



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**SINDROME DE OPSOCLONUS MIOCLONUS EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DURANTE  
EL PERIODO 1998-2018.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DR. Alfredo Pérez Muñoz**

**TUTOR DE TESIS:**

**Dra. Selma Cecilia Scheffler Mendoza**

**ASESORES METODOLÓGICOS**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**

**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



**CIUDAD DE MÉXICO,**

**2018**

---

---



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.

## **INDICE**

- 1. ANTECEDENTES**
- 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- 3. JUSTIFICACIÓN.**
- 4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS**
- 5. MATERIAL Y MÉTODOS**
- 6. RESULTADOS**
- 7. DISCUSIÓN**
- 8. CONCLUSIONES**
- 9. BIBLIOGRAFÍA**

## **1.- ANTECEDENTES:**

### **INTRODUCCIÓN**

El Síndrome opsoclonus mioclonus (OPM), también conocido como opsoclonus–mioclonus- ataxia, encefalopatía mioclonica, con el epónimo Kinsbourne, síndrome de ojos y pies danzantes u opsopolimioclónico es una condición de inicio agudo de mioclonías (temblor de extremidades no epiléptico), opsoclonus (movimientos conjugados, súbitos, rápidos y multidireccionales de los ojos) y ataxia (desbalance, incoordinación), se considera un síndrome raro y es frecuentemente relacionado con la presencia de neuroblastoma, suele evolucionar a la cronicidad. En 1959 Kaplan y col describen un tipo de ataxia asociada con temblores oculares, posteriormente Kinsbourne en 1962 enmarca el cuadro en una triada caracterizada por opsoclonus, mioclonus y ataxia cerebolosa.

El síndrome usualmente se presenta en la edad pediátrica, desencadenada por una reacción autoinmune mediada principalmente por anticuerpos. Se sugiere una predisposición genética, 15.8% de los familiares de pacientes con OPM tienen un desorden autoinmune (AR, LUPUS, DM 1), aún sin genes específicos identificados <sup>8</sup>.

Es una enfermedad universal, se han descrito algunos casos en México. En 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<sup>11</sup>. Se desconoce la frecuencia y prevalencia en México <sup>12</sup>. En el Reino Unido se reporta una incidencia de 1 en 5 millones de la población total por año<sup>1</sup>. Respecto al rango de edad más afectado se ubica entre los 6 meses a 3 años de edad con un pico de incidencia al año 6 meses de edad. Se describe que no hay predilección racial ni étnica, la mayoría de los casos se presentan en los alrededores de ciudades y suburbios en el 80% de una cohorte realizada en los EUA<sup>9</sup>.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Se describe como el conjunto de características clínicas que tiene en su haber: marcada irritabilidad, trastornos del sueño y opsoclonus intermitente que se

caracteriza de movimientos conjugados, súbitos, rápidos y multidireccionales, asociado a tumor, proceso infeccioso, vacunas, autoinmune o idiopático.

Los pacientes pueden presentar pródromos, con una incidencia de presentación con irritabilidad de 60%, fiebre un 22%, datos sugestivos de cuadro respiratorio inespecífico como tos 31%, infección ótica un 20%, proceso gastrointestinal, vómito 26%, diarrea 14%; sin pródromos 40%<sup>9</sup>.

El opsoclonus es descrito como un movimiento ocular involuntario, arrítmico, caótico, multidireccional. Típicamente se incrementa en el paciente despierto; se acompaña de parpadeo rápido y se exacerba con la exposición a la luz intensa, persiste en la oscuridad y durante el sueño. En una serie de casos se estudiaron 7 pacientes con OPM, de los cuales ninguno exhibió una lesión estructural, infección o enfermedad metabólica tóxica para causar opsoclonus<sup>2,11</sup>.

El mioclonus o ataxia se caracteriza por ser 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<sup>11</sup>.

En la serie reportada por los médicos Thaís Armangué, Eugenia Martínez y colaboradores, el vértigo agudo, vómito, inestabilidad en la marcha fueron los síntomas más comunes, independientemente de si el OPM es idiopático o asociado a tumor. En los pacientes con tumor relacionado se presentó más encefalopatía y parálisis de algún nervio craneal<sup>3</sup>.

Debido a las diversas causas asociadas al origen del OPM aún hay otras características clínicas que pueden estar acompañando al síndrome sin estar explícitas dentro de las consideraciones signológicas o sintomáticas diagnósticas clásicas, como la disfagia que es rara dentro del cuadro sindromático, desordenes en el lenguaje y comunicación<sup>4, 5,9</sup>, o en otros casos donde se asocian trastornos cognitivos y conductuales catalogados dentro de un espectro autista<sup>5</sup>. En una serie de casos el vértigo, las náuseas y vómitos fueron características prominentes y en 3 de 7 pacientes presentaron pleocitosis en LCR; Son datos que

extraordinariamente se asocian sin ser específicos de alguna enfermedad de base que pueda causar el OPM.

#### GRAVEDAD DEL OPM

*Los Dr. Wendy Mitchell y Michael Pike<sup>4</sup> proponen un método para clasificar la gravedad clínica del OPM con base a un cuestionario que se conforma de 5 características a calificar: postura basada en el equilibrio del paciente, repercusiones en su marcha considerando si requiere de algún apoyo, función del brazo y mano para desempeñar actividades así como la presencia de temblor, presencia y frecuencia del opsoclonus, así como características del comportamiento. Con un puntaje que va desde 0 hasta 15 puntos.*

Escala de gravedad en OPM desarrollado por *los doctores Wendy Mitchell y Michael Pike*

Postura	Marcha	Función de brazo y mano	Opsoclonus	Comportamiento
0 Equilibrio de pie y sentado normal para la edad	0 <i>Camina normal para La edad</i>	0 Normal	0 Sin opsoclonus	0 Normal
1 Levemente inestable para la edad, ligeramente de base amplia	1 Marcha de base amplia para la edad, pero capaz de caminar de forma independiente.	1 Temblor o sacudidas leves sin deterioro funcional	1 Raro, o solo producido al cambio de fijación	1 Aumento leve de la irritabilidad, con dificultad para conciliar el sueño, pero fácil de resolver
2 Incapaz de pararse sin apoyo, pero puede sentarse sin apoyo	2 Camina siempre o predominantemente con el apoyo de una persona o equipo.	2 Función motriz fina dañada, menos preciso al alimentarse, vestirse, etc.	2 Frecuente, interfiere en la fijación y rastreo.	2 Irritabilidad y trastornos del sueño que interfieren sustancialmente con la vida infantil y familiar
3 Incapaz de sentarse sin usar las manos para apuntalar u otro tipo de soporte	3 No puede caminar incluso con el apoyo de una persona o equipo	3 Gran dificultad para llevar a cabo tareas para la edad	3 Persistente, interfiere continuamente con la fijación y rastreo	3 Angustia severa persistente

*Dr. Wendy Mitchell y Michael Pike, tomado de "Opsoclonus myoclonus syndrome severity scale developed by Drs. Wendy Mitchell and Michael Pike following the Advances in Neuroblastoma Research (ANR) Meeting in Genoa, 2004".*

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil debido a su rareza y poca familiaridad clínica con el mismo. Se considera que otra razón para no diagnosticarlo es que su aparición puede ser intermitente, fugaz, auto resolutiva, con o sin una clara asociación a una condición patológica previa. Por lo que tiene gran variabilidad en su historia natural de presentación y duración. Sospechamos que la razón de que se pueda presentar

en este espectro de consideraciones es que posiblemente sea debido a la variabilidad inmunogénica del individuo, así como el fenotipo clínico<sup>1</sup>.

En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido, un 20% de los pacientes con OPM presentan clínica atípica con una marcada asimetría de ataxia o inicio retrasado de opsoclonus. Por lo que se propone que existan 3 de 4 criterios para diagnóstico<sup>1,8</sup>:

1. Opsoclonus ocular
2. Neuroblastoma
3. Mioclonía o ataxia
4. Cambio del comportamiento habitual y/o trastornos del sueño con marcada irritabilidad.

En las publicaciones realizadas de manera internacional se considera al neuroblastoma como una asociación clásica dentro del OPM por lo que se le incluye como un criterio diagnóstico, 50% de los pacientes que padecen del OPM tienen en su contexto clínico un curso relacionado a un tumor, de estos el 73% corresponde a un neuroblastoma. Respecto al estadio se ha publicado que un 93% se encuentran en estadio I y II, un 7% en estadio III y IV; con predominio de localización a nivel abdominal el 63% de los casos, con localización torácica paraespinal un 28% y pélvico/cervical 8%<sup>9</sup>.

Sin embargo la presencia de dos de los criterios descritos sin un neuroblastoma no excluye la posibilidad diagnóstica, por lo que debería de considerarse la presencia o ausencia de un tumor inespecífico, siendo aconsejable la realización de un estudio de imagen como la tomografía computada o la imagen de resonancia magnética dentro del abordaje en caso de que la historia clínica así lo sugiera. Deberá de incluirse dentro del interrogatorio el antecedente de algún proceso infeccioso ya sea en contexto parainfeccioso o post-infeccioso, se han descrito una variedad de agentes asociados al OPM, entre ellos: el VIH, hepatitis B, tuberculosis, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella* entérica, rotavirus, citomegalovirus, virus herpes 6, hepatitis C, parotiditis e, Coxsackie, enterovirus,

varicela zoster, virus de Epstein Barr; así como el antecedente de alguna vacunación<sup>3, 8, 11</sup>.

Aun no existe un biomarcador diagnóstico, aunque es frecuente encontrar expansión de linfocitos B y bandas oligoclonales positivos 93% y 58% respectivamente en LCR. El factor activador de la célula B (BAFF) es una proteína involucrada en la supervivencia del LB y se ha descrito el BAFF elevado en LCR, sugiriendo que es producido de manera intratecal, habiendo una correlación positiva entre los niveles de BAFF en LCR y anticuerpos anti-cerebelares, e indirectamente proporcional en pacientes con tratamiento. Por lo que sirven como orientadores diagnósticos mejor que la detección de anticuerpos comerciales<sup>8,9</sup>

Hay informes de pacientes con OPM sin tumor con posterior presentación de neuroblastoma, aún no se esclarece si el tratamiento con inmunosupresores puedan facilitar el crecimiento tumoral previamente no identificado. Sin embargo la presencia o ausencia de la causa desencadenante en un paciente con OPM no modifica la indicación de un tratamiento con inmunoterapia<sup>1</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

En su fisiopatología se le considera una afección inmunológica, por reacción cruzada, se ha vuelto clásica la asociación a un componente del neuroblastoma, sin embargo también se ha documentado la aparición ante una reacción cruzada de origen postinfeccioso; además de enfermedades autoinmunes como la encefalitis autoinmune con anticuerpos contra el receptor N-Metil-D-aspartato (NMDAr), esclerosis múltiple<sup>12</sup>.

En caso de tumoración se considera la posibilidad de que este mismo exprese factores de reclutamiento como el factor activador de células B (BAFF y APRIL), iniciar una respuesta humoral con posible mimetismo molecular contra astrocitos. Así como aumento en la síntesis de quimiocinas CXCL10 y CXCR3, que reclutan monocitos y linfocitos<sup>11</sup>.

Las autopsias han mostrado poca degradación neuronal o poco infiltrado linfocitario extenso, lo que apoya una expresión de la respuesta más humoral que

celular<sup>3</sup>. La expresión clínica se debe a la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, es frecuente encontrar expansión de linfocitos B y bandas oligoclonales en LCR<sup>11</sup>.

Datos inmunológicos han identificado una variedad de autoanticuerpos a varios antígenos. Se han documentado anticuerpos contra hormona adrencorticotropa, antiproteínas de neurofilamentos, contra epitopes Hu (ANNA.1), Ri (ANNA-2), Yo, Tr, dexcarbosilasa del ácido glutámico o ampifisina; 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<sup>7,11</sup>. A la fecha no hay un marcador inmunológico diagnóstico específico<sup>6,7</sup>.

En un estudio se documenta la presencia de anticuerpos contra el receptor de glicina en la superficie dendrítica en un 11% de la población estudiada en pacientes con OPM secundario a cáncer de pulmón. Otros anticuerpos en menor medida identificados fueron anti NMDAr (teratoma en ovario), GABA<sup>3</sup>.

En una serie de 3 casos realizado por Joanna C y col. los pacientes tuvieron anticuerpos anti células de Purkinje, concluyen que los hallazgos inmunológicos son consistentes con la hipótesis de que el OPM es resultado de anticuerpos directo contra fibras de Purkinje<sup>2</sup>, los anticuerpos bloquean la fibra paralela-célula de Purkinje post-sináptica permitiendo que la actividad oscilante espontánea generada en las olivas inferiores pase a los núcleos oculomotores a través del flocculus.

Una teoría sobre la patogénesis del opsoclonus asume que las neuronas omnipotentes en la línea media de la protuberancia son dañadas, estas células fisiológicamente inhiben estímulos e impiden sacudidas indeseadas, al dañarse provocan sacadas indeseadas. Otra teoría asume que el daño a las células de Purkinje en el dorsal vermis conduce a la desinhibición del núcleo fastigial que a su vez desencadena sacadas indeseadas<sup>2</sup>.

Hay daño al cerebelo, por resonancia magnética se observa una conexión anormal entre cerebelo con la corteza visual y motora en pacientes con OPM. Los

pacientes muestran una reducida conectividad entre la corteza motora y el cerebelo, así como un incremento en la conectividad funcional entre cerebelo y corteza visual. No se ha evaluado formalmente la agudeza visual en pacientes con OPM. Del cerebelo el área más afectada es la región medial del vermis<sup>5</sup>.

Un estudio demuestra los siguientes inmunofenotipos: CD21p de células dendríticas foliculares (FDCs), numerosos linfocitos CD20p B en el centro germinal, y un número limitado de linfocitos T CD3p perifoliculares<sup>6</sup>.

## ABORDAJE EN EL PACIENTE CON OPM

Como ya se ha referido, hay una clara relación entre el OPM y los tumores, respecto al neuroblastoma, los pacientes que padecen de esta entidad oncológica se reportó en una serie de casos la incidencia de OPM en un 2-3%<sup>1</sup> y 50% en una revisión donde solo el 21% elevan catecolaminas en orina<sup>8</sup>.

En el caso de OPM en un paciente previamente sano se debe realizar la búsqueda intencionada del factor causante, iniciando con una adecuada historia clínica. Por lo documentado se debe abordar la búsqueda dirigida de algún tumor, de estos por frecuencia de presentación se debe incluir un análisis de metabolitos de catecolaminas en orina y escintigrafía de yodo radiomarcada (MIBG) sospechando de neuroblastoma, apoyado por edad del paciente y orden de frecuencia<sup>1</sup>, el abordaje debe incluir imagen de resonancia magnética de tórax y abdomen.

En una serie de casos se analizaron 114 pacientes adultos con OPM, los pacientes padecían cáncer de pulmón, cáncer de mama, variante de teratoma<sup>3</sup>. Por lo que la búsqueda debe ser dirigida a un tumor inespecífico, mucho depende de la edad al momento de la presentación, factores de riesgo dentro del contexto epidemiológico para padecer algún cáncer así como antecedentes heredofamiliares.

## TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento los esteroides y la hormona adrenocorticotropica (ACTH) son descritos como estándar de oro en el tratamiento de OPM. Usando prednisona como dosis inicial a 2 mg por kilogramo día, o pulsos orales o intravenosos a 20 mg por superficie corporal día de dexametasona por 3 días cada mes, otra opción es el uso de ACTH a 75 UI por dosis cada 12 horas. Hay reportes donde la duración del tratamiento puede durar de 1.5 a 2 años, en algunos casos hasta 8 años.

También suelen usarse otros fármacos inmunosupresores, como ciclofosfamida, azatioprina y mofetil micofenolato; además de anticuerpos monoclonales y gammaglobulina endovenosa<sup>11</sup>. Con reportes de buen resultado al añadir inmunoglobulina mensual aunada al tratamiento con ACTH<sup>8</sup>. Otros tratamientos no convencionales son el rituximab y ciclosporina<sup>1</sup>.

En el INP se ha documentó en un caso de OPM tras el análisis del LCR la expansión de leucocitos CD20 positivo, de modo que se implementó el uso de rituximab y gammaglobulina obteniendo buenos resultados<sup>11</sup>; en una presentación de 3 casos documentados por los médicos Armangué T, Sabater L, y cols. de pacientes pediátricos que fueron resistentes al tratamiento con esteroide, ACTH e IV inmunoglobulina se observó adecuada respuesta ante el uso con Rituximab<sup>4</sup>.

El costo de ACTH limita su administración en México, por lo que se emplea dexametasona o prednisona, de no mejorar se emplea: ácido micofenólico, azatioprina, cilcofosfamida o metotrexate<sup>11</sup>.

El recambio plasmático ha sido efectivo como tratamiento en enfermedades mediadas por anticuerpos como en Guillain Barre, miastenia gravis. Se ha reportado en la literatura un caso donde remite de manera completa la clínica del OPM <sup>10</sup>.

## PRONÓSTICO

Respecto al pronóstico se ha descrito que existen mejores resultados ante el diagnóstico temprano y el inicio oportuno con la terapéutica inmunosupresora. 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<sup>11</sup>.

Hay una mejor respuesta al tratamiento pacientes con OPM idiopática que en aquellos con paraneoplasia<sup>3</sup>.

No hay una clara correlación entre la presentación clínica y la temporalidad de una causa subyacente. Algunos pacientes tienen recuperación espontánea del OPM sin tratamiento en un 13%, de ellos con serología positiva de infección reciente por virus Coxsackie y rotavirus respectivamente<sup>8</sup>.

Los pacientes que presentan OPM asociado a tumor tienden a tener buen pronóstico al tener bajo grado de histología como el galgioneuroblastoma e infiltración linfática.

En un estudio Holandés en un seguimiento de 8 pacientes en un lapso de 11.6 años demostraron tener un IQ entre 50 y 60. 75% tienen recaídas: 2 a 4 veces<sup>8</sup>.

En un estudio retrospectivo en Italia de 15 pacientes con OPM con un seguimiento de 7.4 años 75% tenían hallazgos de anomalía neurológica: anomalías en los movimientos oculares, disartria, ataxia, mioclonía, con IQ medio de 78. Todos con una alteración neuropsicológica: lenguaje, atención, memoria, memoria de trabajo.

En una publicación estadounidense todos los pacientes tratados el OPM resuelven en un lapso de 2 semanas: 4 pacientes después de la inmunosupresión, 1 paciente tras resección tumoral, 1 paciente de manera espontánea<sup>2</sup>.

En el INP tenemos reporte de un caso con OPM, tratado mediante metilprednisolona a dosis de 2mg/kg/día por un año, recuperando hitos del desarrollo: en un mes sedestación recuperada, a los 18 meses deambulación asistida y cese de OPM. Presentó recaídas relacionadas a infecciones banales por lo que se inicia metotrexate a dosis de 2.5 mg/semana; cursando actualmente con retraso leve del lenguaje en tratamiento con terapias<sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La ataxia cerebelar fue el error diagnóstico más común, entre otros diagnósticos diferenciales se encuentra el Guillain Barre, epilepsia, encefalitis<sup>8,9, 11</sup>.

## 2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Opsoclonus Mioclonus es una enfermedad de tipo Neuroinmunológica, que ha sido descrita en población pediátrica con una diversidad de síntomas así como causas subyacentes, usualmente de poca frecuencia a nivel mundial, haciendo que el diagnóstico se realice de manera tardía, modificando así el pronóstico en el paciente; en el Instituto Nacional de Pediatría se atienden casos referidos para su diagnóstico y tratamiento, siendo un centro de referencia a nivel nacional tiene en su haber pacientes con dicha condición clínica. Hay limitada información en la literatura médica respecto a esta patología, consideramos relevante describir en nuestro medio la enfermedad.

## 3.- JUSTIFICACIÓN

El tener un mayor conocimiento de las características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos con OPM, para fomentar un diagnóstico oportuno, lograr un mejor entendimiento del padecimiento en las áreas clínicas y epidemiológicas dentro del contexto de la población mexicana.

Dar a conocer estos hallazgos, ayudará a generar nuevas líneas de investigación, como estudios prospectivos de tratamiento con la posibilidad de plantear directrices que mejoren el diagnóstico, esquemas terapéuticos, generar herramientas para valorar la funcionalidad y así mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

## **4.- OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con Síndrome Opsoclonus Mioclonus atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 1998-2018.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Describir la etiología del OPM
- 2) Describir la presentación clínica.
- 3) Describir los tratamientos empleados en OPM
- 4) Describir el pronóstico de los pacientes atendidos en el INP
- 5) Describir la relación entre la terapéutica empleada y el pronóstico en la población estudiada.

## **5.- MATERIALES Y MÉTODOS**

A) DISEÑO: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

B) UNIVERSO DE ESTUDIO:

Expedientes de los pacientes con el diagnóstico de OPM en un periodo de tiempo del enero de 1998 a abril de 2018.

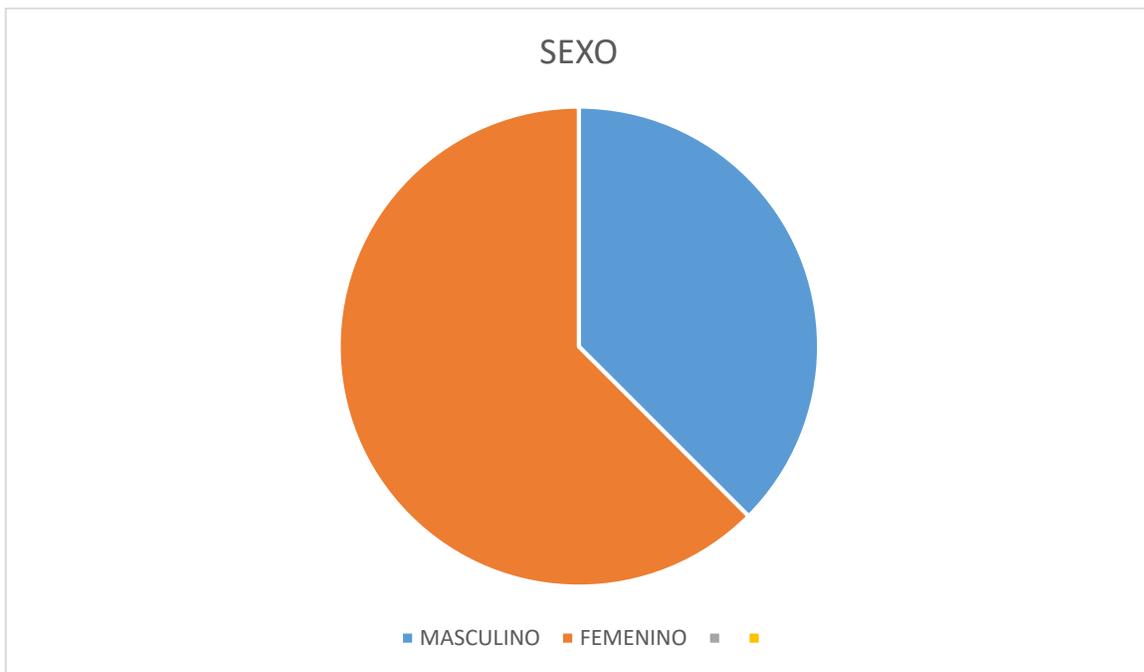
C) ANÁLISIS DE DATOS:

Se realizó una base de datos en Excel, misma que se exportó al paquete estadístico SPSS V.21 con el cual se conformó un análisis descriptivo, donde se reportaron medidas de tendencia central, donde dependiendo del tipo de variables se reportó en porcentajes o en rangos.

## 6.- RESULTADOS

De los pacientes con el diagnóstico de OPM en un periodo de tiempo del enero de 1998 a abril de 2018 se obtuvo un total de 16 pacientes, de los cuales 6 fueron hombres representando el 37.5%, 10 fueron mujeres representando el 62.5% como se muestra en la **gráfica 1**.

**GRAFICA 1 Sexo**



Respecto a las edades de nuestra población, el rango de edad de nuestros pacientes osciló entre los 3 y 81 meses de edad, cabe resaltar que el promedio en edad fue de 20.38 meses con una desviación estándar de 18.45 meses.

La procedencia de los pacientes en este estudio se ve reflejada en la **tabla 1**. La mayoría de los pacientes se ubicaron en la Ciudad de México siendo de ellos 9 pacientes representando el 56.4%, de estos 12.5% en la delegación de Tlalpan, 12.5% en Xochimilco, 6.3% en Milpa Alta, 6.3% en Coyoacán, 6.3% en la delegación Benito Juárez y 12.5% en la delegación Magdalena Contreras. El Estado de México es el segundo estado en frecuencia en albergar a pacientes de nuestra población

con el diagnóstico de OPM, siendo un 18.9% originarios de esta entidad, de ellos 6.3% en Nezahualcoyolt, 6.3% en Teoloyucan, 6.3% en Axapusco. El tercer estdo en orden de frecuencia es Veracruz con 12.6% de los pacientes, de ellos 6.3% originario de Pozarica de Hidalgo y 6.3% de Tihuatlan. Finalmente el estdo de Puebla con 6.3% en el municipio de Tlacotepec de Benito y el estado de Guerrero con 6.3% en el municipio de Zirandaro.

**TABLA 1. Lugar de procedencia**

	Frecuencia	Porcentaje
Ciudad de México- Tlalpan	2	12.5
Ciudad de México- Xochimilco	2	12.5
Ciudad de México- Milpa alta	1	6.3
Ciudad de México- Coyoacán	1	6.3
Ciudad de México- Magdalena contreras	2	12.5
Ciudad de México- Benito Juárez	1	6.3
Puebla- Tlacotepec de Benito	1	6.3
Veracruz- Tihuatlan	1	6.3
Veracruz- Pozarica de Hidalgo	1	6.3
Guerrero- Zirandaro	1	6.3
Estado de México- Nezahualcoyotl	1	6.3
Estado de México- Teoloyucan	1	6.3
Estado de México- Axapusco	1	6.3
Total	16	100.0

De la población estudiada 81.3% se clasificaron como pacientes previamente sanos, un paciente tuvo antecedente de displasia congénita de cadera, otro paciente con antecedente de hipertrofia pilórica neonatal y un paciente con broncoespasmo.

En los antecedentes heredofamiliares detectamos que de los 16 pacientes: 68.8% de los pacientes con diagnóstico de OPM cuentan con antecedente familiar

de diabetes Mellitus. Un 31.3% de los pacientes cuentan con algún antecedente de neuropatía en la familia. De igual manera con un 31.3% de los pacientes cuentan con algún antecedente de cáncer en la familia. En un 25% se tiene antecedente de hipertensión arterial sistémica sin haber especificado la causa. Un 6.3% con hepatopatía no especificada. Así como un 6.3% con antecedente de dislipidemia en la familia. Sólo un 6.3% de anemia hemolítica como antecedente heredofamiliar.

El tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la sospecha diagnóstica fue variable, el tiempo mínimo del inicio de los síntomas fue de 7 días, el tiempo máximo fue de 15 meses. Con un promedio para el tiempo de sospecha diagnóstica de 3.94 meses.

El tiempo de seguimiento de nuestros pacientes tiene un tiempo mínimo de un mes y un tiempo máximo de 75 meses desde la sospecha diagnóstica, con un promedio de 37.81 meses.

La triada clásica en el OPM se caracteriza por la presencia de opsoclonus, mioclonus y ataxia, en la población estudiada no se observó en todos los pacientes, como se muestra en las **Tabla 2** que muestran lo siguiente:

En 1 paciente no presentó opsoclonus, en 2 pacientes no presentaron mioclonus y en 1 no se presentó ataxia a lo largo de la evolución clínica.

**TABLA 2. Criterios clínicos para el diagnóstico**

Síntoma	Frecuencia (%)
Opsoclonus	15 (93.8)
Mioclonus	14 (87.5)
Ataxia	15 (93)
Irritabilidad	14 (87.5)
Alteración del comportamiento	4 (25)
Sueño perturbado	6 (37)

De los signos y síntomas no clásicos que se encontraron en los pacientes con diagnóstico de OPM se observó en aparatos y sistemas que en lo neurológico 12.5%

de pacientes presentaron pobre succión, 93.8% presentaron alteración en el lenguaje, 43.8% tuvieron sialorrea, 6.3% presentó atragantamiento, 87.5% tuvo irritabilidad, 25% cursaron con comportamiento inhabitual, 37% tuvieron sueño perturbado, 25% presentaron convulsiones.

En lo respiratorio de la población total 31.3% presentaron tos, 25% presentaron infección ótica. En lo gastrointestinal 12.5% pacientes cursaron con ERGE, 18.8% presentaron vómito, y 12.5% llegaron a tener diarrea.

La distribución de la población según la etiología asociada al OPM en los pacientes se observó que 2 pacientes tuvieron una relación etiológica con una vacunación previa, 5 pacientes tuvieron relación con el antecedente de un proceso postinfeccioso, en 5 pacientes hubo relación con un proceso parainfeccioso, en 4 paciente existió relación con un tumor. En la **tabla 3** se observa la distribución por sexo en la población estudiada.

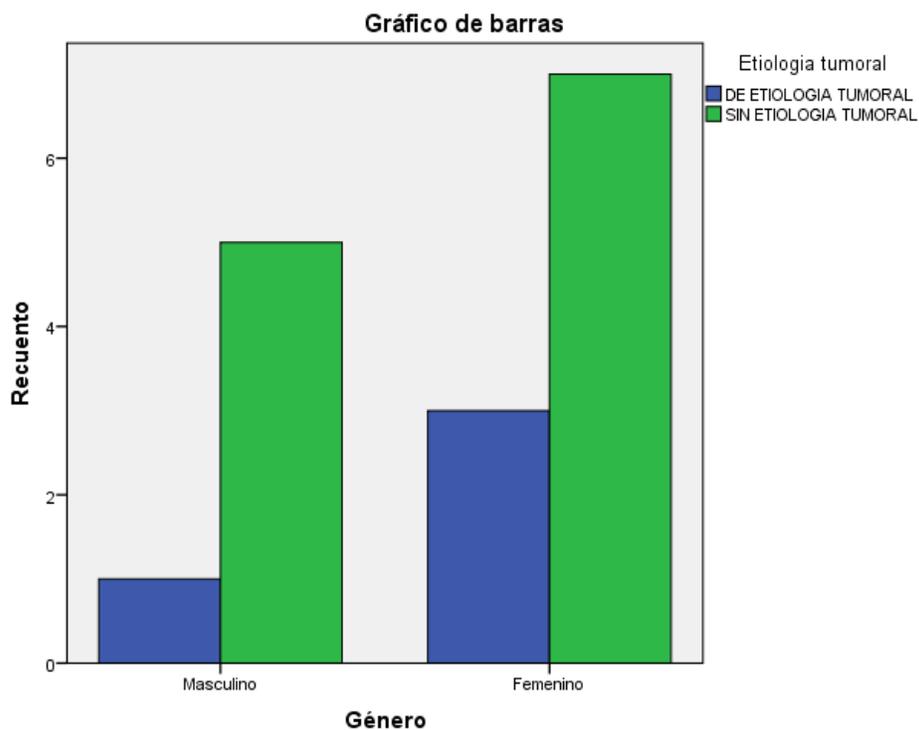
**TABLA 3. Distribución de la población según la etiología del OPM**

		Género	
		Masculino	Femenino
		Recuento	Recuento
Etiología idiopática	De causa idiopática	0	0
	Sin causa idiopática	6	10
Etiología vacunal	Etiología postvacunacional	1	1
	Sin etiología postvacunacional	5	9
Etiología de causa infecciosa	Sin etiología infecciosa	2	4
	De etiología postinfecciosa	1	4
	De etiología parainfecciosa	3	2
Etiología tumoral	DE ETIOLOGIA TUMORAL	1	3
	SIN ETIOLOGIA TUMORAL	5	7
	Total	6	10

Del total de pacientes con OPM 25% cursaron con etiología tumoral, de los cuales 1 es hombre (25% de la población de causa tumoral y 16.7% dentro de la población

masculina) y 3 son mujeres (75% de la población de causa tumoral y 30% dentro de la población femenina). **Tabla 4.**

			Etiología tumoral		Total
			DE ETIOLOGIA TUMORAL	SIN ETIOLOGIA TUMORAL	
Género	Masculino	Recuento	1	5	6
		% dentro de Género	16.7%	83.3%	100.0%
		% dentro de Etiología tumoral	25.0%	41.7%	37.5%
	Femenino	Recuento	3	7	10
		% dentro de Género	30.0%	70.0%	100.0%
		% dentro de Etiología tumoral	75.0%	58.3%	62.5%
Total	Recuento		4	12	16
	% dentro de Género		25.0%	75.0%	100.0%
	% dentro de Etiología tumoral		100.0%	100.0%	100.0%

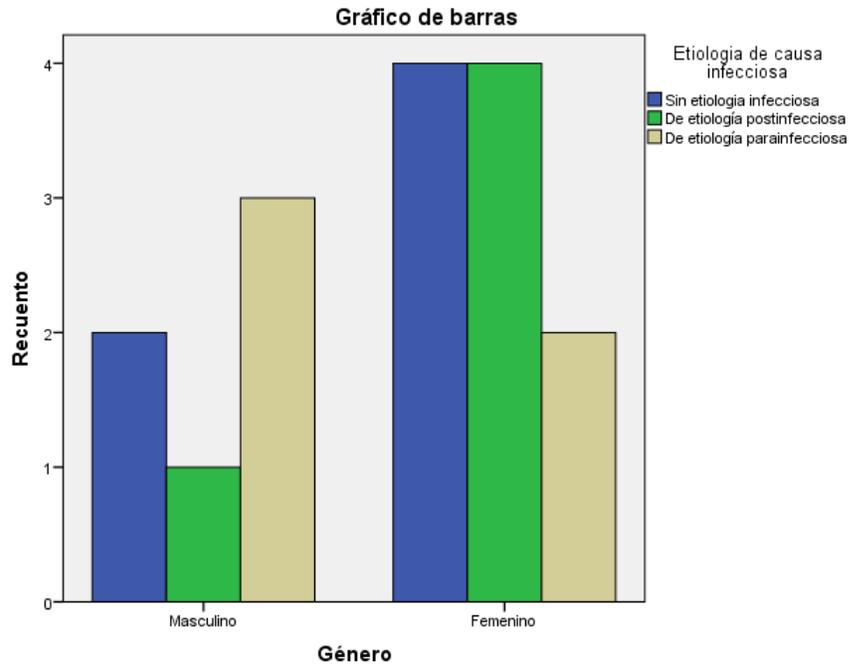


Contamos con 62.6% de los pacientes con OPM en relación a etiología infecciosa, de los cuales subclasificamos a los pacientes en pacientes con OPM de etiología postinfecciosa, de ellos con un total de 5 pacientes (31.3% de la población general), de los cuales 1 paciente fue hombre (20% de la población de causa infecciosa y 16.7% del total de la población masculina) y 4 mujeres (80% de la población de causa infecciosa y 40% del total de la población femenina). **Tabla 5.**

Respecto a los pacientes con OPM de etiología parainfecciosa contamos con un total de 5 pacientes (31.3% de la población general), de los cuales 3 fueron hombres (60% de la población de causa infecciosa y 50% del total de la población masculina) y 2 mujeres (40% de la población de causa infecciosa y 20% del total de la población femenina). **Tabla 5.**

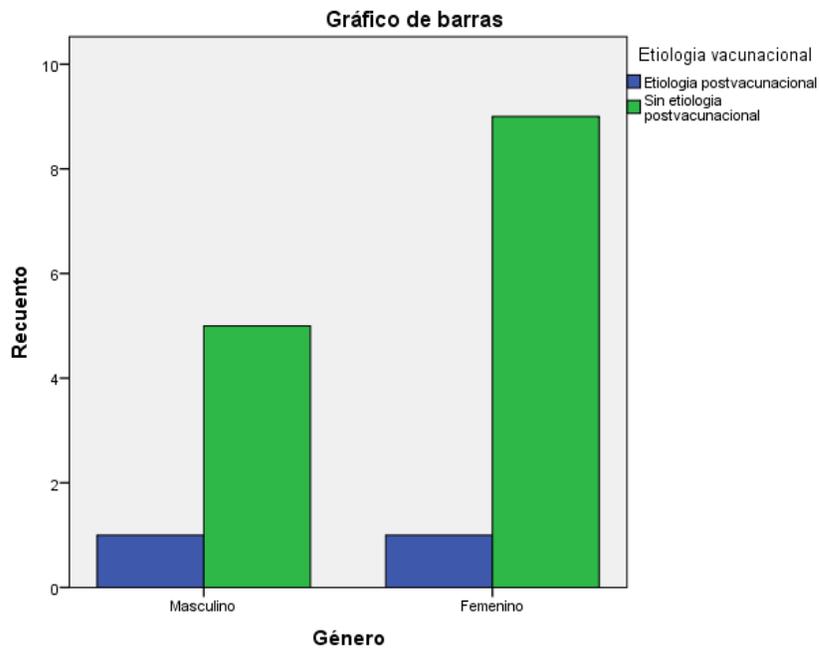
**TABLA 5. Tabla de contingencia Género - Etiología de causa infecciosa**

			Etiología de causa infecciosa			Total
			Sin etiología infecciosa	De etiología post infecciosa	De etiología parainfecciosa	
Género	Masculino	Recuento	2	1	3	6
		% dentro de Género	33.3%	16.7%	50.0%	100.0%
		% dentro de Etiologia de causa infecciosa	33.3%	20.0%	60.0%	37.5%
	Femenino	Recuento	4	4	2	10
		% dentro de Género	40.0%	40.0%	20.0%	100.0%
		% dentro de Etiologia de causa infecciosa	66.7%	80.0%	40.0%	62.5%
Total	Recuento	6	5	5	16	
	% dentro de Género	37.5%	31.3%	31.3%	100.0%	
	% dentro de Etiologia de causa infecciosa	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	



De los pacientes con OPM en relación a etiología vacunal encontramos que el 12.5% de la población total tienen esta relación desencadenante, de los cuales 1 paciente fue hombre (16.7% del total de la población masculina) y 1 mujer (10% de la población femenina). **Tabla 6.**

TABLA 6. Tabla de contingencia Género - Etiología vacunal					
			Etiología vacunal		Total
			Etiología post vacunal	Sin etiología post vacunal	
Género	Masculino	Recuento	1	5	6
		% dentro de Género	16.7%	83.3%	100.0%
		% dentro de Etiología vacunal	50.0%	35.7%	37.5%
	Femenino	Recuento	1	9	10
		% dentro de Género	10.0%	90.0%	100.0%
		% dentro de Etiología vacunal	50.0%	64.3%	62.5%
Total	Recuento		2	14	16
	% dentro de Género		12.5%	87.5%	100.0%
	% dentro de Etiología vacunal		100.0%	100.0%	100.0%



La **tabla 7** representa la frecuencia de los diagnósticos diferenciales en nuestra población. El diagnóstico inicial sospechado en la población durante su abordaje tras el inicio de datos clínicos se consideró al OPM de manera inicial en un 25%. Seguido del síndrome cerebeloso parainfeccioso en un 25%. La epilepsia fue considerada como diagnóstico presuntivo en un 12.5%, la ataxia post vacunacional en un 12.5%. El desequilibrio hidroelectrolítico se sospecha un 6.3% al igual que el síndrome extrapiramidal. No se emitió alguna sospecha diagnóstica inicial en un 12.5%.

**TABLA 7. Diagnóstico inicial sospechado**

	Frecuencia	Porcentaje
Epilepsia	2	12.5
OPM	4	25.0
Síndrome cerebeloso parainfeccioso	4	25.0
Desequilibrio hidroelectrolítico	1	6.3
Síndrome extrapiramidal	1	6.3
Ataxia postvacunacional	2	12.5
Sin sospecha diagnóstica emitida	2	12.5
Total	16	100.0

Respecto al abordaje diagnóstico, a todos los pacientes se les realizó punción lumbar, de los estudios paraclínicos llevados a cabo en LCR se encontró que en 1 paciente se presentó pleocitosis (6.3%), 1 presentó bandas oligoclonales (6.3%), 5 presentaron anticuerpos positivos (31.3%). En un paciente se buscó Factor activador de linfocito B con reporte negativo.

---

En cuanto a la realización de electroencefalograma, se llevaron a cabo 6 estudios, de ellos en ninguno se reporta actividad epileptiforme.

En 4 pacientes se realizaron estudios de resonancia magnética, de estos en un 18.9%% se presentó atrofia/gliosis; en un paciente se observó granuloma pulmonar (6.3%).

El estudio de tomografía como abordaje diagnóstico se llevó a cabo en 9 pacientes (56.7%), de ellos 5 pacientes tuvieron reporte sin alteraciones (31.3%), en 3 estudios se encontró tumor suprarrenal (18.8%) y en 1 paciente se detectó tumor paravertebral (6.3%).

La tomografía por emisión de positrones se llevó a cabo en 4 pacientes (25.2%), de ellos en 2 estudios se registraron con actividad tumoral (12.5%), 1 paciente con infarto en polo superior renal (6.3%), 1 paciente con PET como estudio de control sin actividad tumoral (6.3%).

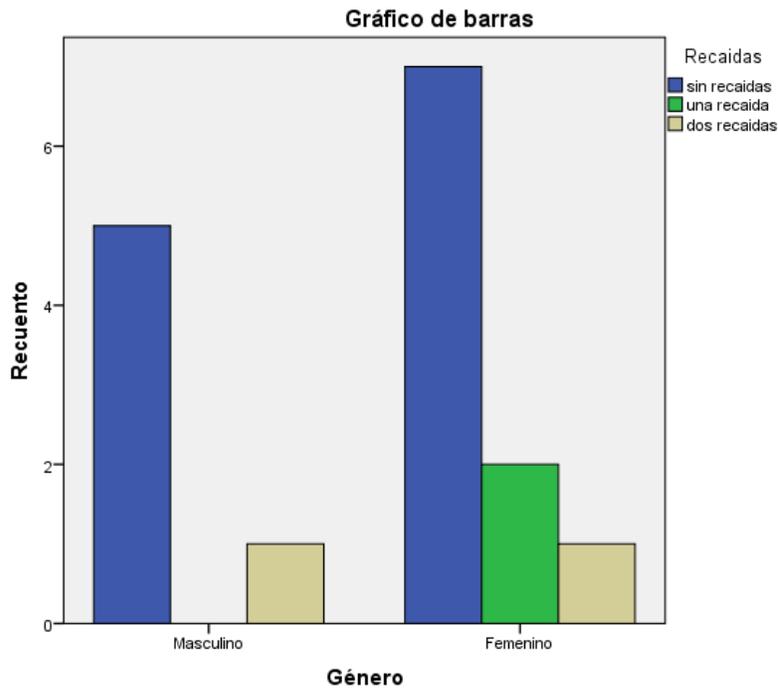
En la terapéutica empleada, se observa que en el 100% de los pacientes se implementó el uso de esteroide con base en prednisona, así como en el 100% de los pacientes se llevó a cabo el uso de gammaglobulina. En un 50% de los casos se utilizó micofenolato. En un 31.3% se usó metotrexate en la terapéutica. En el 12.5% se usó rituximab en el esquema terapéutico. En sólo el 6.3% se utilizó azatioprina.

El pronóstico en relación al género con las recaídas se observó en la **tabla 8** que del total de 6 hombres en el estudio sólo un paciente tuvo dos recaídas; del total de las 10 mujeres 2 presentaron recaída y una paciente presentó dos recaídas.

---

**TABLA 8. Tabla de contingencia Género \* Recaídas**

		Recaídas			Total
		sin recaídas	una recaída	dos recaídas	
Género	Masculino	5	0	1	6
	Femenino	7	2	1	10
Total		12	2	2	16



Se realizaron pruebas para clasificar el grado de severidad de la enfermedad en los pacientes como primer valoración de manera inicial en el 63% de los pacientes, se encontró que el 56.7% presentaban puntuación mínima de 3 puntos, máxima de 13 puntos con un promedio de 8.3 puntos.

Una segunda valoración se llevó a cabo en el 69.3% de los pacientes a lo largo de su padecimiento como control, presentaban puntuación mínima de 0 puntos y una máxima de 6 puntos con un promedio de 3.1 puntos.

---

## **7. Discusión.**

---

El OPM es un síndrome raro, en un lapso de 20 años se recabaron 16 pacientes con éste diagnóstico. La literatura reporta que en los hospitales de 3er nivel se diagnostican 2 a 3 casos por año, en el Instituto Nacional de Pediatría se diagnosticaron de 1 a 6 casos por año teniendo la mayor cifra en el año 2014.

No encontramos en la literatura la descripción en la predilección respecto al sexo, en este estudio se observa que hay mayor proporción de mujeres que en hombres.

El rango de edad descrito en OPM oscila entre los 6 meses a 36 meses con un pico de incidencia a los 18 meses. Los pacientes de nuestra población tuvo una edad promedio de 20.38 meses. Cabe mencionar que los 3 pacientes de mayor edad de la población uno cursó con infección para infecciosa por VEB y 2 tuvieron relación etiológica con vacunación previa contra polio e influenza.

Investigaciones internacionales señalan que la mayoría de la población afectada habita en las ciudades y suburbios. El desarrollo de esta investigación refleja que el 56.4% se ubican en la Ciudad de México y 18.9% del Estado de México, considerando estas dos entidades dentro de la Zona Metropolitana del Valle de México, en conjunto suman el 75.3% de la población analizada, coincidiendo con la literatura.

Hay una relación aparente entre los pacientes con OPM y antecedente familiar de un desorden autoinmune. Coincidente con nuestra población donde 68.8% cuentan con diagnóstico de Diabetes Mellitus, y 31.3% de cáncer en la familia que podrían explicarse por la fisiopatología de desregulación inmunológica con síntesis de autoanticuerpos ante la exposición a un antígeno.

La literatura refiere que el diagnóstico es difícil. Considerando como justificación la variabilidad inmunogénica de los individuos, por lo que pueden presentar de manera inespecífica signos y síntomas como pródromos de la enfermedad, así como clínica relacionada al factor que desencadene al OPM.

De los criterios clínicos propuesto para su diagnóstico el 93.8% de la población presentó opsoclonus, 87.5% presentó mioclonus, 93% ataxia, 87.5% irritabilidad, 37% sueño perturbado, 25% comportamiento inhabitual.

En orden de frecuencia de signos y síntomas clínicos asociados al OPM en nuestros pacientes se encontraron: 93.8% alteración en el lenguaje, 43% sialorrea, 31.3% tos, 25% infección ótica, 25% convulsiones, 12.5% ERGE, 12.5% diarrea.

Sugerimos considerar la alteración en el lenguaje y la presencia de sialorrea como criterios de diagnóstico.

Es importante realizar una adecuada historia clínica, interrogando datos que hagan sospechar del antecedente de un proceso infeccioso, estado vacunal reciente, clínica sugestiva de proceso tumoral, así como antecedentes heredofamiliares

Clásicamente se relaciona al neuroblastoma como factor etiológico. El principal factor etiológico en nuestra población estudiada fue de causa infecciosa, con predilección en el sexo femenino en caso postinfeccioso y con predominio en sexo masculino en caso parainfeccioso, de los cuales se confirmó en un caso con aislamiento de VEB. El 25% de nuestros pacientes tuvieron relación etiológica tumoral con predominio en mujeres, siendo el neuroblastoma el tumor más frecuente en un 18.9% de los pacientes con OPM. Y con relación vacunal un 12.5% sin predominio de sexo en donde se documentó un caso por vacuna contra influenza y un caso por vacuna contra polio.

Se verificó la presencia en un 31.3% de nuestros pacientes la presencia de anticuerpos antineuronales positivos Anti-Jo-1 11.5 y Anti-Ri en un 31.5% de los pacientes con OPM. Sugerimos la búsqueda intencionada de anticuerpos en LCR. Así como estudios posteriores que relacionen los títulos de anticuerpos con la clínica, así como marcador de respuesta a tratamiento.

A nivel internacional el tratamiento como estándar de oro es con esteroides y la ACTH. Ésta última tiene uso limitado en México por el precio. En el 100% de los pacientes se utilizó esteroide y gamaglobulina.

Las principales sospechas diagnósticas iniciales en nuestros pacientes con un 25% fueron el síndrome cerebeloso parainfeccioso y el OPM. Seguidos en un 12.5% de epilepsia, ataxia postvacunacional. Y en último término con 6.3% desequilibrio hidroelectrolítico y síndrome extrapiramidal.

Se reporta en la literatura quede no iniciar manejo en los primeros 3 meses de iniciados los síntomas puede generar secuelas. El tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica a la sospecha diagnóstica fue de 3.94 meses. De aquí la importancia de este trabajo con la finalidad de familiarizar a la comunidad médica con la enfermedad OPM.

Una limitación de éste trabajo es la cantidad de población, esto se podría explicar por la rareza de la enfermedad.

## **8. Conclusiones.**

El número de casos diagnosticados en el INP, un hospital de tercer nivel presenta una incidencia diagnóstica mayor a la reportada en la literatura, este estudio descriptivo aporta información clínica, paraclínica y demográfica del OPM en nuestro medio para hacer del conocimiento médico dicho padecimiento y así sensibilizar al personal de salud para su oportuna detección.

La presentación clínica depende de la variabilidad inmunogénica de cada individuo, así como del factor desencadenante del OPM, siendo imprescindible optimizar los criterios diagnósticos para OPM. Por lo que consideramos importante resaltar que en nuestra población la alteración en el lenguaje estuvo presente en un 93.8% de los pacientes, esta característica clínica no se encuentra dentro de los criterios diagnósticos en la literatura, por lo que es necesario hondar en futuras investigaciones para su posible inclusión como criterio diagnóstico.

A pesar de que en el INP el principal factor etiológico relacionado para desarrollar OPM es de origen infeccioso, seguido de la causa tumoral, y finalmente

de causa vacunal como tercer factor etiológico, es fundamental realizar estudios de gabinete en el abordaje en búsqueda de tumor, y ante su presencia considerar como primer posibilidad diagnóstica al neuroblastoma.

Las puntuaciones de severidad realizadas de manera inicial respecto a las últimas valoraciones de severidad llevadas a cabo como control mostraron un descenso promedio de más de 5 puntos, reflejando la efectividad de la terapéutica empleada, siendo la prednisona y la gamaglobulina la punta de lanza en el tratamiento.

Nuestra proyección futura es generar nuevas líneas de investigación con la finalidad de plantear directrices que mejoren el diagnóstico, terapéutica y generar herramientas para valorar la funcionalidad con el objetivo de optimizar la atención médica para nuestros pacientes.

## **9. Bibliografía**

- 1.- Fukushima H, Inoue T, Takama Y, Ishii N, Okuno T, Kobayashi Y et al. Clinicopathological features of neuroblastic tumors with opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: Follicular structure predicts a better neurological outcome. *Pathology International*. 2017;67(10):503-509.
  - 2.- Jen J, Lopez I, Baloh R. Opsoclonus: Clinical and immunological features. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;320(1-2):61-65.
  - 3.- Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurology*. 2016;73(4):417.
-

4.- Battaglia T, De Grandis E, Mirabelli-Badenier M, Boeri L, Morcaldi G, Barabino P et al. Response to rituximab in 3 children with opsoclonus-myoclonus syndrome resistant to conventional treatments. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012;16(2):192-195.

5.- Chekroud A, Anand G, Yong J, Pike M, Bridge H. Altered functional brain connectivity in children and young people with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016;59(1):98-104.

6.- neuroblastic tumors with with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A Cross-sectional Study. *Frontiers in Neurology*. 2017;8.

7.- Castañón-González A, et al. Terapia inmunosupresora en síndrome de opsoclonus-mioclonus ataxia asociado a un neuroblastoma paravertebral. *Neurología*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.06.006>

8.- Gorman M. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus–myoclonus–ataxia syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2010;22(6):745-750.

9.- Pranzatelli MR, Tate ED and McGee NR (2017) Demographic, Clinical, and Immunologic Features of 389 Children with OpsoclonusMyoclonus Syndrome: A Cross-sectional Study. *Front. Neurol.* 8:468. doi: 10.3389/fneur.2017.00468.

10.- Greensher J, Louie J, Fish J. Therapeutic plasma exchange for a case of refractory opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017;65(2):e26819.

11.- Torres-Mayagoitia D, Dávila-Gutiérrez G, Hernández-Bautista VM, Vázquez-Estrada P, RodríguezTapia J. Tratamiento de la encefalopatía mioclónica de la infancia (síndrome de Kinsbourne) con metotrexate y gammaglobulina endovenosa. *Acta Pediatr Mex* 2013;34:370-373

---

12.- Dávila-Gutiérrez G, Palacios-Acosta JM, Guzmán-Martínez A y col. Síndrome de opsoclonos mioclonos causado por un neuroblastoma. Informe de un caso. Acta Pediatr Mex 2010;31(1):36-41.

13.- Pike M. Opsoclonus-myoclonus síndrome. Handbook of Clinical Neurology, 2013. Vol. 112 (3rd series). Chapter 126.