



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA MIOCLÓNICA
DE LA INFANCIA (SÍNDROME DE KINSBOURNE)
CON METOTREXATE Y GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**SUBESPECIALISTA EN ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA. RITA DESSIREÉ TORRES MAYAGOITIA

TUTOR DE TESIS:

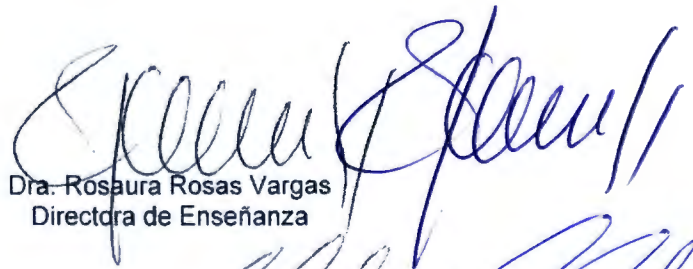
DR. VÍCTOR MANUEL HERNÁNDEZ BAUTISTA



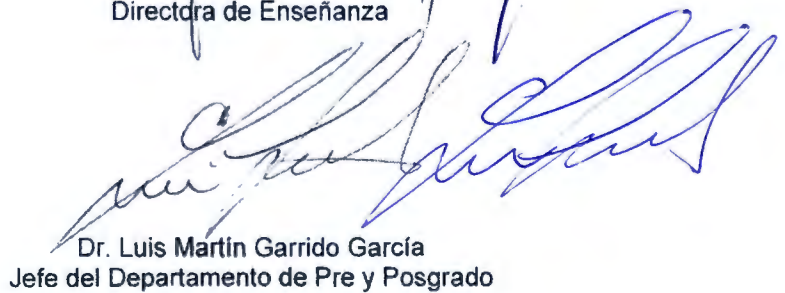
MÉXICO, D.F., FEBRERO 2014



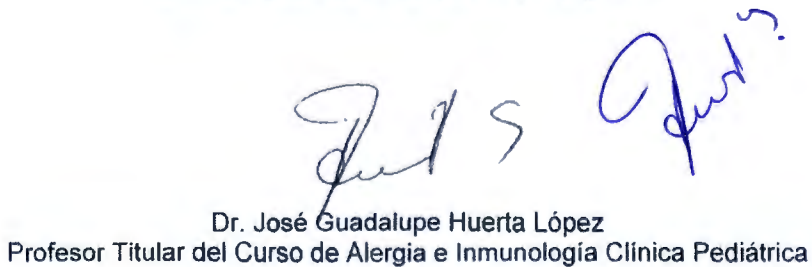
**“Tratamiento de la Encefalopatía Mioclónica de la Infancia
(Síndrome de Kinsbourne) con Metotrexate y Gammaglobulina Endovenosa”**



Dra. Rosaura Rosas Vargas
Directora de Enseñanza



Dr. Luis Martín Garrido García
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. José Guadalupe Huerta López
Profesor Titular del Curso de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica



Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista
Tutor de Tesis



Tratamiento de la encefalopatía mioclónica de la infancia (síndrome de Kinsbourne) con metotrexate y gammaglobulina endovenosa

RESUMEN

La encefalopatía mioclónica de la infancia es un modelo de regresión natural tumoral. Los pacientes con síndrome opsoclonos-mioclonos tienen alterada su respuesta inmunitaria a varios antígenos cerebrales, derivados de tumores como el neuroblastoma, a virus dirigidos específicamente, en especial contra el cerebelo. La mayoría de los casos muestra una respuesta notable con la administración de ACTH, gammaglobulina humana y rituximab.

Palabras claves: Síndrome de Kinsbourne, síndrome de opsoclonos-mioclonos, encefalopatía mioclónica de la infancia, síndrome paraneoplásico, neuroblastoma.

La encefalopatía mioclónica infantil o síndrome de Kinsbourne se ha denominado de diferentes maneras: síndrome opsoclonos-mioclonos (opsomioclónico), síndrome de ojos y pies danzantes o síndrome opsopolimioclónico.¹ Se han comunicado más de 500 casos. Nuestra experiencia, en 27 años, es de 58 casos, con un seguimiento mínimo de cinco años. Sólo ocho pacientes tuvieron tumores derivados de la cresta neural.² En el transcurso de los años aprendimos que la encefalopatía mioclónica infantil es una panencefalitis aguda que suele evolucionar a la cronicidad y, si no es tratada en los tres primeros meses de iniciados los síntomas, puede causar secuelas como: alteraciones variables de las funciones cognitivas, trastornos del aprendizaje, problemas de psicomotricidad, temblor incapacitante, microcefalia e, incluso, retraso mental.

Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía mioclónica infantil tienen un gran espectro que siempre incluye un síndrome cerebeloso (ataxia en grados variables), polimioclonías, opsoclonos e irritabilidad. La mayoría de los pacientes inician su cuadro clínico dos a tres semanas después de un proceso infeccioso viral que afecta a las vías respiratorias superiores o causa una gastroenteritis (síndrome postinfeccioso). También puede aparecer en el momento mismo de la infección (síndrome parainfeccioso) o puede ser, además, postvacunal o paraneoplásico.

En México, la mayoría de los pacientes tiene menos de cuatro años de edad al inicio de los síntomas y la frecuencia del padecimiento disminuye con el paso de los años; sin embargo, también ocurre en el adolescente e incluso en adultos. La ataxia suele ser grave, pues impide la bipedestación o incluso el gateo. Los pacientes adquieren una posición en trípedo al estar sentados. Las polimioclonías son sacudidas múltiples, polisegmentarias, de amplitud y frecuencia variables que afecta las cuatro extremidades y la cabeza; se hacen más evidentes con los cambios de posición y con el estrés.

El opsoclonos es un trastorno caótico del movimiento de los ojos: es rápido, multidireccional y conjugado; se acompaña de parpadeo rápido y se exagera con la exposición a la luz intensa. La irritabilidad siempre está presente y los escolares manifiestan que ésta se debe a que sienten vértigo y por una sensación desagradable descrita como: "siento que me rompen la cabeza". Todos los síntomas se hacen más aparentes cuando el paciente cambia de posición o si es sometido a estrés; los lactantes suelen sujetarse fuertemente de la madre y descansan su cabeza en uno de sus hombros. Un síntoma frecuente es el vómito, que puede causar deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico; también puede haber: hiporexia, hipotonía, hiporreflexia, disartria y, con el paso del tiempo, hiperreflexia, afección de las funciones cognitivas, detención del crecimiento del

perímetro cefálico y, ocasionalmente, crisis convulsivas.

A diferencia de otras enfermedades neurológicas, la encefalopatía mioclónica infantil es curable, por lo que no se deben minimizar los esfuerzos para evitar las secuelas potenciales que merman no sólo la calidad de vida del paciente, sino la de su familia.

CASO CLÍNICO

Lactante de sexo femenino de ocho meses, originaria del Distrito Federal, de medio socioeconómico alto, con integridad neurológica previa a su padecimiento. Dos semanas antes sufrió una infección viral de las vías respiratorias superiores; 24 horas después tuvo ataxia que incapacitaba la sedestación y el gateo, aparecieron opsopolimioclonías, vómito y gran irritabilidad. En el transcurso del siguiente mes fue valorada por varios especialistas, quienes diagnosticaron encefalitis y epilepsia; fue tratada con diversos antiepilépticos sin éxito.

A los nueve meses de edad fue hospitalizada y se le diagnosticó encefalopatía mioclónica infantil. Sus estudios de laboratorio incluyeron: biometría hemática, varias químicas sanguíneas, determinación de catecolaminas en orina de 24 horas, determinación de anticuerpos anti-Hu (ANNA-1), citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR), determinación de anticuerpos antivirales en el LCR (aproximadamente para 16 virus) y electroencefalograma; todos resultaron normales. Una gammagrafía con metayodobencilguanidina no mostró la existencia de tejido cromafín. Se le inició tratamiento con prednisona 2 mg/kg/día, ranitidina y gammaglobulina humana intravenosa mensual 2 g/kg/dosis durante 24 meses. En un mes, la paciente recuperó la capacidad de sedestación y a los 18 meses logró la

deambulaci3n asistida y desapareci3 el opsoclonos-polimioclonos. Dos a1os despu3 del tratamiento, debido a que tuvo varias reca3das relacionadas con infecciones banales de origen viral, se decidi3 iniciar tratamiento inmunosupresor con metotrexate 2.5 mg/semana. En la actualidad, la paciente lleva una vida normal, con retraso leve en el lenguaje y sigue un tratamiento con terapias.

ANÁLISIS

La encefalopatía mioclónica infantil existe en México. En los hospitales pediátricos de tercer nivel se diagnostican en promedio dos a tres casos al año y con el paso del tiempo, los casos asociados con neuroblastoma son más frecuentes, aun cuando esta frecuencia es inferior a 50%, de acuerdo con lo informado por algunos autores.³ El diagnóstico y tratamiento oportunos siguen siendo un reto en nuestro medio y se requiere que el pediatra refiera a los pacientes a subespecialistas en instituciones de tercer nivel. El objetivo inicial, después de la identificación clínica, es determinar si el problema está o no asociado con neuroblastoma, ganglioglioma o ganglioneuroblastoma, que en 50% de los casos son abdominales; o si es la manifestación encefálica de un proceso para o postinfeccioso o posvacunal. No hay que olvidar que existen otras causas.

La gammaglobulina es fundamental en el tratamiento de la encefalopatía mioclónica infantil y la respuesta y el número de dosis son variables.⁴ En el caso descrito fue de gran ayuda al limitar el cuadro clínico, lo que permitió a la paciente adquirir nuevas habilidades de desarrollo psicomotor e incluso propició la reducción de las potenciales complicaciones infecciosas que sufren los pacientes con los esteroides, anticuerpos monoclonales, medicamentos inmunosupresores o

con todos ellos.

Varios fármacos son útiles, pero deben ser seleccionados de acuerdo con cada caso particular. En los casos severos se recomienda la administración conjunta de rituximab y gammaglobulina, si se demuestra en el LCR la expansión de los leucocitos CD20. La ACTH aún es de elección, pero su costo limita su administración en México, por lo que empleamos dexametasona o prednisona y cuando la evolución no es adecuada usamos diversos inmunosupresores, como ácido micofenólico, azatioprina, cilfosfamida o metotrexate. Si hay asociación con tumores derivados de la cresta neural, el tratamiento quirúrgico es el indicado, lo que no siempre revierte las manifestaciones neurológicas.⁵

El síndrome de opsoclonos-mioclonos (OMS) es poco frecuente en adultos y niños. En estos últimos, ocurre en alrededor de 2 a 4% de los pacientes con neuroblastoma. En 1962, Kinsbourne publicó una serie de seis casos,³ en la que hizo hincapié en el contexto clínico del paciente. Habitualmente se asocia con un síndrome parainfeccioso, en el que los agentes más frecuentes son virus de Epstein-Barr, Varicela Zoster, Enterovirus, Coxsackie, parotiditis e, incluso, el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o, bien, se asocia con un síndrome

paraneoplásico. El neuroblastoma se observa en 50% de los casos, aunque también se han descrito otros procesos oncológicos, como ganglioneuroblastoma y hepatoblastoma. Sin embargo, diversas investigaciones sugieren que la autoinmunidad es parte muy importante de las anomalías en la entidad e involucra la inmunidad humoral y la celular. El descubrimiento de anticuerpos séricos a varios antígenos que hay en los neurofilamentos y la mejoría clínica de los pacientes tratados con inmunosupresores o inmunomoduladores refuerzan esta hipótesis.

Aunque diversos anticuerpos se han asociado con el síndrome: Hu (ANNA-1), Ri (ANNA-2), Yo, Tr, decarboxilasa del ácido glutámico o ampifisina, la mayoría de los pacientes son seronegativos para éstos. ANNA-1 está dirigido contra una familia de proteínas ligadoras de ácido ribonucleico (ARN) implicadas en la regulación postranscripcional de ARN, llamada Hu, que se expresa en la zona neuronal. Existe la hipótesis de que en casos de neuroblastoma, el tumor es capaz de expresar factores de reclutamiento, como el factor activador de células B (BAFF y APRIL); esto podría iniciar la respuesta hacia un antígeno tumoral o infeccioso y, probablemente, por un mecanismo de mimetismo molecular, una respuesta errónea dirigida hacia un antígeno propio, como los astrocitos. Se ha observado que el daño del sistema nervioso central es dependiente de linfocitos B, linfocitos T

y de quimiocinas; de estas últimas destaca el papel patogénico de CXCL10 y CXCR3. Desde el punto de vista celular, se ha demostrado en las lesiones la presencia de linfocitos T de tipo CD8, así como linfocitos $T\gamma\delta$; se ha observado también que esta estirpe de linfocitos se correlaciona con la severidad del síndrome.

Otro hallazgo es la sobreexpresión del factor de necrosis tumoral por parte de los astrocitos. Pranzatelli y colaboradores⁶ describieron en 2008 la influencia de ACTH y esteroides en este fenómeno, y no con gammaglobulina endovenosa. Recientemente, Ketterl y su grupo⁷ reportaron un caso de síndrome opsoclonos-mioclonos severo que se manifestó posterior a la recuperación del tratamiento de neuroblastoma, que dejó de responder a la terapia combinada con rituximab + ciclosporina A y que temporalmente tuvo mejoría neurológica con disminución en los títulos de ANNA-1 con metotrexate y ofatumumab semanal; este último debió suspenderse después de 16 dosis debido a anafilaxia.

En el tratamiento de la encefalopatía mioclónica de la infancia, además de dirigirse contra su etiología (neoplásica o infecciosa), existe la posibilidad de modular esta aberrante respuesta inmunológica al usar esteroides y otros fármacos inmunosupresores, como ciclofosfamida, azatioprina y mofetil micofenolato;^{8,9} además de anticuerpos monoclonales y gammaglobulina endovenosa. Esta última

tiene la enorme ventaja de inducir inmunomodulación sin inmunosupresión y ha demostrado que en los casos parainfecciosos favorece una recuperación más rápida^{10,11} y en los paraneoplásicos, como lo sugieren Venesselli y colaboradores,¹² logra desaparecer por completo los síntomas neurológicos al administrarse en asociación con esteroides.

Si bien es cierto que existen reportes del efecto benéfico en niños de rituximab¹³ y de ofatumumab,¹⁴ asociados con otros inmunosupresores, en el caso que aquí describimos, la respuesta a la gammaglobulina endovenosa y posteriormente al metotrexate logró una importante mejoría clínica sin someter a la paciente al riesgo que implican los anticuerpos monoclonales.

RECOMENDACIONES

Se debe recordar que la encefalopatía mioclónica de la infancia es una enfermedad universal y, por tanto, existe en México. Su diagnóstico oportuno es fundamental para evitar posibles secuelas.

El tratamiento suele ser costoso, pero vale la pena si evitamos la custodia del paciente.

El cuadro clínico es agudo y tiende a la cronicidad, con recaídas variables en número e intensidad que se desencadenan por procesos infecciosos.

Detrás del opsoclonos-polimioclonos puede existir un tumor oculto, por lo que es obligado que esta situación sea estudiada no sólo al inicio del diagnóstico, sino en el seguimiento del caso.

El tratamiento debe ser individualizado, multidisciplinario y debe incluir la orientación continua para los familiares ante situaciones como: evitar el contacto con personas enfermas de procesos infecciosos e inmunizaciones con virus vivos durante el tratamiento con esteroides o inmunosupresores.

La administración de gammaglobulina endovenosa, rituximab o cualquier otro medicamento debe ser cuidadosa y siempre vigilada ante los posibles efectos adversos que, habitualmente, no son frecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan M, Salet J, Pean G. Sur une variété d'ataxie cérébelleuse acquise de l'enfance avec tremblement oculaire. *Arch Fr Pédiatr*. 1959;16:1124-1129.
2. Dávila-Gutiérrez G, García G. Encefalopatía mioclónica infantil. Experiencia de 27 años en el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía mioclónica infantil. *Rev Mex Neuroci*. 2009;10(2):151.
3. Artigas PE, Sánchez E, Marlon V, Dávila-Gutiérrez G. Tumores derivados de la cresta neural en pacientes con encefalopatía opsomioclónica (síndrome de Kinsbourne). Experiencia de 20 años en niños mexicanos. *Acta Pediatr Mex*. 2006;27(4):245-246.
4. Pranzatelli RM, Tate E, Travestead L, Baumgarder A, Gorda B, Haltore N et al. Insights on chronic-relapsing opsoclonus-myoclonus from pilot study of mycophenolate mofetil. *J Child Neurol*. 2009;24:316-321.
5. Dávila-Gutiérrez G, Palacios-Acosta J, Guzmán-Martínez A, Rodríguez-Abarca F, Shalkow K, Carrasco-Daza D. Síndrome de opsoclonos mioclonos causado por neuroblastoma. Informe de un caso. *Acta Pediatr Mex*. 2010;31(1):36-41.
6. Pranzatelli MR, Tate ED, Cowley JR, Toennies B, Creer M. Neurometabolic effects of ACTH on free amino compounds in opsoclonus-myoclonus syndrome. *Neuropediatrics* 2008;39:164-171.
7. Ketterl T, Messinger Y, Niess D, Gilles E, Engel W, Perkins J. Ofatumumab for refractory opsoclonus-myoclonus syndrome following treatment of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:163-165.
8. Wilken B, Baumann M, Bien C, Hero B, Rostasy K, Henefeld F. Chronic relapsing opsoclonus myoclonus syndrome: Combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses. *J Eur Pediatrics Neurol*. 2008;12:51-55.
9. Pranzatelli RM, Tate E, Travelstead L, Baumgarder A, Gorda V, Haltore N, et al. Insights on chronic-relapsing opsoclonus-myoclonus from pilot study of mycophenolate mofetil. *J Child Neurol*. 2009;24:316-321.
10. Glatz K, Meinck H, Wildermann B. Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome: high dose intravenous immunoglobulins are effective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(2):279-280.

11. Unal A, Sumer MM, Atasoy HT, Atasoy N. Treatment of idiopathic opsoclonus-myoclonus syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurol India*. 2004;52(4):520-521.
12. Venesselli E, Conte M, Biancheri R, Acquaviva A, De Bernardi B. Effect of steroid and high-dose immunoglobulin therapy in opsoclonus-myoclonus syndrome occurring in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30:15-17.
13. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, Longee D. Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatrics*. 2005;115:e115- e119.
14. Pranzatelli MR, Tate ED, Shenoy S, Travelstead AL. Ofatumumab for a rituximab-allergic child with chronic-relapsing paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(6):988-91.