

ARTÍCULO ORIGINAL

Causas no oncológicas del síndrome de Kinsbourne

Dr. Eduardo Barragán-Pérez, Dra. Silvia Velarde-Espinosa, Dr. Saúl Garza-Morales,
Dr. Juan Hernández-Aguilar

Departamento de Neurología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

Resumen

Introducción. Kinsbourne en 1962, enmarca una tríada caracterizada por opsoclonos, mioclonos y ataxia cerebelosa. Su incidencia no está definida y es poco común; ocurre en su mayoría en la edad pediátrica. Se han propuesto diferentes etiologías, dentro de las más frecuentes se relaciona con entidades paraneoplásicas (50% asociado a neuroblastoma). **Objetivo:** analizar las causas del paciente con síndrome de Kinsbourne (SK) atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período comprendido entre 1993-2004.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes de ambos sexos, menores de 16 años, atendidos en el período comprendido entre 1993 y 2004; estableciéndose la frecuencia de pacientes con SK en dicho período de tiempo estudiado; además de los síntomas más frecuentes y el seguimiento de estos pacientes.

Resultados. Se obtuvieron 26 pacientes, la edad de presentación más frecuente fue de 21 meses de edad. El tiempo que transcurrió entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue en promedio de 3.8 meses. El signo inicial en 88.5% de los pacientes fue la ataxia. Dentro de las etiologías más frecuentes se encontró en primer lugar las causas infecciosas, seguidos de trauma craneoencefálico leve y procesos inflamatorios. En 27% de los casos no se consignó algún antecedente patológico relacionado al inicio de los síntomas. Sólo se encontró un caso asociado a neuroblastoma.

Conclusión. La causa más frecuente encontrada en nuestra población fue la de origen infeccioso, lo cual da pauta a redefinir la búsqueda y los protocolos de estudio en estos pacientes, así como los tratamientos y pronósticos propuestos. Es interesante observar que a cinco años de seguimiento, únicamente se encontró un proceso neoplásico, lo cual también puede redefinir el pronóstico en general de estos pacientes.

Palabras clave. Síndrome de Kinsbourne; mioclonías; opsoclonos; ataxia.

Solicitud de sobretiros: Dr. Eduardo Barragán Pérez, Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 07-02-2005.

Fecha de aprobación: 22-04-2005.

Introducción

En 1913, Orzechowskil describió una afección neurológica aguda y adquirida que consistía en movimientos caóticos de los ojos, a lo que denominó oczoplas u opsoclono.¹ Más tarde, Kaplan y col.,² en 1959, describieron una ataxia cerebelosa adquirida en la infancia asociada a temblores oculares, y posteriormente Kinsbourne³ en 1962 añade la asociación con ciertos patrones de movimientos inusuales, enmarcando el cuadro en una tríada y haciendo evidente las características que separaban dicho cuadro de la epilepsia mioclónica y de otros síndromes cerebelosos. En 1968, Dyken y Kolar,⁴ lo denominaron como “dancing eyes-dancing feet syndrome” (ojos bailarines-pies bailarines).⁵ Esta patología tiene distintas denominaciones, entre ellas: encefalopatía mioclónica de la infancia, síndrome de opsoclonos-mioclones, síndrome de Kinsbourne (SK), síndrome opsoclono-mioclono-ataxia (SOMA) o síndrome de los ojos y pies danzantes. Es una patología adquirida y crónica recurrente que clínicamente se caracteriza por la tríada de opsoclonos, mioclones y ataxia.

El opsoclonos se describe como un movimiento caótico de los ojos; las mioclónias son descritas como contracciones breves y súbitas de grupos musculares; y la ataxia consiste en movimientos involuntarios, irregulares, incoordinados tanto del tronco como de las extremidades. La conjugación de estos eventos da como resultado la incapacidad física del individuo para la deambulación o la sedestación, acompañados de irritabilidad y de la pérdida de habilidades adquiridas en esferas cognitivas como la comprensión y el lenguaje.⁶ Su incidencia no está definida; ocurre en su mayoría en la edad pediátrica entre los seis meses y los tres años de edad, con un pico de presentación a los 14 meses.⁶

Se han propuesto diferentes etiologías, entre ellas la más frecuente descrita en la literatura está relacionada con entidades paraneoplásicas, 50% de los casos asociado a neuroblastoma,⁷⁻¹⁰ y con algunos otros tumores como enfermedad de Hodgkin¹¹ y hepatoblastomas.¹² Otras etiologías relacionadas son las enfermedades virales (infección por enterovirus, poliovirus, coxackie virus),¹³ virus de inmunodeficiencia humana,¹⁴ virus de Epstein-Barr¹ y virus de la

parotiditis.¹⁵ Además se han visto relacionados a infecciones por *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Rickettsia* y agentes de la malaria,¹⁶ inmunizaciones y procesos autoinmunes, por alteraciones en la regulación del sistema inmunológico¹⁷ asociados a la disfunción de linfocitos B y T o a la presencia de anticuerpos contra ACTH,¹⁸ anti-proteínas de neurofilamentos¹⁹ o contra epítopes *Hu*, que consisten en moléculas de expresión de antígenos tumorales,²⁰ meningitis aséptica y otras etiologías.²¹

Se ha observado que las secuelas neurológicas de etiología viral son menos severas y no requieren tratamientos tan prolongados como en el caso del Kinsbourne paraneoplásico.

La variedad de diagnósticos relacionados con el SK implica también un número plural de tratamientos, en algunos casos dirigidos al control de la neoplasia relacionada, en otros dirigido al control específico de los síntomas, para lo cual se utilizan algunos medicamentos como el clonazepam, la gabapentina, el piracetam, inmunomoduladores como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), los corticoesteroides (prednisona 0.5-3 mg/kg/día), gammaglobulina intravenosa, azatioprina o procedimientos como la plasmáferesis.¹⁶

El objetivo del tratamiento de estos pacientes es la regresión de los síntomas clínicos.

La repetición de las pruebas de tamizaje está sujeta a las etiologías más comunes, por ello la importancia de entender las diversas patologías, lo cual puede favorecer el establecer patrones de seguimiento adecuados.

A pesar que el SK es una patología poco frecuente, su cuadro clínico dramático, de aparición súbita en un lactante, con la tríada característica y una evolución tórpida que puede estar asociada en un alto porcentaje a procesos paraneoplásicos y a secuelas neurológicas hace que sea una entidad de gran interés para el médico, haciendo imprescindible la utilización de protocolos estandarizados para el abordaje, tratamiento y seguimiento adecuado del paciente.

Con este trabajo se intenta establecer y analizar las diferentes causas relacionadas a la aparición del SK en la población atendida en el Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico

Gómez, el tiempo que se requirió para el diagnóstico y cuál fue el abordaje que recibieron los pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo sobre expedientes de pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de SK, atendidos en el Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período de tiempo comprendido entre 1990 a 2004, estableciéndose la frecuencia de signos y síntomas con los cuales ingresaron los pacientes al departamento así como las causas por las cuales se desarrolló el SK.

Resultados

Se procedió a realizar una búsqueda de los expedientes de los pacientes que se habían clasificado como SK por el Departamento de Estadística del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período comprendido entre enero de 1990 y mayo de 2003; obteniéndose un total de 132 expedientes, de los cuales, luego de la revisión, se constató que sólo en 26 expedientes se consignaban datos clínicos compatibles con el diagnóstico. Con los 26 expedientes se procedió a llenar la hoja de captura de datos obteniéndose los siguientes resultados: en cuanto a la distribución de género de la muestra, se observó que la razón hombre/mujer fue de 1.17 con

valores absolutos de 14 varones y 12 mujeres.

Se utilizaron medidas de tendencia central para analizar la edad y pico de presentación, obteniéndose una media de 21 meses (R 7-47 meses; desviación estándar [DE] 8.1 meses). Aproximadamente un tercio de los pacientes iniciaron su sintomatología entre los 12 a 16 meses de edad.

El tiempo que transcurrió entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue en promedio de 3.8 meses (dos días hasta 24 meses y DE 4.9 meses). En 11.5% de los pacientes no se consignó el tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de SK.

El 84.6% de los pacientes tenían un desarrollo psicomotor normal para la edad antes del inicio de los síntomas, con adecuada adquisición de habilidades psicomotrices y sin antecedentes familiares.

Al momento del diagnóstico, 100% de los pacientes presentaban la tríada de opsoclonos, mioclonos y ataxia, no obstante el signo inicial en 88.5% de los pacientes fue la ataxia, y en 7.7% el cuadro clínico inició con opsoclonos y sólo en un paciente no se consignó el signo inicial. En 100% de los casos, el paciente se presentó con incapacidad para la bipedestación y la marcha, e irritabilidad asociada (Fig. 1).

Dentro de las etiologías relacionadas a la aparición del SK se encontró en primer lugar las causas infecciosas, asociadas a cuadros gastrointestinales y respiratorios en las dos semanas previas al inicio de los síntomas, lo cual representa aproximadamente un

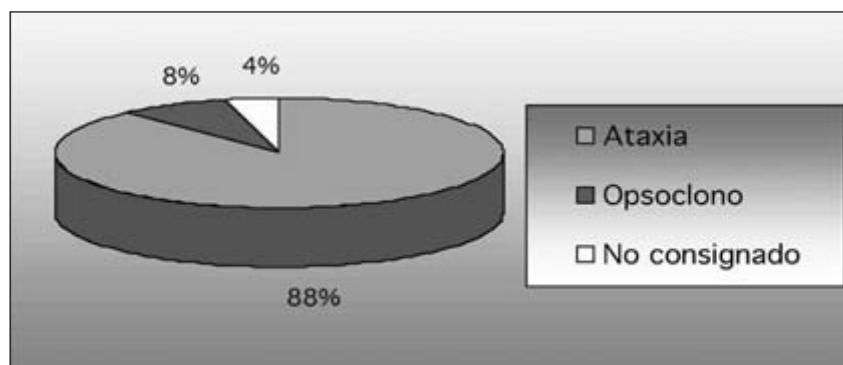


Figura 1. Sintomatología inicial del síndrome de Kinsbourne.

tercio de los pacientes. Además se encontró que 23% de los mismos tenían un antecedente de trauma craneoencefálico leve, sin especificar el tiempo de evolución. En tres pacientes se consignó el antecedente de vacunación con Sabin, un día, dos días y dos semanas antes del inicio de los síntomas de SK, que se traduce en 11.5% de los casos. En 27% de los casos no se consignó algún antecedente patológico relacionado al inicio de los síntomas que puede estar en relación a un origen idiopático de la enfermedad y sólo un paciente fue diagnosticado con neuroblastoma (Fig. 2).

Entre las pruebas de laboratorio realizadas de base a los pacientes se midieron valores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas que se reportaron dentro de límites normales en 100% de los expedientes; al igual que valores normales de creatinina y nitrógeno de urea en 80.7% de los pacientes, en cinco de ellos no se efectuaron pruebas para la determinación de la función renal. El 73% de los pacientes presentaron valores de transaminasas normales para la edad y en siete expedientes (26.9%) no se consignaron dichas valoraciones por laboratorio. El líquido cefalorraquídeo (LCR) de 80% de los pacientes se reportó dentro de límites normales para la edad; en dos pacientes se constataron valores alterados de proteínas (119 mg/dL) y de leucocitos (22 células/mm³) respectivamente, que arrojaron una frecuencia relativa de 7.7% de LCR patológico, con cultivos virales negativos (para Epstein-Barr, cok-

sackie y adenovirus).

También se solicitaron determinaciones de catecolaminas en orina de 61.5% de los pacientes, obteniéndose resultados normales en la mayoría de los casos. Dentro de los estudios de gabinete realizados se les solicitó electroencefalograma (EEG) a 57.8% (15 pacientes) de los pacientes, de los cuales sólo dos presentaron alteraciones con la presencia de ondas delta.

Para completar la valoración para el rastreo de neuroblastoma se realizaron radiografías de tórax; ultrasonido abdominal, tomografía axial computada (TAC) de cráneo, un paciente se reportó con un hallazgo de atrofia cortical y el resto sin alteraciones. Se le realizó TAC abdominal a dos pacientes, uno de los cuales tenía diagnóstico de neuroblastoma desde el inicio. La gammagrafía con ¹³¹I-MIBG sólo se realizó en seis pacientes (23%); solo en uno de ellos se reportó tejido cromafín en flanco izquierdo, confirmándose el diagnóstico presuntivo de neuroblastoma en región suprarrenal.

Discusión

Tal como se señala en la literatura, nuestra muestra no presentó diferencia significativa en cuanto a una preferencia de distribución por género, y el grupo de mayor frecuencia de presentación de la enfermedad se situó en los lactantes mayores entre los 12 a 16 meses de edad, previamente sanos con un desarro-

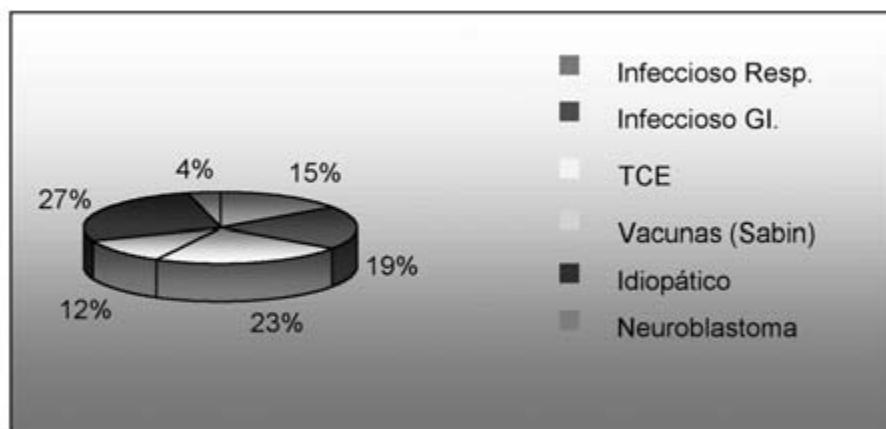


Figura 2. Causas asociadas al síndrome de Kinsbourne.

llo psicomotor normal y con ganancia de habilidades adecuada.

El tiempo en el cual el paciente, luego del inicio de los síntomas, recibió un diagnóstico y tratamiento es en extremo variable; sin embargo, es evidente que la demora de uno a dos meses para el diagnóstico de la enfermedad denota la falta de criterios clínicos adecuados para detectar la tríada del SK en nuestra población, al igual que el desconocimiento que existe de esta entidad.

La frecuencia de las etiologías asociadas al SK de nuestra muestra corroboró que las causas infecciosas son las de mayor importancia; no obstante, no se pudo determinar un factor relacionado en otro grupo de igual significado estadístico que se ha clasificado como idiopático y, contrario a lo encontrado en las estadísticas de la revisión bibliográfica, el grupo asociado a enfermedades paraneoplásicas (neuroblastoma) fue el de menor impacto en la muestra. A pesar que las causas post-vacunales no son mencionadas como una de las principales etiologías, en la serie de pacientes que se informa la presentación de SK luego de la vacunación contra polio con Sabin se presentó en un porcentaje que superó la frecuencia de pacientes con procesos paraneoplásicos.

El signo inicial en la mayoría de los pacientes fue la ataxia, la cual progresivamente fue comprometiendo la función motora de dichos pacientes, aunándose los movimientos erráticos de los ojos, las mioclonías y la irritabilidad que dieron el marco clínico para que 100% de la muestra presentara al momento del diagnóstico la tríada del SK; este hecho nos brinda una clara idea que el diagnóstico del síndrome se basa exclusivamente en la adecuada correlación de signos clínicos, que son clásicos desde las primeras descripciones de la enfermedad.

Los laboratorios de base realizados no mostraron alteraciones significativas en la mayoría de los pacien-

tes. El análisis del LCR fue uno de los estudios que mostró parámetros de normalidad en la mayoría de los pacientes. La determinación de catecolaminas en orina, el ultrasonido abdominal y la TAC de cráneo se reportaron en la mayoría de los pacientes con resultados negativos.

Como conclusiones se puede mencionar que el comportamiento de la serie de pacientes en cuanto a su distribución por edad y género es similar a lo publicado en la literatura mundial. En nuestra población, el neuroblastoma no ha sido relacionado como causa frecuentemente asociada al SK, no obstante los períodos de seguimiento y control a largo plazo de los pacientes en la consulta externa de neurología. Esto puede estar en relación a las diferencias genéticas que predominan en nuestra población.

Por otra parte, las etiologías de tipo infecciosa fueron las principales causas asociadas al SK, pero cabe resaltar que en una importante parte de la muestra no se pudo establecer alguna etiología asociada, por lo cual a este grupo de pacientes se le denominó como de tipo idiopático. Sin embargo, el hecho que los protocolos de investigación, con pruebas de laboratorio y estudios de gabinete aplicados a los pacientes no fueron similares en las distintas valoraciones puede explicar de alguna manera la falta de asociaciones causales de este grupo en particular.

Estos resultados demuestran que, a pesar de la importancia de seguir un protocolo en cuanto al escrutinio de estos pacientes, es necesario y de suma importancia la búsqueda de antecedentes o procesos infecciosos al momento de la evaluación clínica, imprescindibles para el inicio de tratamientos de sostén. Además, el hecho de establecer como primera causa problemas infecciosos, modifica las condiciones pronósticas en esta clase de pacientes, otorgando una evolución más benigna a la descrita en la literatura mundial.

NON ONCOLOGIC CAUSES OF KINSBURNE SYNDROME

Introduction. In 1962 Kinsbourne describes a triad characterized by opsclonus, myoclonus and ataxia. The incidence is rare; it occurs predominantly in pediatric population. It may express different etiologies; the most fre-

quently cause associated is with paraneoplasia (50% with neuroblastoma). The great variety of diagnosis proposed for the Kinsbourne syndrome (KS) implies a great number of treatments too. Besides KS is rarely seen, the dramatic presentation, sudden appear, characterized triad and torpid evolution that can be in relationship with a paraneoplasia makes the syndrome a entity of great interest for the medical doctors, making of great importance known the different etiologies of each community for establish standardized protocols for the clinical study and follow adequate for these patients. With this revision, we suspect to identify the different etiologies in the KS in the population attended in the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez (HIMFG). Objective: describe and analyze the different causes of KS attended in the HIMFG between 1990-2004.

Material and methods. With a retrospective study, we include patients of both sexes, <16 years, seen between 1990 and 2004. We study the frequency of patients seen in that period, the most frequent etiologies and the evolution of these patients.

Results. Of 26 patients, the most frequent age of presentation was 21 months of age. The time between the first symptoms and the diagnosis was approx. 3.8 months. The initial symptom in 88.5% was ataxia. The most frequent etiologies related were infections, cranoencephalic trauma and inflammatory process. In 27% of the patients there were no antecedents. Only one of the patients was associated with neuroblastoma.

Conclusion. The infection was the most frequent cause in our series that results implies the necessity to make strategies in the search of these patients.

Key words. Kinsbourne syndrome; myoclonic jerks; opsoclonus; ataxia.

Referencias

1. Verma A. Opsoclonus-myoclonus syndrome following Epstein-Barr virus infection. *Neurology*. 2002; 58: 7.
2. Kaplan M. Sur une variete d'ataxie cerebelleuse acquise de l'enfance avec tremblement oculaire. *Arch Fr Pediatr*. 1959; 16: 1124-9.
3. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy in infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962; 25: 271-9.
4. Dyken P, Kolar O. Dancing eyes, dancing feet: infantile polymyoclonia. *Brain*. 1968; 91: 305-20.
5. Swaiman KF, Ashwal S. Movement disorders and disorders of the basal ganglia. *Pediatric neurology. Principles and practice*. Third ed. St. Louis, Missouri: Editorial 1999. Vol. II. p. 818-9.
6. Rodriguez-Barrionuevo AC. Síndrome de Kinsbourne: revisión de nuestra casuística. *Rev Neurol*. 1998; 26: 956-9.
7. Inuzuka T. Paraneoplastic opsoclonus myoclonus syndrome (POMS). *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 2000; 31: 62-4.
8. Mitchell W. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics*. 2002; 109: 1.
9. Parisi MT. Optimized diagnostic strategy for neuroblastoma in opsoclonus myoclonus. *J Nucl Med*. 1993; 34: 1922-6.
10. Rosenfeld M. Clinical spectrum and pathogenesis of paraneoplastic disorders of the central nervous system. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001; 15: 6.
11. Kay CL. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus in Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 831-2.
12. Wilfong AA. Opsoclonus-myoclonus with Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. *Pediatr Neurol*. 1992; 8: 77-9.
13. Tabarki B. Spontaneous recovery of opsoclonus-myoclonus syndrome caused by enterovirus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 406-7.
14. García-Morales I. Opsoclonus-myoclonus in a patient with AIDS: a good response to treatment with IV immunoglobulin. *Rev Neurol*. 1999; 29: 1346-8.
15. Ichiba N. Mumps-induced opsoclonus-myoclonus and ataxia. *Pediatr Neurol*. 1988; 4: 224-7.
16. Ramos S. Síndrome de opsoclono-mioclono. ¿Hasta cuándo seguir investigando? *Rev Neurol*. 2002; 35: 322-5.
17. Pranzatelli MR. The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 1996; 19: 1-47.
18. Pranzatelli MR. Antibodies to ACTH in opsoclonus-myoclonus. *Neuropediatr*. 1993; 24: 131-3.
19. Noetzel MJ. Anti-neurofilament protein antibodies in opsoclonus-myoclonus. *J Neuroimmunol*. 1987; 15: 137-45.
20. Hersh B. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with anti-Hu antibody. *Neurology*. 1994; 44: 1754-5.
21. Andrade-Machado R. Síndrome opsoclono-mioclono-ataxico. *Rev Neurol*. 2001; 32: 440-3.
22. Fejerman N, Fernández-Alvarez ZE. *Neurología pediátrica*. Buenos Aires: El Ateneo; 1989.