cajal. Sin embargo, en la autopsia, el núcleo del rafe es normal. Una segunda y más posible posibilidad, es la explicación en la que la desinhibición del núcleo fastigial en el cerebelo causa opsoclonus. Esta hipótesis es apoyada por estudios funcionales de resonancia magnética los cuales revelan una activación bilateral excesiva en dos pacientes en el núcleo, en comparación con 2 sujetos sanos. Una hipótesis autoinmune es apoyada por anomalías inmunes en suero y líquido cefalorraquídeo, y mejoría de los síntomas con terapia inmunosupresora. Después Noetzel et.al, fue el primero en describir anticuerpos antineurofilamentos en opsoclonus-mioclonus.²⁶

En neuroblastoma relacionado con SOM, han sido detectados autoanticuerpos séricos contra neuronas y células cerebelares de Purkinje, pero su especificidad

es limitada y las moléculas blanco aun no han sido identificadas. Recientemente, Korfei et al, han caracterizado en el suero de niños con neuroblastoma y SOM autoanticuerpos séricos IgG, que se unen específicamente a la superficie y antígenos intracelulares de células de neuroblastoma, inhiben su proliferación, e inducen apoptosis. Además, se ha demostrado una marcada activación de células B en el líquido cefalorraquídeo en niños con SOM.

En conjunto, estos estudios llevaron a la hipótesis de la ocurrencia de una reacción cruzada de autoinmunidad entre el neuroblastoma y el sistema nervioso central en el SOM. La respuesta inmune generada por antígenos asociados al tumor y se dirigen contra las mismas moléculas expresadas por el tejido sano puede causar a largo plazo daño neurológico, pero al mismo tiempo puede ayudar para el pronóstico favorable del tumor. Sin embargo, esta última suposición es aun discutible, ya que la mayoría de los tumores asociados con neuroblastoma y SOM tienen histología favorable (ganglioneuroblastoma entremezclados) y genética (ausencia de amplificación N-myc).²⁴

La activación de células T en niños con ataxia-opsoclonus no ha sido bien demostrada pero se sospecha está involucrada en el mecanismo de supresión tumoral y daño neuronal.²⁷

La degeneración cerebelar paraneoplásica en adultos es caracterizada neuropatológicamente por una pérdida severa de células de Purkinje. En niños con opsoclonus-ataxia y neuroblastoma, los tumores son pequeños e indolentes y raramente metastatizan o recurren posterior a resección. Sin embargo se asume

que mecanismos similares aplican en pacientes pediátricos y adultos con síndrome paraneoplásico.²⁷

En el tratamiento del neuroblastoma la cirugía juega un papel clave tanto para diagnóstico como para el tratamiento. El objetivo del procedimiento quirúrgico primario, realizado antes de cualquier terapia, es establecer el diagnóstico, proveer tejido para estudios biológicos, establecer el estadio del tumor quirúrgicamente e intentar reseca el tumor sin dañar las estructuras vitales.^{6, 8.}

Cuando sea posible, la exposición a la quimioterapia se limita a pacientes con enfermedad regional o avanzada, mientras que la radioterapia se limita a pacientes que tienen enfermedad avanzada y características biológicas desfavorables.¹

En cuanto al tratamiento del síndrome de opsoclonus mioclonus debido a que el síndrome es tan raro, no hay ensayos aleatorizados controlados que proporcionen directrices para tratamiento de cualquiera de los síntomas o modificadores de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con un tumor de base, la inmunomodulación es un primer paso obvio. Es motivo de controversia si el tratamiento antineoplásico controla los síntomas neurológicos. En una cohorte de 41 niños con síndrome paraneoplásico de opsoclonus-mioclonus que se sometieron a resección del tumor con o sin quimioterapia, el 37% mejoró, 32% se mantuvo sin cambios y 32% empeoró.²⁶

Batallar et al reportó ocho pacientes adultos con síndrome de opsoclonus mioclonus paraneoplásico cuyos tumores fueron tratados: 2 tuvieron recuperación neurológica completa y seis parcial. Parece que la terapia sola con antineoplásicos

sin inmunomodulación no es suficiente en el síndrome de opsoclonus mioclonus. En pacientes sin tumor, la inmunomodulación es la única opción de tratamiento.²⁶ Se ha observado repetidamente que el síndrome paraneoplásico de opsoclonus mioclonus causado por neuroblastoma es una condición neurológica crónica asociado con morbilidad significativa atribuida a déficits en el desarrollo a largo plazo.²⁹

Sabemos muy poco sobre el pronóstico por la falta de estudios de cohorte prospectivos. El consenso en la literatura es que los niños con síndrome de opsoclonus-mioclonus tienen secuelas sustanciales en el desarrollo y comportamiento, independiente de la etiología, y estos no son adecuadamente prevenidos por el tratamiento. Se describen secuelas del desarrollo, incluidos déficit cognitivo, motor, habla, lenguaje. Recaídas neurológicas ocurren en 52 de 100 casos pediátricos de opsoclonus-mioclonus, independientemente de la etiología. Se han descrito retrasos en la recaída, de hasta 9 años posterior a completar tratamiento de ganglioneuroblastoma sin recurrencia del tumor.²⁶

El deterioro significativo del lenguaje expresivo, junto con la inteligibilidad severa de problemas del habla, mostraron alteraciones significativas en la competencia comunicativa. Los aspectos psiquiátricos y de comportamiento de opsoclonus-ataxia merecen una mención especial, ya que no han destacado en informes anteriores y contribuyen sustancialmente a la morbilidad general. La irritabilidad se ha señalado como un síntoma de presentación de opsoclonus-ataxia, independiente de la causa. Informes anecdóticos han documentado la reducción de la calidad de vida en pacientes con opsoclonus-mioclonus, y se reconoció una

interrupción persistente de la estabilidad social-emocional. 53 evaluaciones psicosociales de estos pacientes observaron una alteración emocional, con mayor labilidad y regresión de la conducta.²⁵

La disfunción de los circuitos cerebro-cerebelo puede ser la base de la desregulación afectiva y los trastornos del comportamiento visto en opsoclonus-mioclonus como la disfunción de otros circuitos del cerebelo, como la base de los síntomas de movimiento característicos de la enfermedad.²⁵

Como era de esperar, la duración de la enfermedad fue claramente asociada con problemas tardíos motores, de habla, aprendizaje y comportamiento, lo cual confirma las secuelas en el desarrollo en niños con un curso crónico significativo y puede ser atribuido a la activación autoinmune en curso. Esto puede ser seguido por la tendencia a múltiples recaídas con secuelas subsecuentes pero no necesariamente a la progresión secundaria con encefalopatía.²⁸

Justificación.

En la población mexicana y específicamente en el Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la frecuencia y características clínicas de pacientes con SOM y neuroblastoma.

En la oncología pediátrica las características clínicas de los pacientes al diagnóstico son básicas para establecer grupos de riesgo y no sobretratar a pacientes de bajo riesgo y no subtratar a pacientes de alto riesgo.

El conocer las características clínicas de nuestros pacientes al diagnóstico nos permitirá tener un panorama de este grupo específico de pacientes para en un futuro estudiar y analizar el pronóstico y secuelas de los niños que ingresaran al Instituto Nacional de Pediatría.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la frecuencia y características clínicas de los pacientes con diagnóstico neuroblastoma y SOM en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero de 1990 a Diciembre de 2012?

Objetivo general.

Describir la frecuencia y características clínicas del SOM en pacientes con Neuroblastoma en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero de 1990 a Diciembre 2012.

Objetivos específicos.

- Describir las características clínicas del SOM en pacientes con Neuroblastoma en el INP de Enero de 1990 a Diciembre de 2012.
- Describir la frecuencia de los pacientes con SOM y neuroblastoma en el INP de Enero de 1990 a Diciembre de 2012.

Material y método

- **Diseño de estudio:** Retrolectivo, retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

Metodología

- Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de neuroblastoma atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, para identificar los casos de SOM. Posterior a la identificación de estos pacientes se llenó la hoja de recolección de datos.

Población objetivo.

- Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de neuroblastoma.

Población elegible.

- Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma atendidos en el INP de Enero de 1990 a Diciembre de 2012.

Criterios de inclusión:

- Menores de 18 años.
- Cualquier sexo.
- Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma en el reporte oficial de patología.
- Pacientes que hayan tenido al menos una consulta subsecuente en el INP.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con daño neurológico previo al diagnóstico de neuroblastoma

Criterios de eliminación:

- No hay criterios de eliminación al ser un estudio transversal.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con criterios de selección. Se hizo un cálculo de tamaño de la muestra por conveniencia por lo que se incluyeron a todos los pacientes en el período establecido.

A continuación se describen las variables a utilizar en el estudio:

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Estado biológico determinado por el fenotipo.	Cualitativa nominal Dicotómica	F o M
Tiempo del inicio de síntomas al diagnóstico (meses).	Meses de aparición del primer síntoma atribuidos a neuroblastoma y/o SOM	Cuantitativa continua	Meses
Localización de la lesión	Sitio anatómico afectado por el neuroblastoma.	Cualitativa nominal politómica	Tórax Suprarrenal izquierda Suprarrenal derecha Cara y cuello Pelvis Retroperitoneo
SOM	Síndrome paraneoplásico caracterizado por opsoclonus, mioclonus y ataxia.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No
Opsoclonus	Movimiento anormal ocular sacádico involuntario, que se caracteriza por ser arrítmico, caótico, con componente horizontal, vertical y torsional	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No
Mioclonus	Movimientos involuntarios, breves, bruscos y repentinos, a modo de sacudidas.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No
Ataxia	Trastorno del movimiento voluntario sin pérdida de fuerza pero con una incapacidad para coordinar los músculos.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No
Catecolaminas en orina	Detección en orina de ácido homovanílico y vanilmandélico como producto final de la descomposición de las catecolaminas.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no
Gamagrama Metayodobencilguanidina con	Estudio imagenológico que utiliza metayodobencilguanidina para encontrar la presencia de tumores de origen nervioso.	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo o negativo
Grupos de riesgo en neuroblastoma	El grupo de riesgo se asigna de acuerdo al INSS, edad, INPC, ploidia, amplificación del oncogén MYCN.	Cualitativa nominal politómica	Bajo riesgo Riesgo intermedio Alto riesgo
Tratamiento del SOM	Medicamento administrado para mejorar los síntomas del SOM	Cualitativa nominal politómica	Gamaglobulina Esteroides Plasmaféresis Metotrexate Benzodiacepinas
Remisión de los síntomas del SOM	Desaparición incompleta de los síntomas del SOM o completa.	Cualitativa nominal dicotómica	Parcial o completa
Secuelas del SOM	Es la consecuencia del SOM se dividen en cognitivas que incluye déficit de aprendizaje y memoria, toma de decisiones y control consciente de la conducta; motora incluye alteraciones del equilibrio, la bipedestación o incapacidad para la marcha; habla: alteración de la expresión de la vía oral.	Cualitativa nominal politómica	Cognitivas Motoras Habla
Estado actual	Condiciones clínicas del paciente al momento de realizar el estudio con enfermedad o en vigilancia.	Cualitativa nominal dicotómica	Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad

Análisis estadístico.

Para calcular la frecuencia del SOM en pacientes con neuroblastoma se realizó una proporción entre los casos de SOM y el total de niños con diagnóstico de neuroblastoma.

Para la descripción de las características clínicas, solamente se analizó a los pacientes con SOM. Se utilizó estadística descriptiva para todas las variables.

Para las variables nominales se calculó proporciones y se graficaron porcentajes.

Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar.

Ética.

Al tratarse de un estudio retrospectivo no tiene consideraciones éticas. Se guardó el anonimato de los pacientes.

Cronograma de actividades.

FECHA	ACTIVIDAD A REALIZAR
Octubre – Noviembre	Revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma, con un aproximado de 10 a 15 expedientes diarios. Llenado de hoja de recolección de datos.
Diciembre	Realizar base de datos de acuerdo a programa estadístico a utilizar.
Diciembre	Análisis estadístico e interpretación de los datos.
Enero	Publicación de resultados

Resultados.

Se revisaron 48 expedientes con diagnóstico de neuroblastoma, de Enero de 1990 a Diciembre de 2012, de los cuales 6 expedientes tenían Síndrome de Opsoclonus Mioclonus. Del total de pacientes 3 son del género femenino y el resto del género masculino.

La edad al diagnóstico va desde 11 meses hasta 47 meses, con una media de edad de 23.1 meses. El tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico va desde 1 mes hasta 8 meses con una media de 4.3 meses. La localización fue glándula suprarrenal, en la derecha en 4 pacientes, 1 paciente en la izquierda, el restante en tórax.

Todos los pacientes que presentaron el Síndrome de Opsoclonus Mioclonus tuvieron la tríada clásica de Mioclonus, Ataxia y Opsoclonus. En esta revisión no se solicitó la prueba de catecolaminas en orina como parte del diagnóstico. En los 6 pacientes se realizó metayodobencilguanidina, siendo positiva en 5 pacientes.

De los pacientes estudiados 4 se diagnosticaron en estadio 1, 2 pacientes en estadio 3. Los pacientes en estadio 1 se consideraron de bajo riesgo, el paciente en estadio 3 de riesgo intermedio y el segundo paciente en estadio 3 de alto riesgo por histología desfavorable por IMK 7% y edad mayor de 18 meses. Se realizó cirugía al diagnóstico en 5 pacientes, con resección completa en 4, resección parcial en 1 paciente. Biopsia en el paciente con estadio 3 de alto riesgo. Los pacientes de bajo riesgo no recibieron quimioterapia ni radioterapia y se enviaron a vigilancia posterior a la cirugía. El paciente de riesgo intermedio recibió esquema de quimioterapia de acuerdo a los protocolos técnicos de cáncer en niños para

grupo de riesgo intermedio (ver tabla 1). El paciente de alto riesgo recibió esquema de quimioterapia de acuerdo a los protocolos técnicos cáncer en niños, con consolidación con altas dosis de quimioterapia mieloablativa y trasplante autólogo de médula ósea (Ver tabla 1).

Ninguno de los pacientes estudiados presento recaída del neuroblastoma, ni progresión de la enfermedad.

El tratamiento utilizado para el SOM en el paciente femenino de 28 meses fue con gamaglobulina 1 gr/kg dosis, una dosis única, se inició prednisona 0.5 mg/kg día por continuar con ataxia incapacitante, opsoclonus e irritabilidad, con mejoría a la semana de inicio y desaparición del opsoclonus; se agregó metotrexate 5 mg semanal con desaparición del nistagmus y ataxia, así como de las mioclonías actualmente continua con este tratamiento y ha completado 15 meses con dicho medicamento; por la buena evolución clínica se inició disminución de prednisona con exacerbación de ataxia y opsoclonus a la irritación, por lo cual persiste con tratamiento con prednisona 0.5 mg/kg día, no ha podido ser suspendido del manejo completando actualmente 32 meses con el tratamiento esteroideo; el segundo paciente femenino de 47 meses recibió dosis de gamaglobulina a 2 gr/kg una dosis, prednisona 1 mg/kg día con disminución del opsoclonus, persistencia de mioclonías e irritabilidad, se agrega al manejo clonazepam durante 24 meses, presentó mejoría de opsoclonus, persiste mioclonus y ataxia, tratado con prednisona por 4 años, actualmente sin tratamiento y sin datos de SOM y el tercer paciente femenino de 15 meses recibieron prednisona 2 mg/kg día, gamaglobulina 1 gr/kg en total 3 dosis (la primera al diagnóstico, y la segunda y tercera dosis durante una

exacerbación 3 años posterior al diagnóstico con espacio de 1 mes entre cada dosis) y clonazepam (1 mes), con mejoría de la sintomatología pero continúa con opsoclonus y mioclonías, se intentó tratamiento con micofenolato, el cual se suspendió por diarrea; con mantenimiento por 4 años con dosis de prednisona con disminución progresiva hasta la suspensión de la misma. Al seguimiento, el primer paciente (secuelas cognitivas y motoras) con ataxia que evolucionó de ser incapacitante hasta lograr nuevamente la marcha en 18 meses, retraso en lenguaje frases de 4 a 5 palabras, lenguaje más fluido y conoce los colores, alteración cognitiva importante, por la exacerbación del SOM, actualmente continúa con marcha atáxica y opsoclonus a la irritación; la segunda paciente solo secuelas cognitivas, problemas para articulación de palabras, no lee. La tercer paciente secuelas cognitivas y motoras, bipedestación con apoyo, ataxia a la marcha, frases cortas.

El cuarto paciente masculino de 11 meses recibió tratamiento con una dosis de gamaglobulina 1 grkgdosis y prednisona 40 mgm2día posteriormente disminución a 2 mgkgdía, con discreto nistagmus y ataxia troncal persistente, mejoría parcial en 3 meses con desaparición del opsoclonus, se disminuyó dosis de prednisona a 1 mgkgdía, presentó exacerbación del SOM con reaparición del opsoclonus, ataxia y mioclonías, se aumenta nuevamente dosis a 2 mgkgdía de prednisona. Hubo mejoría de la sintomatología y nuevamente se inició el descenso progresivo de prednisona después de 19 meses de tratamiento y suspensión del mismo, actualmente el paciente sin tratamiento acude a primaria con buen aprovechamiento y asintomático; el quinto paciente masculino de 15 meses

recibió tratamiento con prednisona 2 mg/kg/día durante 4 meses, con mejoría parcial progresiva y se suspendió el esteroide, actualmente con exploración neurológica normal, sin secuelas; el sexto paciente masculino de 23 meses recibió gamaglobulina 1 gr/kg/dosis por 7 dosis, con aplicación mensual y clonazepam 0.02 mg/kg/día por un mes, actualmente presenta secuelas cognitivas, por retardo en el lenguaje y aprendizaje, dificultad en matemáticas y lectura.

Actualmente todos los pacientes están vivos y sin neuroblastoma, el paciente 1 persiste con ataxia y opsoclonus y el paciente 3 con ataxia.

Discusión

Opsoclonus mioclonus es un síndrome paraneoplásico que ocurre en 2-3% de los niños con neuroblastoma, por los menos 50% de pacientes con opsoclonus mioclonus tendrá oculto un neuroblastoma.¹⁵ En esta revisión encontramos que del total de casos de neuroblastoma el 12.5% presentaron SOM, secundario a neuroblastoma. (Ver tabla 1) lo cual es mayor comparado con lo que se reporta en la literatura.

En este estudio se puede observar que la mayoría de los pacientes se encuentran con enfermedad localizada, lo que parece conferirles un mejor resultado clínico, lo cual, es similar a lo reportado en los diversos estudios revisados (16), así como se consideran de bajo riesgo porque tienen características biológicas e histológicas favorables (Ver tabla 1); a excepción del paciente 6 con características de histología desfavorable y edad mayor a 18 meses pero a pesar de esas características con resultado clínico favorable, sin neuroblastoma.

También podemos observar en nuestro estudio que la localización predominante fue en glándula suprarrenal, en 5 de los 6 pacientes, con predominio en la suprarrenal derecha en 4 de ellos, lo que concuerda con lo reportado en la literatura revisada (16).

Llama la atención que la localización principal es la glándula suprarrenal derecha, en la revisión de la literatura no se encuentra si esto es significativo para la evolución de la enfermedad.

En la literatura se reporta que el SOM se presenta entre el primer año de vida y los tres años con una media entre 18 y 22 meses, al realizar este estudio encontramos la edad de presentación fue de los 11 meses a los 3 años con 11 meses, con una media de 23 meses (19).

En la presente revisión, el tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico va desde 1 mes hasta 8 meses con una media de 4.3 meses, comparado con el estudio del Pediatric Oncology Group (POG) la duración media de opsoclonus-mioclonus antes del diagnóstico fue de 6 semanas (6 días a 17 meses) (19), con lo que se demuestra que en nuestra población el diagnóstico se realizó más tardíamente a pesar de la evidencia del síndrome presente, antes de recibir un diagnóstico y tratamiento específico. Se describe en la literatura que el 50% de pacientes con SOM tendrá un neuroblastoma oculto, de ahí la importancia de descartar de forma intencionada en todos los pacientes con dicho síndrome la presencia de neuroblastoma (15).

Para el tratamiento del SOM debido a que es infrecuente, no hay ensayos aleatorizados controlados que proporcionen directrices para el tratamiento de

cualquiera de los síntomas o modificadores de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con un tumor de base, la inmunomodulación es el primer paso²⁶. Parece que la terapia sola con antineoplásicos sin inmunomodulación no es suficiente en el síndrome de opsoclonus mioclonus²⁹. Por lo cual el presente estudio puede ayudar a una orientación terapéutica basada en la utilización de gammaglobulina y esteroide, el tiempo de administración no está descrito, debe ser de acuerdo a la respuesta clínica del paciente y hasta lograr la desaparición clínica del SOM.

Es importante señalar que en este tipo de pacientes el manejo multidisciplinario es de vital importancia, ya que presentan secuelas sustanciales en el desarrollo y el comportamiento, por lo cual requieren seguimiento multidisciplinario incluyendo una adecuada rehabilitación, ya que se describen secuelas del desarrollo, incluidos déficit cognitivo, motor, habla independiente de la desaparición del tumor (26); en 4 de nuestros pacientes se presentan secuelas motoras y cognitivas en el seguimiento. El modelo de rehabilitación en estos pacientes debe ser integral, incluir el manejo de los problemas motores, del desarrollo y conductuales. En el caso de los problemas motores el modelo de rehabilitación debe estar basado en la entrega de servicios efectivos: 1) centrado en la familia, 2) incorporar la instrucción y la práctica en las actividades y rutinas diarias, 3) promueve resultados que son significativos para el niño y la familia en la vida diaria.²⁹ La rehabilitación cognitiva debe enfocarse en los problemas de memoria, atención, lenguaje y además incluir terapia de comportamiento para aumentar la asistencia y disminuir las conductas disruptivas en la terapia.³⁰ El inicio de la rehabilitación

debe ser en el momento del diagnóstico ya que una intervención temprana y agresiva reduce los costos a largo plazo y mejora los resultados.³¹

Conclusiones.

Considerando que un paciente con neuroblastoma puede tener como manifestación inicial el SOM hasta en el 50% de los casos es necesaria la búsqueda intencionada de un neuroblastoma en pacientes con dicho síndrome, ya que son pacientes con características favorables que llegaran a la curación del neuroblastoma, pero que tendrán secuelas motoras, habla y cognitivas secundarios al SOM.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Frecuencia del síndrome opsoclonus mioclonus y sus características clínicas en pacientes con diagnóstico de neuroblastoma en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero de 1990 a Diciembre 2012.

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ meses Sexo: 1. () F 2. () M.

Tiempo del inicio de síntomas al diagnóstico: _____ meses

Localización de la lesión:

1. () Tórax
2. () Suprarrenal izquierda
3. () Suprarrenal derecha
4. () Cara y cuello
5. () Pelvis
6. () Retroperitoneal.

Mioclonus

1. () Si
2. () No

Ataxia

1. () Si
2. () No.

Opsoclonus

1. () Si
2. () No

Catecolaminas en orina

1. () Si
2. () No

Gamagrama con metayodobencilguanidina

1. () Si
2. () No

Estadio

1. () 1
2. () 2 A
3. () 2 B
4. () 3
5. () 4
6. () 4s

Grupos de riesgo de neuroblastoma

1. () Bajo riesgo
2. () Riesgo intermedio
3. () Alto riesgo.

Tratamiento del SOM

1. () Gamaglobulina
2. () Esteroides
3. () Plasmaféresis
4. () Metotrexate
5. () Benzodiazepinas

Remisión de los síntomas del SOM

1. () Parcial
2. () Completa

Secuelas del SOM

1. () Cognitivas
2. () Motora
3. () Mixto

Estado actual

1. () Vivo sin enfermedad
2. () Vivo con enfermedad

BIBLIOGRAFÍA.

1. Park J, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis and Treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 65-86.
2. Carén H, Abel F, Kogner P, Martinsson T. High incidence of DNA mutations and gene amplifications of The ALK gene in neuroblastoma tumours. *Biochem J*. 2008 Dec 1;416(2):153-159.
3. Rivera-Luna R. Los problemas de la hemato-oncología pediátrica en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003 Enero-Febrero; 60: 125-131.
4. Juárez-Ocaña S, Palma-Padilla V, González-Miranda G, Siordia-Reyes AG, López-Aguilar E, Aguilar-Martínez M, et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005). *BMC Cancer* 2009; 9:266-280.
5. Olaya-Vargas A, Rivera-Luna R, Cardenas-Cardós R, Castellanos A, Perez O, Robles J, et al. Prognostic factors including neoadjuvant chemotherapy in Mexican children with neuroblastoma. *Clin Transl Oncol*. 2005; 7(1):12-17.
6. Castellanos A, Leal C, Niembro A, Velasco L, Lezama P, Solís C. Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico; México: Secretaría de Salud; 2010.
7. Kumar V, Abul A; *Patología estructural y funcional*. 7ma ed. España: Editorial Elsevier; 2008. p 250-300.
8. Bowen K, Chung D. Recent advances in neuroblastoma. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21:350–356.

9. Brodeur G. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nature reviews. Cancer* 2003 March; 3: 203-216.
10. Joshi V, Cantor A, Brodeur G. Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma. A study of histologic grade, DNA index, N-myc gene copy number, and lactic dehydrogenase in patients in the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1993; 71:3173–3181.
11. Berthold F, Engelhardt-Fahrner U, Schneider A. Age dependence and prognostic impact of neuron specific enolase (NSE) in children with neuroblastoma. *In Vivo* 1991; 5:245–247.
12. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-340.
13. Honnorat J, Antoine J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:22-30.
14. Barragán-Pérez E, Velarde-Espinosa S, Garza-Morales S, Hernández-Aguilar J. Causas no oncológicas del síndrome de Kinsbourne. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005 Mayo-Junio; 62: 189-194.
15. Leen W, Weemaes C, Verbeek M, Willemsen M, Rotteveel J. Rituximab and Intravenous Immunoglobulins for Relapsing Postinfectious Opsoclonus- Myoclonus Syndrome. *Pediatr Neurol* 2008; 39:213-217.
16. Klein A, Schmitt B, Boltshauser E. Long-term outcome of ten children with opsoclonus-myooclonus syndrome. *Eur J Pediatr* (2007) 166:359–363.
17. Burke M, Cohn S. Rituximab for Treatment of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:679–680.

18. Corapcioglu F, Mutlu H. Response to rituximab and prednisolone for opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in a child with ganglioneuroblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology* 2008; 25:756–761.
19. Chang B, Koch T, Hopkins K, Malempati S. Neuroblastoma Found in a 4-Year-Old After Rituximab Therapy for Opsoclonus-Myoclonus. *Pediatr Neurol* 2006; 35:213-215.
20. Arroyo H, Tringler N, De los Santos C. Síndrome de opsoclonus-mioclonus. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69 (1/1): 64-70.
21. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 25-31.
22. Pranzatelli M, Tate E, Dukart W, Flint M, Hoffman M, Oksa A. Sleep disturbance and rage attacks in opsoclonus-myoclonus syndrome: response to trazodone. *J Pediatr* 2005; 147: 372-378.
23. Pranzatelli M, Tate E. Screening for Autoantibodies in Children With Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia. *Pediatric Neurology* 2002; 27 (5): 384-387.
24. Raffaghello L, Conte M, De Grandis E, Pistoia V. Immunological mechanisms in opsoclonus-myoclonus associated neuroblastoma. *European journal of paediatric neurology* 2009; 13: 219-223.
25. Burger E, Turkel S, Borchert S, Hollar S, Padilla S, Mitchell W, et al. Neurologic Sequelae Opsoclonus-Ataxia Caused by Childhood Neuroblastoma: Developmental and Neurologic Sequelae. *Pediatrics* 2002; 109:86-98.
26. Sahu J, Prasad K. The opsoclonus–myoclonus Syndrome. *Pract Neurol* 2011; 11: 160–166.

27. Klein A, Schmitt B, Boltshauser E. Long-term outcome of ten children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Eur J Pediatr* (2007) 166:359–363.
28. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi S, De Sousa C. Outcome and Prognostic Features in Opsoclonus-Myoclonus Syndrome From Infancy to Adult Life. *Pediatrics* 2011; 128 (2): 388-394.
29. Palisano, Robert. A collaborative Model of Service Delivery for Children With Movement Disorders: A Framework for Evidence-Based Decision Making. *Physical Therapy* September 2006; 86 (9): 1295-1305.
30. Laatsch L, Harrington D, Hotz G. An Evidence-based Review of Cognitive and Behavioral Rehabilitation Treatment Studies in Children with acquired brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation/* July-August 2007. 22 (4): 248-256.
31. Ulrich B. Opportunities for early intervention based on theory, basic neuroscience, and clinical science. *Physical Therapy* December 2010. 90 (12):1868-1878.

Anexo 1. Grupos pronósticos de los tumores nodulares y neuroblastomas convencionales.

Favorables

NB pobremente diferenciado o en diferenciación con índice mitosis-kariorraxis (MKI) y en menores de 1.5 años.

NB en diferenciación con MKI intermedio y edad entre 1.5 y 5 años.

NB pobremente diferenciado con MKI bajo o intermedio en menores de 1.5 años.

Desfavorables.

Cualquier NB con MKI alto a cualquier edad.

Cualquier NB con MKI bajo o intermedio en mayores de 1.5 años.

NB indiferenciado a cualquier edad.

NB pobremente indiferenciado en mayores de 1.5 años.

Cualquier NB en mayores de 5 años.

NB diferenciado con MKI mayor a 2% y de más de 1.5 años.

Anexo 2. Descripción del índice mitosis-kariorrexis (MKI) y sus categorías.

El MKI consiste en estimar el número de células en mitosis-kariorrexis en relación con el número total de células tumorales, ambos por campo de gran aumento (CGA).

Las categorías que se obtienen son las siguientes:

- MKI bajo: < de 100 cel MK/5.000 cel. tumorales o < 2% de células MK.
- MKI intermedio: entre 100 y 200 cel MK/5.000 cel tumorales o entre el 2-4% de células MK.
- MKI alto: >200 cel MK/5.000 cel tumorales o >4% células MK.

Anexo 3.

De acuerdo con el INPC, los tumores neuroblásticos periféricos son asignados a uno de los siguientes cuatro categorías morfológicas básicas.

1) Neuroblastoma

Un neuroblastoma es un tumor compuesto por células que forman grupos neuroblásticos o nidos separados por tabiques de estroma que no están limitados por la proliferación de Schwann. Esta categoría consiste de 3 subtipos: 1) indiferenciado, 2) pobremente diferenciado, (Fondo de neuropilo reconocido y menos de 5% de células muestran diferenciación celular) y 3) diferenciado (abundante neuropilo y más de 5% de las células muestran diferenciación hacia células ganglionares).

2) Ganglioneuroblastoma

Un ganglioneuroblastoma es un tumor que contiene nidos microscópicos de células neuroblásticas mezcladas o distribuidas al azar en el estroma ganglioneuromatoso. Los nidos se componen de una mezcla de células neuroblásticas en diversas etapas de diferenciación, por lo general dominados por neuroblastos diferenciados y maduración en las células ganglionares de un neuropilo de fondo.

3) Ganglioneuroblastoma nodular (compuesto por estroma rico en Schwann/estroma dominante y pobre estroma).

Un ganglioneuroblastoma nodular es caracterizado por la presencia de nódulos neuroblásticos hemorrágicos vistos macroscópicamente, coexisten con ganglioneuroblastoma, mixto, o con ganglioneuroma, ambos representan una

clona no agresiva. El término "compuesto" implica que el tumor está compuesto biológicamente por diferentes clones.

4) Ganglioneuroma (estroma dominante de Schwann).

Esta variante tiene dos subtipos: el que está en maduración y el maduro. El subtipo en maduración es compuesto predominantemente por estroma ganglioneuromatoso con colecciones dispersas de neuroblastos diferenciados o células ganglionares en maduración en adición de células ganglionares completamente maduras. El subtipo maduro es compuesto por estroma de Schwann maduro y células ganglionares.^{7,8}

Anexo 4.

Estadificación del INSS.

Estadio 1: tumor localizado con extirpación macroscópica completa, con o sin enfermedad residual microscópica. Ganglios linfáticos no adheridos ipsilaterales representativos negativos para tumor (los ganglios adheridos al tumor primario pueden ser positivos para el tumor).

Estadio 2A: tumor localizado con extirpación macroscópica incompleta. Ganglios linfáticos no adheridos ipsilaterales representativos negativos para tumor microscópicamente.

Estadio 2B: tumor localizado con o sin extirpación macroscópica completa, ganglios linfáticos no adheridos ipsilaterales positivos para el tumor. Ganglios linfáticos contralaterales aumentados de tamaño, que son negativos para el tumor microscópicamente

Estadio 3: tumor unilateral no extirpable que atraviesa la línea media con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales; o tumor unilateral localizado con afectación de los ganglios linfáticos regionales contralaterales.

Estadio 4: cualquier tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos a distancia, hueso, médula ósea, hígado, piel y/u otros órganos (excepto los definidos en el estadio 4S).

Estadio 4S (S= especial): tumor primario localizado (como se define en los estadios 1, 2A, 2B) con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea; el estadio 4S se limita a los niños menores de 1 año de edad. ⁷

Anexo 5. Grupos de riesgo de neuroblastoma.

Grupo de riesgo	Estadio INSS	Edad	Estatus N-Myc	Ploidia	Shimada
Bajo riesgo	1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Bajo riesgo	2 A / 2 B	Cualquiera	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Alto riesgo	2 A / 2 B	Cualquiera	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo intermedio	3	< 547 d	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo intermedio	3	≥ 547 d	No amplificado	Cualquiera	Favorable
Alto riesgo	3	Cualquiera	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Alto riesgo	3	≥ 547 d	No amplificado	Cualquiera	Desfavorable
Alto riesgo	4	< 365 d	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo intermedio	4	< 365 d	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Alto riesgo	4	365 a < 547 d	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Alto riesgo	4	365 a < 547 d	Cualquiera	IDNA = 1	Cualquiera
Alto riesgo	4	365 a < 547 d	Cualquiera	Cualquiera	Desfavorable
Riesgo intermedio	4	365 a < 547 d	No amplificado	IDNA > 1	Favorable
Alto riesgo	4	≥ 547 d	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Bajo riesgo	4s	< 365 d	No amplificado	IDNA > 1	Favorable
Riesgo intermedio	4s	< 365 d	No amplificado	IDNA = 1	Cualquiera
Riesgo intermedio	4s	< 365 d	No amplificado	Cualquiera	Desfavorable
Alto riesgo	4 s	< 365 d	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con Neuroblastoma y SOM.

Sexo	Edad (meses)	Diagnostico histológico	Shimada	Estadio	Localización	Grupo de riesgo	Tratamiento NB	Quimioterapia	Cirugía	Radioterapia
Fem	28	Neuroblastoma en diferenciación IMK bajo (<2%)	Favorable	1	Suprarrenal derecha	Bajo riesgo	Resección completa			
Fem	47	Ganglioneuroblastoma entremezclado (Rico en estroma Schwanniano)	Favorable	1	Mediastino posterior	Bajo riesgo	Resección completa			
Fem	15	Neuroblastoma en diferenciación pobre en estroma Schwanniano IMK bajo	Favorable	2B	Suprarrenal izquierda	Bajo riesgo	Resección completa			
Masc	11	Ganglioneuroblastoma intermezclado	Favorable	1	Suprarrenal derecha	Bajo riesgo	Resección completa			
Masc	15	Neuroblastoma en diferenciación IMK 2%	Favorable	3	Suprarrenal derecha	Riesgo Intermedio	Resección, Quimioterapia Radioterapia	QT de riesgo Intermedio: Ciclofosfamida y doxorubicina alternada con cisplatino y etopósido	Resección completa (semana 11)	35 Gy en 20 FC paraaortico
Masc	23	Neuroblastoma en diferenciación pobre en estroma Schwanniano IMK 7%.	Desfavorable	3	Suprarrenal derecha.	Alto riesgo		QT de alto riesgo: Ifosfamida Carboplatino Etoposido TAMO	Resección completa (semana 11)	18 Gy en 10 FC (columna y paraortico)