

## Síndrome de Kinsbourne: caso clínico pediátrico

### Kinsbourne syndrome: pediatric clinical case

Alicia Martínez-Sebastián, David Ainsa-Laguna, Sara Hernández-Muela

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome de opsoclon-mioclono, o síndrome de Kinsbourne, es un trastorno neurológico poco frecuente en niños; suele asociarse con un neuroblastoma oculto. Este último puede desencadenarse por infecciones y, a menudo, se asocia con secuelas a mediano y largo plazo, cuya severidad depende de la demora en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

**CASO CLÍNICO:** Lactante varón, de 22 meses, que inició con un cuadro de opsoclon-mioclono-ataxia. Primero se estableció el diagnóstico de romboencefalitis por Enterovirus y, posteriormente, de neuroblastoma suprarrenal.

**CONCLUSIÓN:** El síndrome de opsoclon-mioclono representa un desafío diagnóstico para los pediatras. La aparición de este síndrome neurológico paraneoplásico impone la búsqueda de un neuroblastoma oculto para tratar, oportunamente, un desenlace potencialmente mortal, como un tumor y prevenir las secuelas neurológicas relacionadas.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Kinsbourne; niños; neuroblastoma; ataxia mioclónica; Enterovirus; neuroblastoma suprarrenal; síndrome de Opsoclonus-mioclono.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Opsoclon-myoclonus syndrome or Kinsbourne syndrome is a rare neurological disorder in children, often associated with occult neuroblastoma. This can also be triggered by infections and is often associated with medium to long-term sequelae, the severity of which will depend on the delay in diagnosis and initiation of treatment.

**CLINICAL CASE:** We present the case of a 22-month-old infant who presented with opsoclonus-myoclonus-ataxia. At first, the diagnosis of Enterovirus rhomboencephalitis was established and later of adrenal neuroblastoma.

**CONCLUSION:** Opsoclonus-myoclonus syndrome represents a diagnostic challenge for pediatricians. The appearance of this paraneoplastic neurological syndrome requires the search for a hidden neuroblastoma to promptly treat a life-threatening event such as the tumor and to prevent the neurological sequelae related to this syndrome.

**KEYWORDS:** Kinsbourne syndrome; Children; Neuroblastoma, Myoclonus ataxia; Enterovirus; Adrenal neuroblastoma; Opsoclonus-myoclonus syndrome.

Hospital Universitario Doctor Peset, España.

**Recibido:** 29 de febrero 2020

**Aceptado:** 1 de diciembre 2020

#### Correspondencia

Alicia Martínez Sebastián  
aliciamarsebastian@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Sebastián A, Ainsa-Laguna D, Hernández-Muela S. Síndrome de Kinsbourne: caso clínico pediátrico, Acta Pediatr Méx. 2021; 42 (1): 21-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-42No1pp21-261998>

### ANTECEDENTES

El síndrome opsoclon-mioclono, o síndrome de Kinsbourne, se caracteriza por movimientos multidireccionales rápidos de los ojos (opsoclon), mioclonías y ataxia. Si bien es característica la manifestación paraneoplásica de los neuroblastomas, también es posible su asociación con otros tumores, como los hepatoblastomas o su aparición en el contexto de algunas infecciones virales.<sup>1,2</sup> En cuanto a su patogenia se ha especulado un mecanismo in-

munológico en el que las células neuroblásticas tumorales podrían convertirse en dianas de las células T citotóxicas al expresar proteínas que, normalmente, están restringidas a las neuronas. Así, la población de linfocitos B en los folículos linfoides intratumorales produciría anticuerpos contra las células neuroblásticas, pero también contra las neuronas.<sup>3</sup>

El neuroblastoma es, después de los tumores del sistema nervioso central, el tumor sólido más frecuente en niños (incidencia de 10% de la

patología oncológica pediátrica) con edad media a la presentación de 18 meses. Son derivados del sistema nervioso simpático y se originan, en la mayoría de los casos, en el retroperitoneo, bien en la glándula suprarrenal (44% de todos los casos) o en los ganglios paraespinales (25%). Otras regiones menos frecuentes son el mediastino posterior (15%), la pelvis (5%) o el cuello (menos de 5%).<sup>3</sup>

La clínica puede ser muy variada en función de la localización, la extensión de la enfermedad metastásica, la asociación con secreción paracrina o la inducción de una reacción autoinmunitaria. Un tercio de todos los tumores neuroblásticos se localiza con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales. Estos casos pueden ser asintomáticos y detectados de manera fortuita o, bien, pueden dar lugar a síntomas por compresión de estructuras adyacentes. Los tumores locorregionales bien diferenciados pueden, ocasionalmente, causar síntomas en relación con la secreción paracrina tumoral de sustancias, como el péptido vasoactivo intestinal, que da lugar a diarrea acuosa, o la inducción de una reacción autoinmunitaria que puede manifestarse como ataxia cerebelosa o síndrome de opsoclonomioclonia. La mortalidad atribuida al neuroblastoma es de 15% de la mortalidad total por cáncer en niños de España.<sup>3</sup>

### CASO CLÍNICO

Lactante varón, de 22 meses, que consultó en urgencias de nuestro hospital debido a irritabilidad asociada con movimientos anormales en las dos semanas previas. Los padres refirieron episodios intermitentes de distonía cervical, con lateralización de la cabeza hacia la derecha, que se interpretó como tortícolis y deterioro de la coordinación y marcha, con ataxia. En la última semana tuvo sialorrea continua, secundaria a disfagia o disfunción de los nervios craneales, atribuible a cierto grado de disfagia, dismetría y temblor intencional bilateral.

En la exploración física, el paciente se encontró estable (con constantes mantenidas: temperatura 36.1 °C, frecuencia respiratoria de 25 rpm, saturación de oxígeno basal 99%, frecuencia cardíaca 110 lpm) y con tendencia a cifras tensionales altas en el percentil 99. El examen neurológico evidenció un síndrome cerebeloso, con nistagmo horizontal, continuo, con movimientos erráticos intermitentes, dismetría bilateral, ataxia en la marcha, con inestabilidad y aumento de la base de sustentación, sin lateralización y ataxia de tronco. Además, afectación piramidal con exaltación de los reflejos osteotendinosos que eran pendulares y difíciles de agotar y con signo de Babinsky positivo, bilateral.

Ante este cuadro encefalítico, con opsoclonomioclonia, se inició el estudio etiológico con análisis completos de sangre (parámetros normales) y serología para virus Epstein Barr, citomegalovirus, toxoplasma, parvovirus B19, virus herpes simple, virus herpes 8, Enterovirus y *Mycoplasma* que resultaron negativos.

Los estudios de imagen (resonancia magnética cerebral, ecografía abdominal y radiografía de tórax) se reportaron normales, lo mismo que el electrocardiograma. El estudio se completó con el examen del líquido cefalorraquídeo, mediante punción lumbar. Se descartaron alteraciones citoquímicas (0 hematíes, 8 leucocitos/mm<sup>3</sup>, 100% linfocitos, glucosa 70 mg/dL, proteínas 14 mg/dL) con batería de PCR para virus y bacterias, inicialmente negativos. El estudio de autoinmunidad en el líquido cefalorraquídeo (autoanticuerpos anti-NMDA, anti-Mo, anti-aquaporina 4 y bandas oligoclonales) se informó negativo. El estudio dirigido a descartar marcadores bioquímicos de neuroblastoma, mediante determinación de concentraciones de enolasa y vitamina B<sub>12</sub>, resultaron aumentados con valores de catecolaminas en orina dentro de la normalidad.

A las 24 horas de ingreso, y ante la sospecha clínica de romboencefalitis de posible origen

autoinmunitario, se inició el tratamiento con altas dosis de corticoide (30 mg/kg/día de metilprednisolona intravenosa) durante 5 días.

A las 36 horas del ingreso comenzó un deterioro sugerente de hipertensión endocraneal, con vómitos en proyectil y fluctuación del nivel de conciencia, alternados con periodos de somnolencia, episodios de irritabilidad y empeoramiento del cuadro motor. Se tornó más complejo el trastorno del movimiento con distonía, sacudidas mioclónicas de miembros y automatismos de chupeteo, con aumento de la inestabilidad y ataxia.

A pesar de la PCR para enterovirus negativa en el estudio inicial del líquido cefalorraquídeo, y ante la persistencia de la clínica compatible con romboencefalitis se practicaron una serie de pruebas para meningitis-encefalitis para diversos virus, bacterias y parásitos, con PCR multiplex a tiempo real (FilmArray) en líquido cefalorraquídeo, con reporte positivo para enterovirus, la tipificación no fue posible.

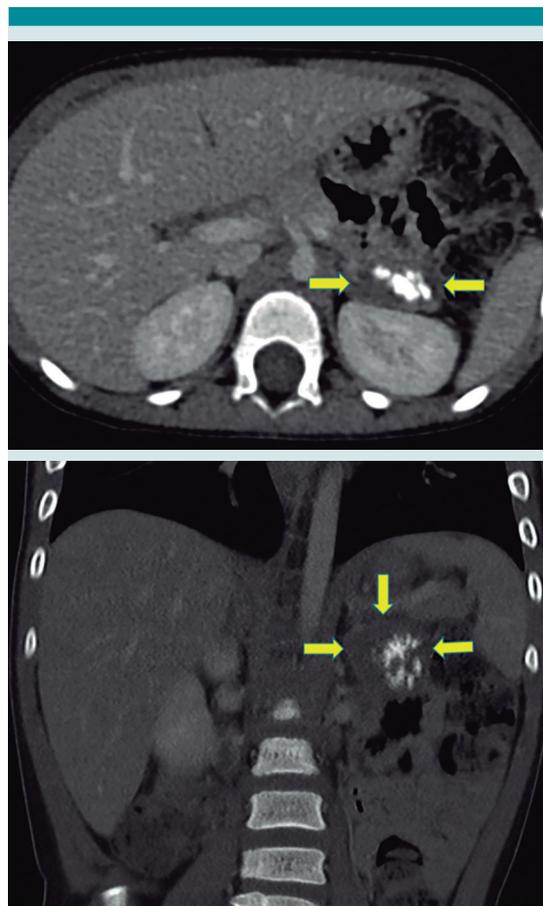
Ante el empeoramiento clínico y la sospecha de hipertensión endocraneal se hizo un control de electrocardiograma prolongado, que mostró un enlentecimiento global de la actividad cerebral basal, sugerente de cuadro encefalopático, sin signos de actividad paroxística, ni asimetrías de apariencia lesional.

En las siguientes 24 horas, interpretando el deterioro neurológico y agravamiento de la afectación cerebelosa, del trastorno del control del movimiento y la asociación con signos de hipertensión intracraneal, con la hipótesis diagnóstica de romboencefalitis por Enterovirus, se inició el tratamiento con gammaglobulina intravenosa (1 g/kg/día, pauta de 2 días) y se decidió trasladarlo a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Durante su permanencia en cuidados intensivos se tomó una resonancia magnética nuclear

total *body* que evidenció una tumoración en el territorio suprarrenal izquierdo sugerente de neuroblastoma retroperitoneal de 26 x 23 x 24 mm sin signos infiltrativos locales, adenopatías locorregionales, ni metástasis óseas, ni hepáticas. En el estudio de extensión con tomografía toraco-abdominal (**Figuras 1 y 2**) se descartó la existencia de lesiones a distancia.

Los estudios de medicina nuclear, con gammagrafía con <sup>123</sup>I-MIBG, demostraron la ausencia de captación y depósito patológico del radiotrazador. El PET-TC (**Figura 3**) puso de manifiesto



**Figura 1 y 2.** Tomografía computada abdominal (corte axial y coronal respectivamente). Masa sólida correspondiente a un neuroblastoma suprarrenal izquierdo, de 26 x 23 x 24 mm sin signos infiltrativos locales, con calcificaciones en su interior.

que la masa suprarrenal izquierda estaba parcialmente calcificada. Se realizó aspirado y biopsia de médula ósea que no mostró infiltración. Por último, se procedió a la resección completa de la tumoración.

La anatomía patológica fue compatible con neuroblastoma, con amplificación del oncogén N-MYC negativo.

Ha recibido tratamiento periódico con inmunoglobulina por vía intravenosa y corticoides orales cada 4 semanas, con buena respuesta inmediata y disminución del temblor, casi desaparición del opsoclono y mejoría del tono muscular, pero con una duración limitada a 2 a 3 semanas. Ante la escasa progresión global se agregó tratamiento de segunda línea con rituximab por vía intravenosa.

En la actualidad, y luego de transcurridos cuatro meses del diagnóstico, el paciente se encuentra

en tratamiento rehabilitador, con persistencia del temblor axial e intencional. Se mantiene de pie, con apoyo de las dos manos, sin ser posible la marcha.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Kinsbourne, signo guía del neuroblastoma, puede asociarse, también, con otros tumores: hepatoblastoma o infección por ciertos virus, como poliovirus, parainfluenza virus, virus Coxsackie B3 y B2, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zoster, VIH y enterovirus.<sup>3</sup>

Los enterovirus son virus ARN de la familia Picornaviridae. Se han descrito más de 100 tipos distintos que causan manifestaciones clínicas muy variables que van desde infecciones asintomáticas hasta cuadros neurológicos graves.<sup>4</sup>

Entre los serotipos que pueden causar complicaciones neurológicas, dos han sido los causantes

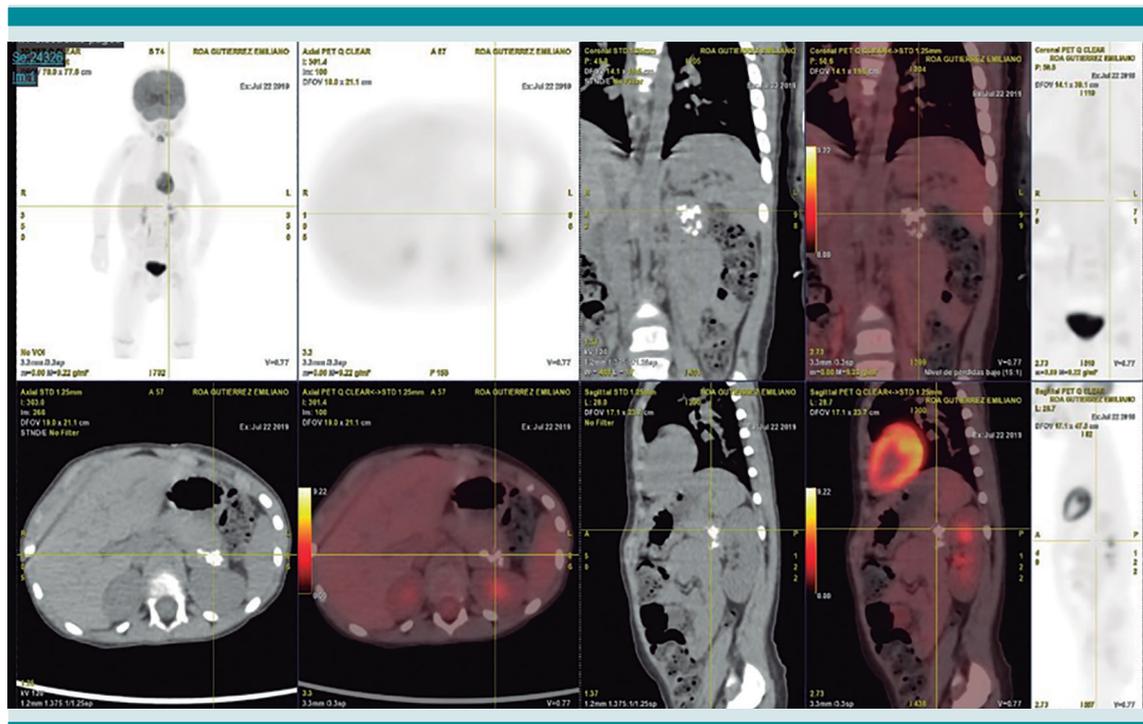


Figura 3. PET corporal que muestra una masa suprarrenal en el lado izquierdo.

de la alarma social generada en España en los últimos años: el enterovirus A71 (romboencefalitis con o sin mielitis o parálisis flácida aguda) y el D68 (más raro, pero más grave, comparable con la poliomielitis con parálisis flácida aguda con arreflexia).<sup>5,6</sup>

Para el diagnóstico debe tenerse en cuenta que la PCR para enterovirus en líquido cefalorraquídeo es negativa en la mayoría de los casos, bien porque la respuesta neurológica es secundaria a una respuesta inmunitaria mediada o, bien, porque estos virus se eliminan del líquido cefalorraquídeo antes de que puedan detectarse.<sup>5</sup> Se recomienda, por lo tanto, tomar muestras de aspirado nasofaríngeo o de frotis anal, para aportar mayor rentabilidad diagnóstica en el diagnóstico diferencial del cuadro neurológico.<sup>6</sup>

Para el diagnóstico de neuroblastoma, cuando se manifiesta como opsoclono mioclono, la primera investigación radiológica a practicar, por sencillez y disponibilidad, es la ecografía abdominal. Sin embargo, ésta no muestra un adecuado rendimiento por la baja sensibilidad para detectar lesiones pequeñas. Es necesario completar el estudio con resonancia magnética abdominal y al ser negativa debe hacerse de cuerpo completo, como en el paciente del caso.

Otros datos clínicos que pueden apoyar y orientar el diagnóstico de neuroblastoma, como causante del síndrome opsoclono-mioclono, son los exámenes de laboratorio. El neuroblastoma es un tumor biológicamente activo, secretor de catecolaminas y otras sustancias (enolasa, ferritina) en plasma y orina; 25% de ellos pueden tener excreción normal. El diagnóstico siempre debe confirmarse mediante histología.<sup>7</sup>

Si bien la sospecha clínica inicial en el paciente fue de neuroblastoma, por la negatividad de las pruebas de imagen practicadas en un primer momento y ante la positividad del Enterovirus

en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con clínica de romboencefalitis, se decidió iniciar el tratamiento con gammaglobulina y corticoides a la dosis de 30 mg por kg de peso al día de metilprednisolona durante cinco días, sin evidenciar mejoría significativa; esto apoya un posible falso positivo de la prueba PCR, lo que hace poco probable la infección simultánea por Enterovirus, sin poder descartarla en su totalidad.

El tratamiento debe contemplar dos vertientes, por un lado, el sintomático del síndrome opsoclono-mioclono y, por otro, el curativo del neuroblastoma.

Por lo que se refiere al tratamiento sintomático, casi siempre se indica el inmunomodulador con base en la patogenia inmunomediada, con ACTH o dosis altas de corticosteroides y mantenimiento posterior para la reducción progresiva oral, e inmunoglobulinas intravenosas. Estos tratamientos inmunomoduladores pueden llegar a frenar los síntomas, incluso en 80% de los pacientes, según las series revisadas. Por desgracia, las recaídas son frecuentes debido a nuevos desencadenantes ambientales o a la suspensión del tratamiento. En estos casos, las nuevas terapias inmunomoduladoras pueden resultar útiles, como las gammaglobulinas o el rituximab.<sup>7,8</sup>

En cuanto al tratamiento curativo de la enfermedad tumoral, la cirugía disminuye los síntomas solo en un tercio de los casos. La supervivencia depende de las posibilidades de resección, la precocidad del diagnóstico y los estudios de extensión. La curación tumoral no siempre asegura la eliminación de los síntomas del opsoclono-mioclono.<sup>9</sup>

## CONCLUSIONES

En todos los niños con síndrome opsoclono-mioclono es necesario descartar un neuroblastoma porque es la causa más frecuente y característica. Este síndrome puede estar condicionado por otras causas, entre ellas, algunas infecciones virales.

A veces, el síndrome de opsoclono-mioclono puede ser la única manifestación de un neuroblastoma porque la excreción de catecolaminas por la orina puede ser normal. Por lo tanto, para llegar al diagnóstico hacen falta otros estudios esenciales.

Por lo que se refiere al tratamiento, la cirugía es curativa en un tercio de los casos, pero puede no influir en las manifestaciones paraneoplásicas que, con frecuencia, requieren ser tratadas con corticoides, ACTH, gammaglobulinas o anticuerpos monoclonales.

Con independencia de la buena evolución de la enfermedad tumoral, el síndrome neurológico paraneoplásico cursará con secuelas a mediano y largo plazo en las funciones: motora, cognitiva y conductual que suponen la principal dificultad en el tratamiento de estos pacientes; la severidad dependerá de la demora en el diagnóstico que condicione la precocidad o en la postergación del comienzo del tratamiento. Para prever y mejorar el pronóstico de estos pacientes es indispensable la capacidad para establecer un diagnóstico de sospecha certero que permita su diagnóstico temprano.

## REFERENCIAS

1. Brunklaus A, et al. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 97 (5): 461-63. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.204792>
2. Pranzatelli MR, et al. Multifactorial analysis of opsoclonus-myoclonus syndrome etiology ("Tumor" vs. "No tumor") in a cohort of 356 US children. *Pediatr Blood Cancer* 2018; e27097. <https://doi.org/10.1002/pbc.27097>
3. Fernández Álvarez D, Muriel Ramos M. Neural crest tumors. *Pediatr Integral* 2012; XVI (7): 515-24.
4. Lugo D, Krogstad P. Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28:107-13. [10.1097/MOP.0000000000000303](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000303)
5. Teoh HL, et al. Clinical characteristics and functional motor outcomes of enterovirus 71 neurological disease in children. *JAMA Neurol*. 2016; 73: 300-7. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4388.
6. Felipe-Rucián A, Macaya-Ruiz A. Outbreak of acute neurological disease associated to enterovirus in Catalonia: neuropaediatric aspects. *Rev Neurol*. 2016; 63: 3-4.
7. Rodríguez Rangel DA, Gelvez Pinzón JD. Síndrome opsoclonus myoclonus paraneoplásico en pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb*. 2015; 31 (2): 209-13.
8. Gorman M. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus-myoclonus -ataxia syndrome. *Current Opinion in Pediatrics* 2010; 22: 745-50. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833fde3f
9. Barrena Delfa S, et al. Neuroblastoma. *Cir Pediatr*. 2018; 31: 57-65.