



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

FACTORES INMUNOLÓGICOS RELACIONADOS AL
SÍNDROME DE OPSOCLONUS MIOCLONUS EN PACIENTES
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. DOLORES CATALINA CORTÉS FLORES



ASESORES DE TESIS:
DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ PLIEGO
DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS
Q. C. ISRAEL PARRA ORTEGA



Ciudad de México, Febrero de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ PLIEGO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Q. C. ISRAEL PARRA ORTEGA
JEFE DEL LABORATORIO DE QUÍMICA CLÍNICA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A Dios, por darme la oportunidad de poder realizar mis proyectos

A mi familia que cuento con ellos sin importar la distancia, en especial a mi mamá, que siempre sabe estar conmigo, apoyarme, decirme las palabras exactas para animarme y que me ha acompañado en cada uno de mis proyectos. A mi papá, que siempre está cuando más lo necesito, que me ha enseñado que la fortaleza, la honestidad y la dignidad son necesarias para salir adelante. A mis hermanas, que siempre están para escucharme y me animan a seguir adelante.

A mis amigos, Fabiola, Miguel, Alejandro, Mariana y Fidel, que me han enseñado a ver la vida de diferente manera. Les agradezco por acompañarme a lo largo de la residencia.

A mis profesores y a mis pacientes, que me han enseñado sobre la Pediatría y la Medicina.

A mis tutores el Q.C. Israel, la Dra. Gabriela y el Dr. Luis por su paciencia al realizar este trabajo, su compromiso por siempre hacer las cosas de la mejor manera, la disposición para resolver cualquier duda y el interés por enseñarme.

A esta Institución por ofrecerme la oportunidad de realizar este proyecto con los mejores recursos, siempre con la intención de formar excelentes profesionales.

INDICE

Índice	-----	4
Resumen	-----	5
Introducción	-----	6
Antecedentes	-----	7
Marco teórico	-----	8
Planteamiento del problema	-----	24
Pregunta de investigación	-----	24
Justificación	-----	24
Objetivos	-----	25
Métodos	-----	25
Descripción de variables	-----	27
Plan de análisis estadístico	-----	29
Consideraciones éticas	-----	29
Resultados	-----	29
Discusión	-----	33
Conclusión	-----	36
Limitaciones del estudio	-----	37
Cronograma de actividades	-----	38
Referencias bibliográficas	-----	38
Anexos	-----	41

RESUMEN

Título: Factores inmunológicos relacionados al síndrome de opsoclonus mioclonus (SOM) en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Introducción: El síndrome de opsoclonus mioclonus (SOM) es un síndrome neuronal paraneoplásico (SNP) descrito en los pacientes con neuroblastoma (NB). Existen diferentes hipótesis que sugieren que la fisiopatología de estos SNP se relaciona con una alteración en el sistema inmune parecida a las que existen en las enfermedades autoinmunes. Se ha considerado que la respuesta inmunológica humoral es la más involucrada.

Planteamiento del problema: Los anticuerpos anti-Hu están elevados en plasma y líquido cefalorraquídeo en los pacientes con SOM asociado a NB. En la población mexicana se desconoce su prevalencia. Hasta la fecha, no se ha realizado una evaluación prospectiva, en pacientes pediátricos.

Justificación: A pesar de los estudios realizados no se ha logrado demostrar la etiología inmune de este síndrome, sin embargo la presentación clínica, los hallazgos de diferentes autoanticuerpos y la respuesta a tratamiento inmunomodulador sugiere esta patofisiología. La detección y conocimiento de estos autoanticuerpos (anti-HU) en nuestra población podría utilizarse como un marcador diagnóstico, pronóstico y de respuesta a tratamiento.

Objetivo: Conocer la presencia de anticuerpos anti-Hu y NB en pacientes pediátricos con y sin SOM.

Método: Serie de casos descriptiva prospectiva en pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de SOM con NB y sin NB, de julio de 2017 a julio de 2018 del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se realizó la medición de autoanticuerpos tipo IgG para 9 antígenos (ampifisina, CV2, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1 y titin) en el suero de los pacientes con diagnóstico de SNP con el Kit de prueba EUROLINE.

Resultados: Se analizaron 4 pacientes con NB, de los cuales 2 con SOM y 2 sin SOM. se encontró una incidencia de 0.36% de pacientes con diagnóstico de SOM y 3.3% de pacientes con NB. El 25% fueron masculinos (1) y 75% fueron femeninos (3). La media de edad fue 11 meses (1 día de vida a 19 meses). No se encontraron resultados positivos para autoanticuerpos anti-Hu en los pacientes estudiados.

Conclusión: El SOM es un SNP raro, siendo el NB la etiología más frecuente en la población pediátrica. La ausencia de autoanticuerpos relacionados con la presentación del SOM asociado a NB, se relaciona con la baja frecuencia de presentación que se ha descrito a nivel internacional, además de que sugiere que para desarrollar el SOM, es necesario la colaboración entre la respuesta inmune humoral y la respuesta inmune celular.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Opsoclonus-mioclonus (SOM) se considera un síndrome paraneoplásico neurológico (SNP) el cual se asocia a alteraciones oculares, motoras, de comportamiento, del sueño y del lenguaje.^{1, 2} En la infancia se ha descrito que el 50% de estos pacientes tienen un neuroblastoma (NB) asociado, además de que debido el NB puede presentar regresión, se sospecha que podría presentarse en mayor frecuencia.^{2, 3}

Los SNP son un trastorno neurológico asociado con cáncer, el cual no es causado por células tumorales que invaden el sistema nervioso, sin causa iatrogénica, metabólica, infecciosa o deficiencia de vitaminas del síndrome neurológico. Se han detectado diferentes autoanticuerpos relacionados con estos síndromes, siendo los anticuerpos anti-Hu, los más relacionados con el SOM en pacientes pediátricos con NB.^{4, 5}

Los anticuerpos anti-Hu son una inmunoglobulina G policlonal que identifica una nucleoproteína neuronal en el rango de 37-kDa, que interactúa en el núcleo de las neuronas. Fueron descritos en 1985 por Graus y colaboradores, se propusieron como parte del mecanismo autoinmune identificado en el SOM con NB, sin embargo no se ha logrado encontrar un anticuerpo antineuronal de manera consistente.⁶

ANTECEDENTES

1. INMUNOLOGÍA Y CÁNCER

El nexo entre el sistema inmunológico y el cáncer ha sido ampliamente discutido por muchos años, por un lado tiene la capacidad de detectar y eliminar células tumorales, pero también puede proveer un microambiente favorable para el crecimiento de una neoplasia.⁷

En 1909, Paul Ehrlich describió la capacidad del sistema inmunológico para proteger al hospedero contra el cáncer, sin causar daño al tejido sano y crear una memoria inmune capaz de prevenir recurrencias.^{8, 9} En el siglo XX, Burnet y Thomas describieron el concepto de vigilancia inmunológica.^{10, 11, 12, 13} En la revisión de Dunn y colaboradores se explican las interacciones del sistema inmune involucradas en la eliminación, el equilibrio y el escape de las células cancerígenas.¹⁴

El sistema inmune está compuesto por la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata tiene la capacidad de identificar, atacar y detener el desarrollo de células malignas, además de activar la inmunidad adaptativa. La inmunidad adaptativa se compone por la inmunidad celular e inmunidad humoral.¹⁵ La inmunidad humoral, se ha visto más involucrada en las enfermedades autoinmunes relacionadas con tumores, sin embargo Pranzatelli y colaboradores describieron la necesidad de ambas para el desarrollo de estas enfermedades.**(Figura 1).**¹⁶

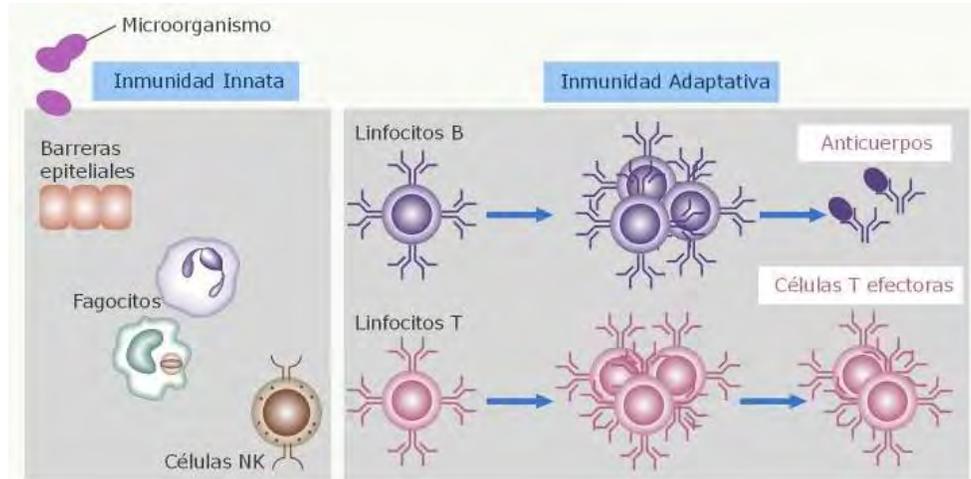


Figura 1. Clasificación del sistema inmune. El sistema inmune se clasifica en inmunidad innata, en la cual intervienen las barreras epiteliales, los fagocitos y las células NK y la inmunidad adaptativa la cual puede subclasificarse en inmunidad celular, que involucra los linfocitos B y los linfocitos T e inmunidad humoral secundaria a los anticuerpos producidos por los linfocitos B.

La inmunidad humoral, además de estar relacionado a la fisiopatología de las neoplasias, se describe como una de las etiologías de los síndromes paraneoplásicos, como por ejemplo el SOM.¹⁷

2. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Posner define a los síndromes paraneoplásicos como la disfunción de diferentes órganos o tejidos, la cual no es causada por la invasión directa del tumor pero si es causada por la respuesta inmune al tumor. El síndrome paraneoplásico puede afectar cualquier órgano o tejido, teniendo efectos específicos o sistémicos que frecuentemente son más devastadores que el cáncer que los detonó y pueden desarrollarse a partir de cualquier tipo de tumor. En el paciente pediátrico el NB es el tumor que más se presenta con diferentes síndromes paraneoplásicos.⁵

Existen diferentes hipótesis que explican la fisiopatogénesis autoinmune de los síndromes paraneoplásicos, los cuales se resumen en la **tabla 1**. En 1888, Oppenheim propone que algunos desórdenes neurológicos asociados al cáncer,

eran causados por sustancias tóxicas liberadas por el tumor, posteriormente Denny-Brown, en 1948, postuló que el cáncer y las neuronas de la raíz ganglionar dorsal competían por una sustancia la cual creía que era el ácido pantoténico.^{18, 19} Henson y colaboradores postularon una infección viral al descubrir que la leucoencefalopatía multifocal progresiva, clasificada como un síndrome paraneoplásico, era secundario a una infección viral oportunista. Sin embargo, fue Dorothy Russell quien sugirió que el infiltrado inflamatorio podría de ser de origen inmune, como infeccioso.²⁰

Tabla 1. Hipótesis autoinmune para los síndromes paraneoplásicos.

- Antígenos normalmente restringidos al sistema nervioso central son expresados de manera ectópica en el cáncer.
- El sistema inmune reconoce al antígeno en el cáncer como extraño.
- Se genera una respuesta inmune.
- El crecimiento del tumor está detenido.
- Las estructuras nerviosas que normalmente expresan el antígeno están dañadas.

Tomada de: POSNER, J. B. (2003), Immunology of Paraneoplastic Syndromes. Annals of the New York Academy of Sciences, 998: 178-186.

La mayoría de los pacientes con síndromes paraneoplásicos desarrollan síntomas de manera rápida, en días, semanas o meses. Estos pueden involucrar desórdenes neurológicos, del tracto digestivo, enfermedades inmunológicas y desórdenes hematológicas. Los datos clínicos que sugieren que el paciente cursa con un síndrome paraneoplásico, se describen en la **tabla 2**. Algunos de los síndromes paraneoplásicos descritos son: la pérdida de peso inexplicable (caquexia paraneoplásica), que ocurre a pesar de que el paciente se sienta bien y coma con un apetito adecuado, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, la hipercalcemia y una variedad de desórdenes de la piel que incluyen el pénfigo.⁵

Tabla 2. Datos clínicos que sugieren un síndrome paraneoplásico.

- Síntomas que inician de manera abrupta y evolucionan rápidamente
- Síntomas que se estabilizan en semanas o meses
- Síntomas que causan incapacidad severa
- Para síndromes del sistema nervioso central, es común la presencia de pleiocitosis o IgG elevada
- Anticuerpos paraneoplásicos en el suero
- Desordenes específicos sugieren síndromes paraneoplásicos

Tomada de: POSNER, J. B. (2003), Immunology of Paraneoplastic Syndromes. Annals of the New York Academy of Sciences, 998: 178-186.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) se definen por la presencia de un trastorno neurológico asociado con cáncer en un paciente que no tiene invasión del sistema nervioso por células tumorales y sin causa iatrogénica, metabólica, infecciosa o deficiencia de vitaminas del síndrome neurológico.^{4, 5}

Dentro de los cánceres que comúnmente causan síndromes neurológicos paraneoplásicos con afección a sistema nervioso central en los adultos, son el cáncer de pulmón de células pequeñas, relacionado al síndrome miasténico de Lambert-Eaton, el cáncer de mama o de ovario, los cuales causan degeneración cerebelar y el timoma asociado a miastenia gravis. En los pacientes pediátricos el NB es el tumor que más frecuentemente se relaciona con síntomas neurológicos, encontrándose hasta en el 50-80% de los pacientes con síndrome de opsoclonus-mioclonus.⁵

Diferentes tipos de autoanticuerpos se han detectado en pacientes SNP, los cuales se describen en la **tabla 3**. Los autoanticuerpos circulantes específicos de SNP, llamados autoanticuerpos onconeurales (AON), han establecido un origen autoinmunitario, pero también han facilitado su comprensión y el diagnóstico. Los AON dirigidos contra antígenos de membrana tales como receptores, canales iónicos o proteínas asociadas a receptores ha transformado el concepto de SNP;

estos tienen un papel patológico directo y muchos pacientes pueden tener un síndrome neurológico sin cáncer. Su clasificación se basa en la naturaleza de los AON asociados con un síndrome neurológico, esta es muy importante para el manejo terapéutico y la evaluación del pronóstico de los pacientes.^{21, 22}

Tabla 3. Anticuerpos descritos en el SOM.

ANTICUERPO	ANTÍGENO	TUMOR	SÍNDROME NEUROLÓGICO
Anti-NF	Neurofilamento	Neuroblastoma	Opsoclonus-mioclonus
Anti-Hu	Proteína humana análoga de <i>Drosophila elav</i>	Cáncer de células pequeñas de pulmón y neuroblastoma	Encefalitis límbica y de tallo, neuropatía autonómica y sensitiva, enfermedad de motoneurona o mielopatía transversa, Opsoclonus-mioclonus.
Anti-Ri	hnRNP-K, MER 1	Cáncer ginecológico, cáncer de mama y cáncer de pulmón de células pequeñas	Opsoclonus, ataxia sin opsoclonus y opsoclonus-mioclonus

Tomada de: Pranzatelli MR. The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. Clin Neuropharmacol. 1996 Feb;19(1):1-47.

La clasificación de los AON se basa en la combinación de inmunohistoquímica y Western blott. En un sistema se describen los anticuerpos nucleares antineuronales (ANNA) y los anticuerpos citoplásmicos anticélulas de Purkinje (PCAb). En otro sistema los ANNA se dividen en tipo IIa (ANNA-1) y tipo IIb (ANNA-2), mientras que otro sistema nombra los anticuerpos de acuerdo a los antígenos, Anti-hu y anti-Ri, estos anticuerpos son anti-nucleares y anti-neuronal

por lo que podrían ser análogos a ANNA-1 y ANNA-2, sin embargo aparentemente los términos no son sinónimos. El tipo de autoanticuerpo detectado puede sugerir un tumor en específico, los anticuerpos anti-Hu se han asociado a cáncer de pulmón de células pequeñas y NB, anti-Ri a cáncer de mama y anti-Yo con cánceres ginecológicos. Todos estos antianticuerpos son antineuronales, algunos anticerebelares (anti-células de Purkinje) pero también reaccionan con neuronas de la corteza cerebral y algunos reaccionan con nervios periféricos.^{21, 22}

Debido a que no se han identificado AON en todos los pacientes que tienen un síndrome paraneoplásico, se considera que la inmunidad celular tiene un rol importante en la fisiopatología de los mismos. La inmunidad celular, linfocitos T y linfocitos B, se han encontrado infiltrando los NB, además de asociarse a la autoinmunidad, daño a sistema nervioso central y disfunción neurológica. Pranzzatei y col. encontraron niveles más altos de linfocitos B en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con SOM en comparación con la cantidad de linfocitos B en pacientes control. Sugiriendo que estos linfocitos se encuentran dentro de las células involucradas en la fisiopatología autoinmune de estas enfermedades, como productores de autoanticuerpos y presentadores de antígenos para la activación de linfocitos T los cuales también se encontraron en mayor cantidad en el líquido cefalorraquídeo de los paciente con SOM.¹⁶

La mayoría de los pacientes con síndromes paraneoplásicos que afectan el sistema nervioso central, presentan ataxia cerebelar, mialgias, disfunción motora de extremidades inferiores y monoplejía de la extremidad inferior. Aunque la afección neurológica normalmente evoluciona de manera rápida, el tumor relacionado suele ser pequeño, de crecimiento lento y difícil de detectar.⁵

MARCO TEÓRICO

El SOM en el paciente pediátrico se ha relacionado con múltiples etiologías, esta descrito como síndrome paraneoplásico, como síndrome parainfeccioso, o relacionado a enfermedades misceláneas, sin embargo casi el 50% de los pacientes con este síndrome tienen un neuroblastoma asociado.^{3, 23}

HISTORIA

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1913 por Orzechowski, quien fue la primera persona en utilizar el término “opsoclonus” para describir los movimientos oculares conjugados, caóticos y rápidos.¹ Posteriormente, en 1927, Cushing y Wolbach reportaron el caso de un paciente en el cual se observó la transformación del NB de manera espontánea a su forma benigna, el ganglioneuroma y la asociación de opsoclonus con mioclonus, como presentación clínica.²⁴ El cual ya había sido descrito por Foster Kennedy como movimiento nistagmoide grueso de los ojos en un paciente con neuroblastoma.²⁵

En 1968 Marcel Kinsbourne, realizó una descripción más detallada de esta entidad, llamándola como encefalopatía mioclónica en niños. Reportó en 6 niños la este síndrome, con un curso prolongado, no progresivo, demostrando una mejoría con el tratamiento a base de glucocorticoesteroides y especialmente con ACTH, sin embargo tuvieron recaídas al detener el tratamiento.²⁶ Ninguno de estos pacientes se asoció con el diagnóstico de NB.

En 1968, Solomon y Chutorian postularon la relación directa entre el NB y el opsoclonus, presentando la hipótesis de una etiología autoinmune de esta patología junto con Dyken y Kolar, quienes también describieron la asociación de opsoclonus-mioclonus con la presencia de NB oculto.²⁷

En 1979 Boltshauser et. al. definió los criterios diagnósticos de esta patología, 1. Incapacidad motora marcada relacionada a ataxia y mioclonus. 2. Opsoclonus (movimientos oculares caóticos, sacádicos conjugados e irregulares. 3. Presentación aguda o subaguda. 4. Sin evidencia de etiología infecciosa.²⁸

En 1969, Bray, et. al. publicó los primeros 9 casos de niños con el síndrome cerebelar agudo, haciendo referencia a la presencia de opsoclonus, movimientos oculares conjugados atáxicos y encefalopatía mioclónica en el lactante, y la asociación con el NB. En este estudio se describió tres posibles interrelaciones patogénicas entre el NB y la encefalopatía, la primera mencionaba que un virus neurotrópico producía la encefalopatía y al mismo tiempo o después, manifestaba propiedades oncogénicas. En la segunda, sugería que el neuroblastoma liberaba un antígeno, el cual junto a un anticuerpo dañaba el sistema nervioso. Y un tercer mecanismo en el cual el NB libera un metabolito en cantidades excesivas (catecolaminas o cistationina), con lo cual se daña el cerebelo secundario a las propiedades tóxicas de la sustancia.²⁵

En 1985, se describen por Graus y col. los anticuerpos anti-hu, como anticuerpos IgG policlonales que identifican una nucleoproteína neuronal y reaccionan contra el núcleo de las neuronas en el sistema nervioso central.²²

En 1992, Dalmau y col. realizaron un estudio en el cual encontraron que los anticuerpos anti-hu normalmente se expresan en el sistema nervioso central y periférico, además de las células cromafines de la glándula adrenal y las células ganglionares del bronquio. Se identificó que títulos altos (4600U/ml en promedio) generalmente implicaban la presencia de carcinoma de células pequeñas de pulmón, raramente asociado con otros tumores, incluyendo NB 4/8 pacientes, y otros como sarcoma y carcinoma de próstata. Un título bajo de anticuerpos anti-hu (80U/ml en promedio) se encontró en pacientes sin disfunción neurológica, con carcinoma de células pequeñas de pulmón.²⁹

Fisher y col. en 1992 reportaron el caso clínico de un niño con SOM asociado a NB en el cual se encontraron niveles séricos y en LCR de anticuerpos anti-hu asociados con los SOM, mioclonus, pérdida de audición, areflexia y crisis convulsivas, reportando la relación entre este síndrome paraneoplásico, los anticuerpos anti-hu y la presencia del NB.⁶

EPIDEMIOLOGÍA

El SOM tiene una prevalencia a nivel mundial de 1 caso en un millón de individuos y se estima una incidencia de 0.18 casos por millón de la población total o 0.27-0.40 casos por millón de niños.³⁰ En México se desconoce su incidencia y prevalencia. La prevalencia del NB en este síndrome ha ido en aumento a lo largo de la historia, hasta reportarse en el 2000 en un 43%, probablemente relacionado al advenimiento de estudios paraclínicos de imagen que se utilizan para el abordaje diagnóstico. No se ha reportado una preferencia en cuanto a etnicidad o raza, en algunos estudios se ha visto mayor afección en los pacientes femeninos. Este tipo de padecimiento se presenta en los lactantes siendo los niños entre los 6 y 36 meses de edad, los más afectados.^{1, 3, 31}

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En el paciente pediátrico, el SOM se ha observado que se relaciona a múltiples etiologías, estas mencionadas en la **tabla 4.**³

TABLA 4. Etiología del síndrome de opsoclonus mioclonus.

- 1. Idiopático o criptogénico:** Probable síndrome paraneoplásico.
- 2. Paraneoplásico:** (50% de los casos en niños):
 - 2.a.** en población pediátrica: Tumores derivados de la cresta neural (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma). Hepatoblastoma.
 - 2.b.** en población adulta: Carcinoma de: pulmón, mama, riñón, vejiga, linfoma melanoma, trasplante alogénico de médula ósea.
- 3. Para o postinfeccioso:** Virus del sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, enterovirus, Epstein Barr, VIH, Salmonella sp, Estreptococo piogenes, Rickettsias, Plasmodium sp, Borrelias, Mycobacterium tuberculosis.
- 4. Enfermedades inmunológicas:** Síndrome de Elejalde, esclerosis múltiple.
- 5. Enfermedades degenerativas:** Deficiencia de pantotenato cinasa, ataxia de Friedrich, enfermedad de Lafora.
- 6. Enfermedad vascular cerebral:** Hemorragía talámica, insuficiencia basilar.
- 7. Otras:** Hiperfosfatemia, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celíaca,

hidrocefalia, coma hiperosmolar, displasias cerebrales, remedios herbales, fármacos como: diazepam, fenitoína, litio, amitriptilina, haloperidol, cocaína, y tóxicos: talio, tolueno, DDT.

Tomado de: Dávila-Gutiérrez, G. Síndrome de opsoclonos mioclonos causado por un neuroblastoma. Informe de un caso. Acta Pediatr Mex 2010;31 (1):36-41.

Síndrome de opsoclonus-mioclonus como enfermedad autoinmune

El SOM es bien reconocido como un síndrome paraneoplásico que se presenta en los pacientes pediátricos con NB (tumor sólido extracraneal más frecuente de la edad pediátrica, originado de las células de la cresta neural). Dentro de las hipótesis inmunológicas descritas, este síndrome pareciera tratarse de un desorden de inmunoregulación monofásico, con afección de un solo órgano, siendo el tejido neuronal el principal blanco. El mecanismo inmune relacionado es la reacción de hipersensibilidad tipo II o tipo IV, al incorporar que los autoanticuerpos sólo son insuficientes para inducir el síndrome sin una respuesta inmune celular. Existen dos eventos en el sistema inmune durante el SOM, el primero es un defecto en la vigilancia inmune, como respuesta al estrés o una vulnerabilidad genética, lo cual disminuye la respuesta inmune y aumenta la susceptibilidad al crecimiento del tumor. El segundo evento pareciera ser una reacción inmunológica exagerada o una hiperrespuesta que confiere mejor sobrevida a los pacientes con síndrome paraneoplásico y NB que a los casos de NB sin síndrome paraneoplásico. Hay otros mecanismos involucrados en la inmunopatogénesis del SOM, los cuales se describen en la **tabla 5**.²¹

TABLA 5. Hipótesis de inmunopatofisiología del síndrome de opsoclonus-mioclonus.

1. Usualmente autolimitado.
2. Monofásico, en algunas ocasiones con recaídas.
3. La disfunción inmune inicia fuera del sistema nervioso central.
4. El tumor podría considerarse como antígeno o que altera antígenos propios.
5. La respuesta inmune inicialmente es apropiada pero secundariamente

patológica.

6. La presentación de antígeno por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I o II puede estar involucrado o se une a un superantígeno de manera directa.
7. En los niños, las inmunizaciones pueden sensibilizar al sistema inmune.

Tomada de: Pranzatelli MR. The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. Clin Neuropharmacol. 1996 Feb;19(1):1-47.

Dentro de las hipótesis que explican el daño a nivel del sistema nervioso central, se sugiere que inicia con una lesión del mismo, secundario a una función inmune aberrante. Los autoanticuerpos circulantes pueden dañar de manera directa las células cerebrales, después de entrar al sistema nervioso central ó los autoanticuerpos pueden producirse en los linfocitos B del sistema nervioso central. Las citocinas pueden romper la barrera hematoencefálica para que los autoanticuerpos causen una lesión directa o puedan ampliar la respuesta de los CD4+ y CD8+.²¹

Debido a la presencia de autoanticuerpos y a toda la respuesta inmune involucrada, el SOM se considera una enfermedad autoinmune. Sin embargo, los datos descritos en la literatura sobre los casos de pacientes con este síndrome y la presencia de autoanticuerpos, han sido controversiales. Además de que no se ha logrado identificar un antígeno específico para esta enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico descrito se caracteriza por opsoclonus, movimientos oculares caóticos, involuntarios, espontáneos, multidireccionales e hiperquinéticos, los cuales persisten durante el sueño. Este tipo de movimientos tienen una amplitud y frecuencia alta (10-15 Hz). Mioclonus, los cuales se describen como movimientos rápidos que afectan la cara, los párpados, cabeza, cuello, extremidades, manos y tronco. Desencadenado por estímulos visuales, auditivos, por la acción o intensión, se exagera por el llanto, emoción o estrés. Pueden persistir durante el sueño como movimientos lentos. Ataxia la cual puede ser aguda o subaguda se manifiesta como incapacidad para sentarse o mantenerse de pie de manera

independiente. Se ha descrito también cambios a nivel del comportamiento como irritabilidad, cambios de humor y alteración en el sueño. Esto constituye un subgrupo único de pacientes con NB cuyos tumores generalmente se caracterizan como ganglioneuroblastoma con catecolaminas urinarias normales.¹ Las tasas de supervivencia a dos años son mucho más altas en comparación con los de una población de la misma edad con NB no asociado al síndrome de opsoclonus mioclonus-ataxia (SOMA).³² A pesar de la tasa de supervivencia excelente, el SOMA es a menudo asociada con déficits neurológico residual significativo del 70% al 80% por ciento de los sujetos de estas series retrospectivas tienen secuelas neurológicas.³³

Normalmente esta sintomatología puede asociarse a la presencia de un tumor abdominal el cual se identifica a la exploración física o durante el abordaje diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, siendo el mayor reto, descartar una etiología paraneoplásica. La afección en sistema nervioso central se evalúa de manera objetiva con la escala de severidad del SOM creada por los doctores Wendy Mitchell y Michael Pike (**Tabla 6**).³⁴

TABLA 6. Escala de severidad del síndrome de opsoclonus mioclonus de los doctores Wendy Mitchell y Michael Pike

1. Clasificación de la Postura

- 0: De pie y sentado con equilibrio normal para la edad.
- 1: De pie ligeramente inestable para la edad, la base de sustentación ligeramente.
- 2: No puede pararse sin apoyo, pero puede sentarse sin apoyo.
- 3: No puede sentarse sin usar las manos para apoyar u otro soporte.

2. Calificación de la marcha

- 0: Caminar normal para la edad.
- 1: Andar suavemente la base de sustentación de la edad, pero capaz de caminar

en el interior y al aire libre de forma independiente.

2: Paseos sólo o predominantemente con el apoyo de una persona o equipo.

3: No puede caminar ni siquiera con el apoyo de una persona o equipo.

3. Brazo y función de la mano

0: Normal para la edad.

1: Temblor leve o poco frecuentes, sacudidas sin deterioro funcional.

2: La función motora fina (por ejemplo, pinzas de agarre de un objeto pequeño, el uso de lápiz) persistentemente deteriorada por la edad, pero las tareas de manipulación menos precisas (por ejemplo, jugar con los juguetes más grandes, alimentación, vestirse) normal o casi normal.

3: Mayor dificultad con todas las tareas de manipulación apropiados para su edad.

4. Opsoclonus

0: Ninguno.

1: Raros o sólo cuando provocada por el cambio en la fijación.

2: Frecuente, lo que interfiere frecuentemente con la fijación y / o de seguimiento.

3: Persistente, interfiriendo de forma continua con la fijación y el seguimiento.

5. Anímicos /de comportamiento

0: Normal.

1: Leve aumento de la irritabilidad, pero consolable y / o alteración del sueño leve, pero fácilmente resuelto.

2: Irritabilidad y trastornos del sueño, lo que interfiere sustancialmente con la vida de infancia y familia.

3: Angustia severa persistente.

Para todos los niños mayores de 18 meses o menos, las siguientes capacidades deben ser considerados al tomar la determinación de las calificaciones SOMA anteriores:

1. ¿Es capaz de sostener la cabeza erguida cuando consistentemente tronco vertical?
2. ¿Es capaz de alcanzar y agarrar objetos con cada mano?
3. ¿Es capaz de hacer rodar de atrás hacia adelante y de adelante hacia atrás?
4. ¿Es capaz de alimentarse con sus propias manos?

Tomada de: Matthay KK, 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 Lett. 2005 Oct 18;228(1-2):275-82.

En todos los pacientes con esta sintomatología es necesario realizar una tomografía axial computada de tórax y abdomen, simple y contrastada con la finalidad de descartar la presencia de un NB.

Realizar la medición de las catecolaminas en orina (ácido vanililmandélico y ácido homovanílico) se considera parte del abordaje diagnóstico. De acuerdo al International Neuroblastoma Staging System (INSS), la sensibilidad de estas es de 78-85% en NB etapa 1.^{35, 36} Es por esto que podrían ser negativas en algunos pacientes. En los pacientes con NB y SOM se ha encontrado poca sensibilidad de VMA en orina, en el estudio de Brunklaus et al se reportó positivo en 24% de los pacientes. En la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) también se observó una sensibilidad menor, de 70-83%, comparada con la alta sensibilidad informada (hasta el 95%) para la detección de NB, en comparación con la tomografía computarizada/ resonancia magnética abdominal.³¹

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes pediátricos con SOM involucra diferentes aspectos, debe ser quirúrgico, médico aunado al manejo de soporte. Se requiere un equipo multidisciplinario, el cual involucra al Oncólogo pediatra, Cirujano oncólogo pediatra, Neurólogo pediatra y Personal de rehabilitación, debido a la fisiopatología de esta enfermedad.

El tratamiento del SOM se basa en la inmunomodulación, es variable y de alguna manera idiosincrático. Debido a que puede tener múltiples efectos, no se conoce el sitio exacto del efecto terapéutico.²¹ El objetivo es la reducción de los síntomas neurológicos aunado a la mejoría de la alteración neuropsicológica (aprendizaje y comportamiento) y la discapacidad intelectual.

Tratamiento quirúrgico

La detección de un tumor asociado al SOM implica realizar la resección quirúrgica del mismo. Teóricamente se espera que al retirar el tumor, disminuya la sintomatología neurológica. Sin embargo se ha visto que pacientes con anticuerpos séricos positivos, mantienen los niveles de anticuerpos elevados, años después de retirar el tumor. La persistencia de estos anticuerpos sugiere que persiste la disregulación inmune, permitiendo la sobrevida de linfocitos autoreactivos, por lo que se necesita utilizar una modalidad de tratamiento diferente.²¹

Terapia inmunomoduladora con tratamiento médico

El uso de hormona adenocorticotropa (ACTH) ó esteroides para el manejo del paciente con SOM ha sido la piedra angular desde que se describió este síndrome. El mecanismo de acción de estos medicamentos en el SOM es aún desconocido. Los pacientes pediátricos muestran una mejoría inicial del 80-90%, sin embargo al suspender el tratamiento, la mayoría de estos pacientes tienen recaída de la sintomatología. También se requirió aumentar las dosis de esteroides debido a que se observó mejoría moderada o nada de mejoría, llegando a necesitar una dosis de ACTH para mejorar los síntomas. Los pacientes que requieren este tratamiento de manera prolongada, frecuentemente presentan efectos adversos asociados.^{21, 37}

La Inmunoglobulina intravenosa (IVIG), como tratamiento del SOM, fue descrito en un paciente de 14 meses de edad con SOM postviral que no tuvo mejoría después del uso de prednisolona durante un mes. Aunque el mecanismo de acción de la IVIG en cualquier desorden autoinmune se desconoce, existen diferentes hipótesis

sobre este. Una de las hipótesis es que la cantidad exagerada de IgG que se administra con la IVIG logra bloquear los receptores FC de la superficie de las células del sistema retículo endotelial, células fagocíticas y células blanco, inhibiendo la destrucción autoanticuerpos-células. La IVIG puede actuar directamente en los autoanticuerpos circulantes, aumentando su eliminación y disminuyendo la producción de los mismos, entre otros mecanismos descritos. No se ha reportado el mecanismo de acción de la IVIG en los pacientes con SOM. Debido a la fisiopatología de este síndrome, a los resultados descritos en la literatura y a la respuesta reportada está indicada el uso del tratamiento, sin embargo los resultados de su uso son controversiales.²¹

Existen pocos casos reportados sobre el uso de recambio plasmático en los pacientes con SOM. El intercambio plasmático como tratamiento se ha utilizado en otros desórdenes inmunológicos como medida a corto plazo para estabilizar al paciente. El mecanismo de acción de esta opción terapéutica es el retiro de plasma, inmunoglobulinas, complemento, factores de la coagulación, citocinas y leucocitos de la sangre. Una de las limitaciones de esta opción es el peso de los pacientes, la reducción del volumen sanguíneo con la cual se genera hipotensión, la necesidad de colocación de un catéter venoso central y la producción de autoanticuerpos de rebote después del recambio plasmático.²¹

El uso de ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexate como inmunomoduladores con la finalidad de regular la respuesta citotóxica se ha descrito en diferentes estudios y forma parte de los esquemas actuales utilizados en los pacientes con SOM. El uso de rituximab dentro de los protocolos de tratamiento para estos pacientes, también ha mostrado una mejoría en la disminución de los síntomas y mantenimiento de la remisión de la enfermedad.^{38, 39}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura, los anticuerpos anti-Hu (asociados a lesión neuronal) se han descrito elevados en plasma y líquido cefalorraquídeo en los pacientes con SOM, asociado a NB. Por lo que se considera que están relacionados a la fisiopatología de esta enfermedad. Sin embargo no se encuentran elevados en todos los pacientes con este síndrome, ni se ha logrado identificar un autoanticuerpo específico de esta enfermedad. Surgiendo la sospecha de que se trata de un mecanismo compuesto en el cual puede estar presente una alteración inmunológica que involucre autoanticuerpos y la inmunidad celular.

En la población mexicana se desconoce la prevalencia de estos autoanticuerpos en los pacientes con SOM y hasta la fecha no se ha realizado una evaluación prospectiva de anticuerpos anti-neuronales séricos, en los pacientes pediátricos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe la presencia de anticuerpos anti-Hu y el SOM en pacientes pediátricos con y sin diagnóstico de NB en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

JUSTIFICACIÓN

En nuestra población, la presencia de anticuerpos anti-Hu en los pacientes con SOM y NB es desconocido. En los estudios realizados en población anglosajona se reporta la presencia de estos anticuerpos en el 4-15% de los pacientes con NB.⁴⁰ Se ha observado que los pacientes que debutan con SOM tienen una evolución oncológica más favorable, en comparación con los pacientes que no tienen este síndrome. A pesar de los estudios realizados no se ha logrado demostrar la etiología inmune de este síndrome, sin embargo la presentación clínica, los hallazgos de diferentes autoanticuerpos y la respuesta a tratamiento inmunomodulador sugiere esta patofisiología. La detección y conocimiento de estos autoanticuerpos (anti-HU) en nuestra población podría utilizarse como un marcador diagnóstico, pronóstico y de respuesta a tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la presencia de anticuerpos anti-Hu y NB en pacientes pediátricos con y sin SOM.

Objetivos específicos

- Describir la presencia de anticuerpos anti-Hu, en nuestra población.
- Describir la presencia de anticuerpos anti-ampifisina, CV2, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1 y titin, en nuestra población.

MÉTODOS

Diseño: Serie de casos, descriptivo, prospectivo.

Periodo de estudio: julio 2017 a junio 2018.

Lugar de estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 18 años de edad.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico clínico de NB con SOM y sin SOM.
- Diagnóstico clínico de tumor intraabdominal sólido (hepatoblastoma o tumor de Wilms) para los pacientes del grupo control.

Criterios de no inclusión:

- Expediente clínico con información insuficiente o expediente ilocalizable.
- Pacientes que no autoricen la toma de muestra para determinar los autoanticuerpos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que en algún momento desean salir del protocolo.
- Pacientes cuyo cuidador primario no acepte participar en el estudio.

Muestra: se realizará un muestreo por conveniencia de casos consecutivos durante el período de estudio.

Método de análisis para detección de anticuerpos:

Para la evaluación de los anticuerpos se utilizó el kit de prueba EUROLINE el cual proporciona un ensayo in vitro cualitativo de autoanticuerpos tipo IgG para 9 antígenos (ampifisina, CV2, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1 y titin) en el suero de los pacientes con diagnóstico de síndrome neurológico paraneoplásico. Tiene una sensibilidad para detección de anticuerpos anti-Hu del 100%. Está conformado por tiras cubiertas con líneas paralelas de antígenos altamente purificados y fragmentos de antígenos. En el primer paso de la reacción, las tiras del inmunoblot se incuban con 1.5 ml del suero diluido 1:101, de los pacientes durante 30 minutos. Si hubiera muestras positivas a los antígenos IgG específicos se unirán al sitio del antígeno correspondiente. Para detectar la unión de los anticuerpos se realiza una segunda incubación con 1.5 ml del conjugado enzimático diluido por 30 minutos, para catalizar la reacción del color. Para la interpretación de los resultados, se realizó la evaluación visual de la señal, además de la interpretación por medio del Software EuroLineScan. La Guía de la Sociedad Neurológica Alemana sugiere que para los síndromes neurológicos paraneoplásicos, siempre se deben analizar los autoanticuerpos con 2 métodos no relacionados. Por lo que se sugiere que los resultados adquiridos con el perfil de antígenos neuronal EUROLINE PLUS RST, deben compararse con los resultados obtenidos con inmunofluorescencia indirecta. Esto sólo en los pacientes en los cuales el resultado corresponda entre los dos sistemas de prueba y la indicación neurológica. Para evaluar si la incubación se llevó de manera adecuada, existe una banda control, la cual debe tener una reacción de color importante. Se describen las recomendaciones para la interpretación de la intensidad de la señal del resultado en la **tabla 7**.

TABLA 7. Recomendaciones para interpretación de resultados de acuerdo a la intensidad de la señal.

Evaluación visual de la señal	Intensidad de la señal con EUROLineScan	Resultado	
Sin señal	0-5	0	Negativo

Banda de señal débil	6-10	(+)	Limítrofe
Banda de señal media a fuerte	11-25 o 26-50	+,++	Positivo
Banda con señal muy fuerte con intensidad comparable a la de la banda control	>50	+++	Fuertemente positivo

Los resultados limítrofes en el rango de 6-10 deben evaluarse como elevados pero negativos.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo de vida	Número de años o meses cumplidos	Cuantitativa, continua	Meses, años
Género	Característica diferenciadas entre hombre y mujer asignado por la sociedad	Roles sociales construidos para diferenciar entre hombre y mujer	Cualitativa, Nominal	Hombre o mujer
Diagnóstico de base	Diagnóstico principal	Motivo de enfermedad	Cualitativa, independiente	Causa de enfermedad
Estadio de Neuroblastoma	Estado de enfermedad	Estado de enfermedad	Cualitativo, independiente	Escala de INSS
Histología de neuroblastoma	Grado de diferenciación del tumor	Grado de diferenciación del tumor	Cualitativo, independiente	Criterios de Shimada
Síndrome de opsoclonus mioclonus	Síndrome caracterizado por Opsoclonus, mioclonus y ataxia	Síndrome caracterizado por Opsoclonus, mioclonus y ataxia	Cualitativa, dependiente	Cuadro clínico
Detección de	Medición de	Detección de	Cuantitativa,	Evaluación

anticuerpo anti-hu	anticuerpo anti-hu	anticuerpo anti-hu	dependiente	visual y EUROLinScan
Tratamiento empleado	Medicamento utilizado	Variable farmacológica	Cualitativa, nominal	Tipo de medicamento
Respuesta al tratamiento del síndrome de opsoclonus mioclonus	Desenlace de patología	Desenlace de patología	Cualitativa, nominal	Escala de severidad del síndrome de opsoclonus mioclonus de Mitchell y Pike

Descripción general del protocolo:

-Se generó una hoja de recolección de datos con las variables de interés.

-Se realizó la revisión de los expedientes de los pacientes con las características clínicas descritas.

-Se obtuvo de los expedientes la siguiente información: edad al diagnóstico, sitio primario del tumor, presencia de metástasis al diagnóstico, síndrome paraneoplásico, signos al diagnóstico, exploración física al diagnóstico, estudio de imagen al diagnóstico, catecolaminas en orina al diagnóstico, biopsia de médula ósea al diagnóstico, fecha de biopsia del tumor, características histológicas del mismo. Estadificación de acuerdo al Sistema de Estadificación Internacional del Neuroblastoma (INSS), quimioterapia empleada, fecha de cirugía para resección, recaídas, tratamiento actual y estado actual de la enfermedad.

-La información de la hoja de recolección de datos se capturó en una base de datos en Excel.

-Se localizó a los pacientes para la toma de 1.5 ml de sangre periférica en un tubo VD Vacutainer rojo con activador de coagulación y se realizó la prueba con el Kit de prueba EUROLIN.

-Se reportaron los resultados obtenidos posteriores a la evaluación con el EUROLinScan.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias, medianas e intervalos con los datos o información demográfica. Además de cálculo de frecuencias de las características clínicas y presencia de autoanticuerpos tipo IgG para 9 antígenos (ampifisina, CV2, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1 y titin) en el suero de los pacientes con diagnóstico de SNP. Se hará un análisis de inferencia, utilizando Chi^2 , con las variables clínicas cuantitativas y la ausencia o presencia de los autanticuerpos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente en el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, esta investigación se considera con riesgo mínimo, debido a la toma de muestra de sangre periférica por punción. Se vigilará de manera estricta mantener la confidencialidad de la información de los pacientes.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 6 pacientes con diagnóstico de NB, dos pacientes se excluyeron debido a que no se pudo realizar el análisis de la muestra de sangre periférica. También se evaluaron los expedientes de 4 pacientes con tumores sólidos (Un paciente con tumor de Wilms y 3 pacientes con hepatoblastoma), como grupo control.

Incidencia

De julio 2017 a julio 2018 se reportó una incidencia de 0.36% de pacientes con diagnóstico de SOM y 3.3% de pacientes con NB. (Un paciente con SOM por 271 pacientes con reciente diagnóstico de patología oncológica-tumor sólido o neoplasia hematológica y 7 pacientes con diagnóstico de NB por 271 pacientes en un año).

Características clínicas y demográficas.

De los pacientes estudiados 25% fueron masculinos (1) y 75% fueron femeninos (3). La media de edad fue 11 meses con un mínimo de 1 día de vida y máximo de 19 meses.

La descripción del tipo de pacientes que se encontraron en el estudio se encuentra en la **tabla 8**. Se encontraron 50% de los pacientes con SOM y 50 % de los pacientes con NB, sin SOM. Todos los pacientes tuvieron el sitio primario del tumor fuera del sistema nervioso central y se observó que los pacientes con SOM tenían un estadio menor, en comparación con los pacientes sin SOM. Una de las pacientes (50%) requirió manejo de segunda línea (inmunogammaglobulina) al presentar recaída de los síntomas después de haber iniciado tratamiento con esteroide y azatioprina. Esta misma paciente (50%) es la que ha presentado múltiples recaídas de los SOM. La histología reportada del tumor en los pacientes con SOM, fue una histología favorable.

Tabla 8. Descripción clínica y demográfica de los pacientes de estudio

P a c i e n t e	CARACTERISTICAS CLINICAS						INVESTIGACIÓN NEUROLOGICA					
	Ge n e r o / e d a d e	E s t a d i o	Sitio primari o	Tiempo de los síntom as al diagnó stico	Caus a de SOM	An orm alid ade s neu roló gic a (O, M, A)	Autoan ticuorp os	Tiempo del diagnós tico a la cirugía	1° línea de tratami ento del SOM	2° líne a de trat ami ent o del SO M	Re mis ión	Re caí das
1	Fe me nin a/ 1 día de	4	Suprarre nal izquierd o neurobla stoma	NA	NA	Nin gun a	Negativ o	Sin cirugía	Ciclofos famida, etopósi do, cisplatin o y	No	NA	0

	vid a		en diferenci ación						doxorru bicina			
2	Ma scu lino / 19 me ses	3	Retroper itoneal	2 meses	Neur oblast oma difere nciad o	O, M, A	Negativ o	1.5 meses	ciclofosf amida y prednis ona	No	1 me s	0
3	Fe me nin a/ 10 me ses	4	Retroper itoneal, neurobla stoma indiferen ciado	NA	NA	Nin gun a	Recove rin (+)	5 meses	Ciclofos famida, etopósi do, cisplatin o y doxorru bicina	No	NA	0
4	Fe me nin a/ 15 me ses	1	Órgano de Zucker andl	10 días	Gangl ioneu robla stom a parav ertebr al.	O, M, A	Negativ o	12 meses	Prednis ona y azatiopri na	In mun oga mm aglo buli na	15 me ses	2

Características de resultado de análisis de autoanticuerpos.

Se reportaron resultados negativos para anticuerpos anti-Hu en 8 pacientes, de los cuales 4 tenían de base diagnóstico de NB y 2 pacientes con diagnóstico asociado de SOM. En uno de los pacientes se decidió tomar una segunda muestra después del segundo ciclo de quimioterapia, para evaluar respuesta. En los pacientes con diagnóstico de base de tumor sólido intraabdominal se reportaron negativos los autoanticuerpos para SNP.

Respecto a los otros autoanticuerpos evaluados, en la **tabla 9** se describen los resultados encontrados. Una de las pacientes con diagnóstico de NB, sin SOM tuvo un resultado débilmente positivo (por medio de evaluación evaluación visual) para anticuerpos anti-Recoverin (**Imagen 2**).

TABLA 9. Westernblot de pacientes estudiados.

PACIENTE	DIAGNÓSTICO	WESTERNBLOT ANTI-HU	OTROS AUTOANTICUERPOS
1	Hepatoblastoma	-	-
2	Tumor de Wilms	-	-
3	Neuroblastoma	-	-
4 ^a	Neuroblastoma	-	-
4 ^b	Neuroblastoma	-	-
5	Hepatoblastoma	-	-
6	Hepatoblastoma	-	-
7	Neuroblastoma	-	-
8	Neuroblastoma	-	Recoverin +
9	Control positivo	+	-

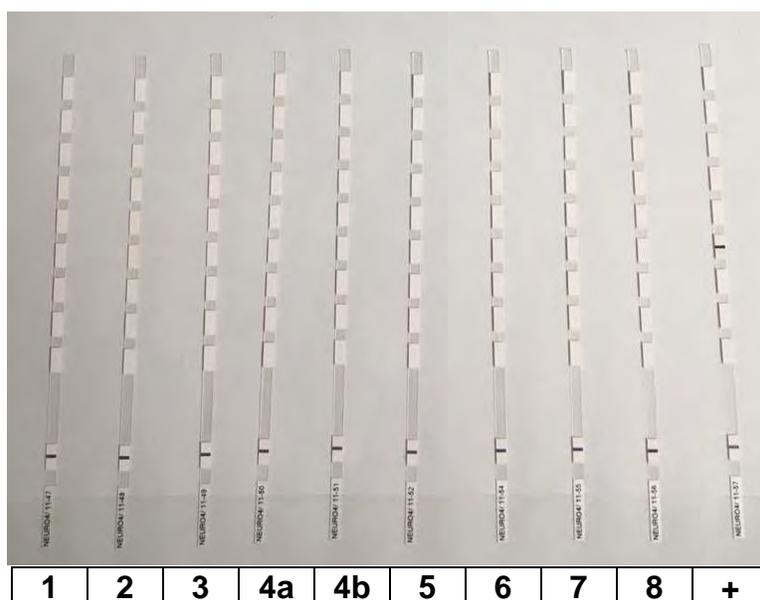


Imagen 2. Tiras reactivas de Westerblo, se observan los resultados negativos para autoanticuerpos anti-Hu. Se observa el resultado de los pacientes en el siguiente orden 1) paciente con hepatoblastoma, 2) paciente con tumor de Wilms, 3) paciente con diagnóstico de neuroblastoma, sin SOM y con síndrome Blueberry Muffin, 4a) paciente con diagnóstico de NB y SOM al diagnóstico, 4b) paciente con diagnóstico de NB y SOM, después del segundo ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida y dexametasona, 5) paciente con diagnóstico de hepatoblastoma, 6) paciente con diagnóstico de hepatoblastoma, 7) paciente con diagnóstico de NB y SOM posterior a la tercer recaída del SOM, 8) paciente con diagnóstico de NB, +) se trata de la tira correspondiente al control del estudio en donde se observa como positivo el carril correspondiente al anti-Hu.

DISCUSIÓN

El SOM es una enfermedad autoinmune con afección a nivel del sistema nervioso central, raro en pediatría, sin embargo con un impacto importante a nivel del neurodesarrollo. La edad promedio de presentación es en menores de 19 meses, cifra que coincide a lo encontrado en este estudio, en donde la edad promedio fue de 11 meses. La incidencia de SOM en nuestra institución fue de 0.36%, mayor a lo reportado por Pranzatelli, MR, et al. con una incidencia de 0.18 casos.³⁰ Sin embargo similar a lo reportado por Hasegawa, S, et al. de 0.27-0.40% casos en un año, en la población japonesa.⁴¹ Esto debe de analizarse en el contexto de que nuestra institución es un tercer nivel de atención, centro de referencia nacional para el manejo de pacientes con cáncer. La incidencia similar o mayor a la reportada a nivel internacional refleja el grado de pacientes que reciben atención en un tercer nivel.

Todos nuestros pacientes tuvieron NB, sólo dos pacientes tuvieron síntomas de un SOM. Brunklaus, A, et al. describió una prevalencia de 43% del NB en los pacientes con SOM. Y una incidencia de 10.54 casos por millón en la población pediátrica a nivel mundial.³¹ Tate, E, et al. describieron como otra etiología del SOM, las infecciones, se ha reportado a los virus coxsackie B, Epstein-Barr,

Parvovirus B19, Enterovirus 71 y encefalitis de Saint Louis. Esto difiere a lo reportado en nuestro estudio, ya que los dos pacientes con SOM que evaluamos, tuvieron como patología de base un NB.^{42, 43} Sin embargo, nuestra población estudiada fue poca, siendo esto una posible causa de la diferencia en nuestros resultados.

Gambini, C, et al. investigaron la relación de la histología y la características biológicas de los SOM relacionados a NB con el curso clínico del paciente, la evolución favorable y la posibilidad de cura del tumor. Encontraron las siguientes características del tumor asociadas a una evolución favorable: ausencia de amplificación de N-MYC, ausencia de aneuploidía del ADN nuclear, estadios tempranos de la enfermedad, pacientes de menor edad, histología favorable (ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma y neuroblastoma maduro).³² Esto concuerda con lo que encontramos en nuestro estudio, los pacientes que tuvieron NB y SOM, tuvieron una evolución clínica favorable, con curación del NB. Aunque no fue posible analizar la expresión de NMYC y la aneuploidía de ADN, ya que no se cuenta con estos estudios en nuestra Institución.

Matthay, et al. describe que la presencia de daño neuronal con discapacidad intelectual puede verse en el 70-80% de los pacientes con SOM, la cual, en estudios con seguimiento a 20 años, se ha visto que persiste en el 70% de los pacientes.³⁴ De Grandis, et al. realizó un estudio con 15 pacientes con diagnóstico de NB y SOM, en este reportó secuelas en el neurodesarrollo en 57% de los pacientes, con mayor afección a nivel del lenguaje, discapacidad intelectual, problemas en la memoria de trabajo, déficit cognitivo y compromiso en la atención. Estos pacientes recibieron el tratamiento estándar para esta enfermedad con pulsos de esteroides asociados a inmunoglobulina. Concluyeron que el pobre resultado en cuanto a las secuelas en el neurodesarrollo con el tratamiento de esteroide, sugiere la necesidad de una inmunosupresión más intensiva, sin embargo existe poca experiencia en el tratamiento con pulsos de dexametasona, ciclofosfamida y Rituximab.³³ En nuestro estudio, uno de los pacientes está siendo tratado con pulsos de esteroide y ciclofosfamida, a los cuales mostró una mejoría

en la sintomatología neurológica, sin embargo es necesario un seguimiento del neurodesarrollo. Nuestro segundo paciente con SOM es tratado solamente con esteroides e inmunoglobulina, este paciente ha presentado tres recaídas de los SOM y tiene secuelas en el NB importantes actualmente. Sería importante realizar una comparación del tratamiento de nuestros pacientes y el desarrollo neurológico a largo plazo.

Pranzatelli, MR, describe una incidencia de anti-Hu de 10% en pacientes con SOM y NB y 4-15% en pacientes con NB sin SOM.³⁰ Antunes, NL, et al. describió la presencia de autoanticuerpos anti-Hu en 25% en los pacientes con SOM y de 10% en pacientes sin SOM.⁴⁴ En nuestro estudio, ninguno de nuestros pacientes tuvo resultado positivo para anticuerpos anti-HU. Consideramos que además de que la detección de estos anticuerpos es baja, la cantidad de pacientes que estudiamos fue muy poca.

En nuestro estudio, se realizó el análisis de autoanticuerpos tipo IgG para 9 antígenos (ampifisina, CV2, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1 y titin), los cuales estuvieron negativos. Solamente estuvo débilmente positivo en una paciente con diagnóstico de NB sin SOM, el anti-recoverin (proteína de unión a Ca^{2+} en la retina, con la función de fototransducción), la cual se asocia retinopatía secundaria a tumor, asociado al cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma endometrial, timoma y carcinoma prostático. Connolly, AM, et al. describe otros anticuerpos (anti-Yo, anti-Ri) los cuales se han logrado identificar en SNP de adultos. Además de que está demostrado que se forman secundario a antígenos específicos del sistema nervioso central.¹⁷ De acuerdo a lo descrito por Graus, F. y cols. los autoanticuerpos contra antígenos intracelulares, como anticuerpos paraneoplásicos que incluyen a los anti-Hu o anticuerpos anti-núcleo de las neuronas (ANNA-1), anti-Ri (ANNA-2), anti-Yo, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2, anti-ampifisina y anti-Tr (PCATr); y anticuerpos neurológicos paraneoplásicos parcialmente caracterizados donde se encuentran los anti-Zic4, anti-SOX y también, los anti-ANNA-3 y PCA-2.²² Pudiendo considerarse que el resultado

encontrado en nuestro estudio, se relacione a la presencia de estos otros anticuerpos, sin embargo aún no se ha descrito su relación con el SOM.

Raffaghello, L, et al. describen los siguientes eventos durante la degeneración neuronal: 1. Apoptosis de las células tumorales, 2. Internalización de las células apoptóticas tumorales por las células dendríticas, que migran al ganglio linfático y activan los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, 3. Los linfocitos CD8⁺ activados cruzan la barrera hematoencefálica y actúan contra las neuronas normales que expresan los mismos antígenos encontrados en el tumor.⁴⁵ Pranzatelli, MR, et al. describe que los linfocitos B y los linfocitos T están involucrados en la disfunción neurológica, ya que los autoanticuerpos no se encuentran en todos los casos de SOM y al transferirlos a modelos animales, no se logra causar el SOM.¹⁶ En nuestro estudio, no se obtuvieron resultados positivos para la expresión de autoanticuerpos, en específico para anti-Hu, sin embargo la poca frecuencia con la que se presentan y la hipótesis de que la inmunidad celular podría estar involucrada en la fisiopatología de esta enfermedad nos sugiere continuar realizando estudios para entender la respuesta inmunológica en esta patología.

En nuestro estudio no se realizó un análisis estadístico completo por dos causas, 1) ausencia de positividad de resultados y 2) número total de muestras (ya que no es posible hacer la prueba exacta de Fisher por que en los positivos hubo 0 resultados y el mínimo de casos necesarios es de 5).

CONCLUSIONES

El SOM es un SNP que se presenta frecuentemente en lactantes, asociado en la mayoría de las ocasiones con NB en la población pediátrica. En nuestra población encontramos que el NB es una de las etiologías principales relacionadas con este síndrome.

En los pacientes afectados, la discapacidad intelectual suele ser la complicación más frecuente. En la mayoría de las ocasiones, el NB asociado tiene características favorables, por lo que los pacientes se curan de este, pero las secuelas neurológicas secundarias al SNP suelen ser persistentes.

En este estudio encontramos la ausencia de autoanticuerpos relacionados con la presentación del SOM asociado a NB. Sin embargo en otros estudios, la frecuencia con la que se presentan estos autoanticuerpos suele ser variable, sin presentarse en todos los casos, por lo que es necesario continuar con el estudio de la respuesta inmunológica que se desencadena secundaria al tumor, ya que se considera que para desarrollar el SOM, es necesario la colaboración entre la respuesta inmune humoral y la respuesta inmune celular.

Es necesario ampliar el número de sujetos estudiados para evaluar la asociación de la presencia de autoanticuerpos en pacientes con SOM y NB. Además de que es necesario realizar trabajos epidemiológicos para conocer la incidencia exacta y la prevalencia de SNP y para conocer específicamente el porcentaje de pacientes que no se asocian a cáncer.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tuvo como limitaciones la cantidad de pacientes que se analizaron y el tiempo de duración del estudio.

PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO.

Dentro de las perspectivas del estudio se encuentra, ampliar el número de pacientes estudiados, con la finalidad de poder contar con más datos y poder realizar una estadística adecuada.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Revisión bibliográfica	X	X	X					
Obtención muestras		X	X	X	X	X	X	
Procesamiento muestras			X	X	X	X	X	X
Obtención resultados				X	X	X	X	X
Elaboración base d datos				X	X	X	X	X
Análisis estadístico							X	X
Análisis de resultados							X	X
Discusión y conclusiones								X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sahu JK, Prasad K. The opsoclonus–myoclonus syndrome. *Pract Neurol*. 2011 Jun;11(3):160-6.
2. Kushner, B. Enigmatic entities: opsoclonus myoclonus ataxia syndrome linked to neuroblastoma. *The Lancet Child & Adolescent Health* , Volume 2 , Issue 1 , 3 – 5
3. Dávila Gutiérrez G, et al. Síndrome de opsoclonos mioclonos causado por un neuroblastoma. Informe de un caso. *Acta Pediatr Méx* 2010; 31(1) : 36-41
4. Alavi S. Paraneoplastic Neurologic Syndromes in Children: A Review Article. *Iran J Child Neurol*. 2013 Summer; 7(3): 6- 14.
5. Posner J. B. (2003), Immunology of Paraneoplastic Syndromes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 998: 178-186.
6. Fisher, PG, Wechsler DS and Singer HS. Anti-Hu antibody in a neuroblastoma-associated paraneoplastic syndrome. *Pediatr Neurol*. 1994 Jun;10(4):309-12.
7. Jacobo PM. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. Vol. 2017;26(2): 56-63
8. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget*. 2017 Jan 24;8(4):7175-7180.
9. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jun;8(6):473-80.
10. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol*. 2012; 23 (8): 6-9.

11. Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2012; 22 (1): 23- 32.
12. Berraondo P, et al. Innate immune mediators in cancer: between defense and resistance. *Immunol Rev.* 2016; 274 (1): 290-306.
13. Hwang J et al. Las respuestas inmunológicas al cáncer. In: Méndez LJ, Tsokos GC, Escobar-Gutiérrez A, editors. *Inmunología IV: aplicaciones clínicas en salud y enfermedad.* Care Press. 2016. p. 861-891.
14. Dunn, GP. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991-8.
15. Wayne AS, Capitini CM, Mackall CL. Immunotherapy of childhood cancer: from biologic understanding to clinical application. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Feb;22(1):2-11.
16. Pranzatelli MR. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology.* 2004 May 11;62(9):1526-32.
17. Connolly AM, et al. Serum autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: an analysis of antigenic targets in neural tissues. *J Pediatr.* 1997 Jun;130(6):878-84.
18. Oppenheim H. Uber Hirnsymptome bei Carcino- matose ohnenachweisbare. *Veränderungen im Gehirn.* Charite-Ann (Berlin)1888;13:335–344.
19. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948;11:73–87.
20. Henson RA. Carcinomatous neuropathy and myopathy a clinical and pathological study. *Brain.* 1954;77(1):82-121.
21. Pranzatelli MR. The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1996 Feb;19(1):1-47.
22. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 2010 Apr;257(4):509-17.
23. Barragán Pérez, E. et al. Causas no oncológicas del síndrome de Kinsbourne. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; 62 (3).
24. Cushing, H., and Wolbach, S. B.: The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma, *Am. J. Path.* 3: 203, 1927.
25. Bray PF, Ziter FA, Lahey ME, Myers GG. The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy. *J Pediatr.* 1969 Dec;75(6):983-90.
26. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:271-9.
27. Solomon GE, Chutorian AM. Opsoclonus and occult neuroblastoma. *N Engl J Med* 1968;279:475-7.
28. Stevens MC. Myoclonic encephalopathy of infants: 'the dancing eyes syndrome'. *J R Soc Med.* 1983 Jun; 76(6): 450–451.
29. Dalmau J, Furneaux HM, Cordon-Cardo C, Posner JB. The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Am J Pathol.* 1992 Oct;141(4):881-6.
30. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, Clinical, and Immunologic Features of 389 Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A Cross-sectional Study. *Front Neurol.* 2017 Sep 11;8:468.

31. Brunklaus A. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Dis Child*. 2012 May;97(5):461-3.
32. Gambini C. Neuroblastic tumors associated with opsoclonus-myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases. *Virchows Arch*. 2003 Jun;442(6):555-62.
33. De Grandis E, et al. Long-term follow-up of neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Neuropediatrics*. 2009 Jun;40(3):103-11.
34. Matthay KK, 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 Lett*. 2005 Oct 18;228(1-2):275-82.
35. Schubert G. et al. How Reliable are Urine Catecholamines in the Workup of Neuroblastoma Associated with Opsoclonus Myoclonus Ataxia? *Ann Pediatr Child Health* 5(4): 1135.
36. Smith SJ, et al. Urine catecholamine levels as diagnostic markers for neuroblastoma in a defined population: implications for ophthalmic practice. *Eye (Lond)*. 2010 Dec;24(12):1792-6.
37. Ertle F, et al. Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):683-7.
38. Pranzatelli MR, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Sep;28(9):585-93.
39. Pranzatelli MR, Tate ED. Dexamethasone, Intravenous Immunoglobulin, and Rituximab Combination Immunotherapy for Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017 Aug;73:48-56.
40. Pranzatelli MR, et al. Screening for autoantibodies in children with opsoclonus-myoclonus-ataxia. *Pediatr Neurol*. 2002 Nov;27(5):384-7.
41. Hasegawa S, et al. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev*. 2015 Aug;37(7):656-60.
42. Tate ED, et al. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005 Jan-Feb;22(1):8-19.
43. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Neuroblastoma Treatment PDQ®: Health Professional Version. National Cancer Institute (US); 2002–2017 Jan 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389190>.
44. Antunes NL, et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Jul-Aug;22(4):315-20.
45. Raffaghello L, et al. Immunological mechanisms in opsoclonus-myoclonus associated neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 May;13(3):219-23. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.04.012. Epub 2008 Jun 20.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

Factores inmunológicos relacionados al síndrome de opsoclonus mioclonus (SOM) en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.			
Fecha __/__/__(dd/mm/aaa a)	Registro:		N° paciente
A. Paciente			
Nombre: _____ _____	Fecha de nacimiento: __/__/____	Edad: __/____ _ (a/m)	
Sexo: __ (1=M, 2= F)	Fecha al dx: __/__/____ Edad al dx: __/____ (a/m)	Dx de base: _____ _____	
Sitio primario: _____ _____ _____	SD PARANEOPLÁSICO: _____ _____		
SOM: _____ (1:O, 2:M, 3: A) Severidad: _____	EF al dx: _____ _____ _____		
Evolución: _____ (1. Resolución OMS, 2: Recaída, 4: Muerte)		Secuelas: _____ (1:No, 2:Si)	
CX: _____ (1:No, 2:Si) Fecha: __/__/____	QTnady: _____ (1:No, 2:Si) Fase:	Fecha de QT __/__/____ _____	
Catecolaminas en orina: _____ (1:No, 2:Si) Resultado:	MIBG: _____ (1:No, 2:Si) Resultado:		
Histología: _____			
Estadio INSS: _____			
QTady: _____ (1:No, 2:Si) Fase:			
Segunda línea de tx:			

Anexo 2. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO AUTORIZACION DE LOS PADRES

Estudio: Factores inmunológicos relacionados al síndrome de opsoclonus mioclonus (SOM) en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Investigador: Q.C. Israel Parra Ortega, Dra. Gabriela Hernández Pliego,
Dra. Dolores Catalina Cortés Flores

Dirección: Hospital Infantil de México Federico Gómez
Doctor Márquez 162, Colonia Doctores.
Cuauhtémoc Ciudad de México C.P. 06720

Teléfono: 52289917

Introducción:

Factores inmunológicos relacionados al síndrome de opsoclonus mioclonus (SOM) en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El síndrome Opsoclonus-mioclonus (SOM) se considera un síndrome paraneoplásico neurológico (SNP) el cual se asocia a alteraciones oculares, motoras, de comportamiento, del sueño y del lenguaje. En la infancia se ha descrito que el 50% de estos pacientes tienen un neuroblastoma (NB) asociado, además de que debido el NB puede presentar regresión, se sospecha que podría presentarse en mayor frecuencia.

Los SNP son un trastorno neurológico asociado con cáncer, el cual no es causado por células tumorales que invaden el sistema nervioso, sin causa iatrogénica, metabólica, infecciosa o deficiencia de vitaminas del síndrome neurológico. Se han detectado diferentes autoanticuerpos relacionados con estos síndromes, siendo los anticuerpos anti-Hu, los más relacionados con el SOM en pacientes pediátricos con NB.

Los anticuerpos anti-Hu son una inmunoglobulina G policlonal que identifica una nucleoproteína neuronal en el rango de 37-kDa, que interactúa en el núcleo de las neuronas. Fueron descritos en 1985 por Graus y colaboradores, se propusieron como parte del mecanismo autoinmune identificado en el SOM con NB, sin embargo no se ha logrado encontrar un anticuerpo antineuronal de manera consistente.

Objetivos de la Investigación:

Conocer la presencia de anticuerpos anti-Hu y neuroblastoma en pacientes pediátricos con y sin síndrome de opsoclonus mioclonus.

Procedimiento

Este proyecto de investigación se realizará en los pacientes con neuroblastoma. Si usted como padre, tutor o cuidador, autoriza que su Hijo(a) participe, se le realizara lo siguiente:

De manera simultánea a la toma de muestras para el seguimiento de los pacientes, se le tomará 1.0 mL de sangre periférica del brazo, de la misma manera en la cual se realiza la toma de muestra de los estudios de seguimiento, por ejemplo una toma de muestra para una biometría hemática.

¿Qué molestias puede presentar el paciente?

Debido a que las muestras se tomaran a través de una vena periférica, podría causar dolor, sangrado leve y equimosis (moretón).

¿Qué beneficios pueden esperarse?

Los beneficios de este estudio no serán directamente para su niño(a) y no recibirá un pago por la participación de su hijo(a) en este estudio. Si bien los beneficios directos para su hijo(a) pudieran no existir, los resultados del presente estudio ayudarán a ampliar el conocimiento sobre la actividad del sistema inmune, en específico sobre los autoanticuerpos en sangre periférica de los pacientes con neuroblastoma.

Participación del paciente en el estudio

La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Usted está en completa libertad de retirar a su hijo(a) de esta investigación en el momento que lo desee. Si usted decide que su hijo(a) no participe en este estudio, o en caso de haber aceptado y cambia posteriormente de opinión y desea retirarlo estando ya dentro del estudio, esto no afectará su seguimiento y no se le negará la atención necesaria para su tratamiento en este Hospital.

Privacidad y confidencialidad

La información de su hijo(a) que este fuera de su expediente y que pueda ser utilizada para identificarlo(a) (por ejemplo: nombre, dirección etc.) será guardada de manera confidencial. La información de su hijo(a) será codificada en código alfanumérico. Los resultados que se obtengan del estudio podrán ser publicados manteniendo siempre la confidencialidad del su hijo(a) a través de los códigos que lo(a) identifiquen y solo los investigadores tendrán acceso a ellos.

¿Qué pasa si se presentan complicaciones?

En caso de que se presenten complicaciones secundarias a lo toma de muestras de sangre será atendido de acuerdo de forma oportuna, sin embargo como se mencionó previamente el riesgo debe ser mínimo.

Como Resuelvo mis Dudas

Los investigadores de este proyecto le explicarán de forma detallada toda la participación de su hijo(a) en este estudio. Si usted tiene dudas puede preguntarlas con confianza y los investigadores se la explicarán las veces que sean necesarias. Si durante la participación de su hijo(a) en el estudio le surge alguna duda, puede contactar a las siguientes personas:

Q.C. Israel Parra Ortega, Departamento de Laboratorio Clínico (segundo piso del edificio Federico Gómez), Teléfono 52289917 Ext: 9108

Dra. Gabriela Hernández Pliego, Médico Adscrito del Servicio de Hemato-Oncología. Teléfono 52289917

Dra. Dolores Catalina Cortés Flores, Residente de Oncología. Teléfono 52289917

Declaración de consentimiento informado

Yo _____ declaro que se me ha explicado en qué consiste este estudio, además he leído y comprendido la información de este documento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis dudas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y he entiendo que los resultados obtenidos en este estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hijo(a) participe en este estudio de investigación. Se me dará una copia fechada y firmada de esta carta de consentimiento informado.

Nombre de la madre o tutor: _____ Firma _____

Fecha: _____

Nombre del padre o tutor: _____ Firma _____

Fecha: _____

Nombre del niño(a): _____

1. Testigo: _____ Firma _____

Fecha: _____ Dirección _____

Relación con el paciente _____

2. Testigo: _____ Firma _____

Fecha: _____ Dirección _____

Relación con el paciente _____

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Considero que comprendió la información descrita en este documento y que libremente da su consentimiento para que su hijo(a) participe en este estudio. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación en seres humanos y me apegó a ella.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado: _____

Firma _____ Fecha _____ Teléfono: _____

Dirección: _____