

El síndrome de los ojos danzantes. Estado actual

Begi dantzarien sindromea. Egungo egoera

M. Palacio Pina

Servicio de Pediatría, Sección de Preescolares. Hospital Aránzazu. San Sebastián.

Correspondencia: Manuel Palacio Pina, Servicio de Pediatría, Sección de Preescolares, Hospital Aránzazu, Apartado Correos 477, 20080 San Sebastián.

RESUMEN

Se estudia el estado actual del «síndrome de clonus» y síndrome infantil de movimientos de los ojos danzantes», basándonos en la evolución de los casos diagnosticados por nosotros en 1979 y, sobre todo en la revisión de la bibliografía publicada hasta la actualidad. Síndrome fundamentalmente pediátrico, su asociación a enfermedad maligna (generalmente neuroblastoma) en algunas series es baja. La etiopatogenia posiblemente autoinmune no está suficientemente aclarada. No existen en el síndrome parámetros que indiquen cuáles van a ser la evolución clínica y las futuras secuelas neurológicas del mismo.

polomioclonía infantil⁽¹⁾, opsoclonus mioclonus⁽²⁾.

En aquel entonces⁽⁵⁾ quedaron muchas lagunas sin aclarar. Por ello, al haber seguido la evolución de nuestros dos pacientes hasta la actualidad y haber revisado la literatura que sobre el tema se ha publicado a lo largo de estos años, intentamos exponer el estado actual del problema.

HISTORIA

PALABRAS CLAVE

Síndrome de los ojos danzantes; Opsoclonus; Neuroblastoma.

Kinsbourne en 1962⁽²⁾ describe esta entidad clínica, caracterizada por el inicio agudo o subagudo de opsoclonus, mioclonías y ataxia. Poco después⁽⁶⁾ se señala la asociación de DOS y neuroblastoma manifiesto u oculto, que va a exteriorizarse meses o

LABURRENA

Begi dantzariak sindromearen egungo egoera azterzen da, 1979 garren urtean guk diagnostikatuak 2 kasuetan eta, batez ere, gaur argitaratutako bibliografiaren berrikustapekin batiz bat sindrome pediatrikoa, bere asoziazioa gaixotasum gaiztoekin (neuroblastoma ia beti) ez da andia serie batzutan. Bere posible etiopatogenia autoinmune es da nahi

ko argia. Ez dago sindrome honetan bere bilakaera klinikoa eta ondorio neuroendocrino-psicológicoak antzemateko parametrarik.

HITZ GAKOAK

Begi dantzarioak sindromea; Opsoklonusa; Neuroblastoma.

INTRODUCCIÓN

En 1979 tuvimos la oportunidad de estudiar dos pacientes afectos del «síndrome de los ojos danzantes»⁽¹⁾ (DOS) asociado a neuroblastoma abdominal. Síndrome también conocido como encefalopatía micoclónica infantil⁽²⁾, síndrome de Kinsbourne⁽²⁾,

El vínculo patogénico entre la sintomatología neurológica y el tumor se señala en 1988⁽¹¹⁾ que estaría establecido, bien por sustancias tóxicas de origen tumoral o no tumoral (cistathionina)⁽¹²⁾ que afectarían al cerebro, bien por virus que dañarían simultáneamente cerebro y cresta neural, o bien por anticuerpos antineuroblastoma que actuarían de forma cruzada con el sistema nervioso central⁽¹¹⁾. Caso de no evidenciarse tumor oculto, serían virus los que producirían y desencadenarían la clínica neurológica por un mecanismo inmunológico⁽⁴⁾.

Todas las justificaciones etiopatogénicas y fisiopatológicas del DOS se basaban única y exclusivamente en el efecto beneficioso sobre la sintomatología del mismo

con tratamiento inmunosupresor tipo ACTH⁽²⁾.

En 1989 se insiste^(13, 14) en que el tratamiento con ACTH o corticoides conlleva a una mejoría de la clínica del DOS en la mayoría de los casos, pero no parece influir en el curso evolutivo de la enfermedad. Son frecuentes las recaídas, así como las secuelas neurológicas de tipo motor, del lenguaje e intelectuales.

ESTADO ACTUAL

Así las cosas, y al llegar al momento presente, nos podemos plantear algunas cuestiones sobre el DOS.

¿Son correctas las afirmaciones hechas hasta el momento?. ¿Se conoce mejor la etiopatogenia y fisiopatología del síndrome?. ¿Cuál es el sustrato patológico del mismo?. ¿Existe algún parámetro que indique su pronóstico a largo plazo?.

Sobre la evidencia de que el DOS se presenta fundamentalmente en niños de la primera infancia (edad media de 20 meses en la serie de 54 pacientes con DOS de Pohl⁽¹⁵⁾, con un mínimo de edad de 3 meses y un máximo de 8,17 años), hemos de manifestar que se trata de un cuadro clínico infrecuente. En la literatura pediátrica española no llegan a 20, incluidos los dos nuestros, los casos publicados^(14, 16-21, 49).

En toda la bibliografía a nuestro alcance, son mayoría los casos de DOS asociados a tumoración maligna, generalmente originaria de la cresta neural: neuroblastoma o ganglioneuroblastoma, que aquéllos en que no se encuentra tumoración presente u oculta. En alguna aportación bibliográfica se observa que la enfermedad maligna que se asocia a DOS ha sido un hepatoblastoma⁽²²⁾, un linfoma intracraneal⁽²³⁾ o una leucosis linfoblástica aguda⁽¹⁵⁾.

Esta asociación DOS-enfermedad maligna ha sido estimada en un 50%⁽²⁴⁾. Sin em-

bargo, en la serie de Pohl⁽¹⁵⁾ seguidos los pacientes, alguno de ellos hasta 25 años, dicha asociación no se encuentra más que en cuatro casos (tres neuroblastomas y una leucosis linfoblástica aguda), lo cual representa solamente el 10% de la serie. Por otra parte, únicamente el 2-3% de los niños con neuroblastoma debutan o presentan en su curso clínico DOS⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Los casos de DOS no asociados a enfermedad maligna, se han atribuido a un proceso viral previo o postvacunal viral, aun cuando los estudios del líquido cefalorraquídeo que siempre se han realizado han resultado normales, salvo en contadas excepciones^(15, 28). En los enfermos aportados por Lema⁽²⁹⁾ se encontraron niveles altos de interferón en dicho líquido.

Los exámenes anatómicos encefálicos efectuados con técnicas de imagen, habitualmente han sido normales. Ocasionalmente se ha citado alguna alteración cerebelosa⁽³⁰⁾ o de la región pontocerebelosa⁽³¹⁾. Informes necrópsicos de este síndrome se recogen muy pocos en la literatura y el citado por Pohl en su serie fue normal.

La patogenia del DOS aunque se atribuye a causa inmunológica que podría explicar: 1) la presentación o recurrencia de DOS después de un proceso viral⁽²⁴⁾, y 2) los casos de este síndrome asociados a neuroblastoma que se establecen simultáneamente o después de haber extirpado el tumor⁽³²⁾, precisamente cuando se han normalizado los niveles de catecolaminas (hormonas estas últimas que desconocemos el papel que puedan desempeñar en la patogenia del DOS asociado a neuroblastoma, ya que su paso por la barrera hematoencefálica es muy pobre dada su baja solubilidad lipídica). Pues bien, esta teoría inmunológica no está lo suficientemente documentada y clarificada⁽³³⁾ a pesar de haberse detectado en el suero de pacientes con DOS, solo o asociado a neuroblastoma, un aumento significativo de autoanticuerpos IgG

e IgM para los citoplasmas de las células de Purkinje cerebelosas, así como para algunos axones de la sustancia blanca y de nervios periféricos. Estudio este último que ha resultado negativo en los enfermos con neuroblastoma sin DOS o en los pacientes con otro tipo de desórdenes neurológicos o no neurológicos.

El inicio de la clínica es agudo en la mayoría de los casos y subagudo en los menos, estando casi siempre presente el opsoclonus, término emitido por Orzechowski⁽³⁴⁾ y consistente en movimientos irregulares, caóticos, involuntarios y arrítmicos de los ojos; «bailoteo loco» de ambos globos oculares, decimos nosotros. La intensidad de la clínica en la fase inicial del DOS no guarda relación con la edad del paciente ni tampoco con el tipo de la evolución que va a seguir⁽¹⁵⁾.

El control sintomático del DOS se alcanza en el 60-80%^(32, 35) de los casos con tratamiento con ACTH o corticoides^(2, 7, 14, 24, 49), aunque hay series que obtienen una respuesta inicial positiva de forma total o parcial en el 100% de los pacientes. No obstante, hay que reiterar que a pesar de todo, el tratamiento hormonal no influye en el curso evolutivo del DOS, puesto que se van a presentar recaídas en el 80% de los casos⁽¹⁵⁾. Por ello en un intento de evitar dosis reiteradas de ACTH o corticoides, algunos autores vienen ensayando dosis altas de inmunoglobulinas por vía endovenosa^(36, 37), cuya evaluación y valoración de efectos beneficiosos o adversos habrá que realizar a largo plazo.

En la asociación DOS-neuroblastoma, el pronóstico «quod ad vitam» de este último parece extraordinariamente mejor^(24, 38). Aun cuando este aserto no se cumple en todas las series⁽¹⁵⁾. Por este motivo, se piensa que el futuro de los pacientes con DOS y neuroblastomas podría estar relacionado con el índice de expresión de ciertos genes en células tumorales. La ausencia de am-

plificación del proto-oncogén N-myc predispondría a un relativo buen pronóstico⁽³⁹⁻⁴¹⁾, y lo mismo ocurriría con altos niveles de expresión del gen Trk⁽⁴²⁾. Sin embargo, ha de ser el estudio de éstos y otros marcadores tisulares (índice de ADN diploide/tetraploide, g-glicoproteína), sin olvidarse los séricos (LHH, enolasa y ferritina)⁽⁴³⁾, los que indiquen el futuro previsible del neuroblastoma asociado a DOS⁽⁴⁴⁾.

Las secuelas de tipo neuro y/o psicológico que a largo plazo se desencadenan en DOS son elevadas en frecuencia, siendo variable el grado de gravedad de las mismas^(15, 45-47). Grado, que es independiente de la edad del paciente y riqueza sintomológica inicial del DOS, así como del curso evolutivo del síndrome. Y otro tanto se puede decir de los casos de DOS asociados a tumoración maligna⁽⁴⁸⁾.

Nuestros dos casos de DOS asociados a neuroblastoma abdominal estadio III de Evans se diagnosticaron el año 1979. Los dos se instauraron de forma aguda. Uno en un niño de 16 meses y el otro en una niña de 13 meses. Tras la extirpación quirúrgica de la tumoración, el cuadro neurológico remitió en un caso a los 4 días y en el otro tras administración adicional de ACTH durante 63 días. Con posterioridad y hasta el momento presente no han presentado recaída de DOS, y, salvo un bajo rendimiento escolar en ambos, su exploración es normal.

CONCLUSIONES

1. DOS es un síndrome generalmente pediátrico y de infrecuente incidencia.
2. Son muchas las series en que la asociación DOS-neuroblastoma es baja.
3. Su patogenia, aunque parece ser de naturaleza autoinmune, sigue sin estar bien aclarada.
4. La evolución clínica del DOS es incierta e independiente de la edad del pa-

ciente y de la intensidad en y con que se inicia el cuadro. Y otro tanto se puede manifestar de los casos de DOS asociados a neuroblastoma.

5. El pronóstico vital del neuroblastoma asociado a DOS podría estar en relación con la edad del paciente y, sobre todo con los marcadores tisulares y séricos del tumor.
6. Las secuelas de tipo neuro y/o psicológico a largo plazo son frecuentes en este síndrome, bien curse solo o asociado a tumoración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dyken P, Kolar O. Dancing eyes, dancing feet infantile polymyoclonia. *Brain* 1968; **91**: 305-320.
2. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg and Psychiatr* 1962; **25**: 271-279.
3. Tamura K, Kurciwa Y. Opsoclonus-myoclonus syndrome in acute cerebellar ataxia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1971; **25**: 129-135.
4. Pampiglione G, Maia M. Syndrome of rapid irregular movements of eyes and limbs in childhood. *Br Med J* 1972; **1**: 469-473.
5. Palacio M, Ruiz Benito M, Mondragón F, Solórzano C, Tovar JA. Encefalopatía mioclónica infantil con opsoclonus y neuroblastoma. A propósito de dos observaciones. *Ann Esp Pediatr* 1983; **18**(2): 118-122.
6. Salomon G, Chutorian AM. Opsoclonus and occult neuroblastoma. *New Engl J Med* 1968; **279**: 475-477.
7. Bray P, Zitter FA, Lahay ME, Myers GG. The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy. *J Pediatr* 1969; **75**: 983-990.
8. Pinsard N, Pons Cerdán C, Mancin J, Livet MO, Bernard R. Le syndrome ataxia opsoclonus-myoclonias. *Ann Pediatr* 1980; **27**: 269-273.
9. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph JA. Proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 1971; **27**: 374-378.
10. Breslow N, McCann B. Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res* 1971; **31**: 2101.
11. Meana A, Bonet de Luna C, López J y cols. Síndrome de Kinsbourne. (Encefalopatía opsomíoclónica). A propósito de dos observaciones. *Acta Pediatr Esp* 1988; **46**: 520-522.
12. Swaiman K, Wright F. *The practice of Pediatric Neurology* 1975; Volumen 1: 232.
13. Fejerman N, Fernández Alvarez E. *Neurología Pediátrica* 1989; **4**: 34 y 63-64.
14. Nikerson B, Hutter J. Opsoclonomyoclonus and neuroblastoma. Response to ACTH. *Clin Pediatrics* 1979; **18**: 446-448.
15. Pohl KRE, Pritchard J, Wilson J. Neurological sequelae of the dancing eye syndrome. *Eur J Pediatr* 1996; **155**: 237-244.
16. Navarro González J, Martínez Caro A, Claro González F, Del Valle Núñez, Gómez Pérez C. Encefalopatía mioclónica infantil y ganglioneuroblastoma. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Ann Esp Pediatr* 1973; **6**: 398-410.
17. Martínez JM, Delgado G, Delgado A y cols. Encefalopatía mioclónica infantil con opsoclonus (síndrome de Kinsbourne) aparentemente primitiva. A propósito de tres observaciones. *Rev Esp Pediatr* 1976; **32**: 366-376.
18. Fernández Alvarez E, Camino A, Pineda M y cols. Enfermedad de Kinsbourne. *Ann Esp Pediatr* 1978; **11**: 461-470.
19. Castel V, Ferrer J, Verdeguez A, Moreno JA, Taboada D. Neuroblastoma con síndrome opsocerebelomíoclónico y malformación de fosa posterior. *Ann Esp Pediatr* 1980; **13**: 1047-1050.
20. López Rivas M, Couselo Sánchez JM, Rodicio García M. Encefalopatía opsomíoclónica y ganglioneuroblastoma. Forma tardía de presentación. *Rev Esp Pediatr* 1992; **286**: 329-330.
21. Eiris Puñal J, Fernández Alonso J, Sánchez Lasfres J y cols. Síndrome de Kinsbourne. Su heterogeneidad clínica. *Ann Esp Pediatr* 1995; **42**: 298-300.
22. Wilfong AA, Parke JT, McCrarr JA. Opsoclonus-myoclonus with Beckwith Weidmann syndrome and hepatoblastoma. *Pediatr Neurol* 1991; **8**: 77-79.
23. Tsuzaka K, Aimoto Y, Ninami M, Moriwaka F, Tashiro K. A case of primary intracranial malignant lymphoma presenting as opsoclonus-polymyoclonia syndrome. *Clin Neurol* 1993; **33**: 194-198.
24. Boltshauser E, Deonna TH, Hurt HR. Myoclonic encephalopathy of infants for «dancing eyes» syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1979; **34**: 119-133.
25. Farelly C, Daneman A, Chan S y cols. Occult neuroblastoma presenting with opsoclonus: Utility of computed tomography. *ARL* 1984; **142**: 807-810.
26. Hohlschneider AM, Geiger H, Bolkenius N, Janka G, Lampert F. Spätfolgen beim neuroblastoma: Paraneoplastische Erkrankungen und

- Therapielofolgen. *Monatschr Kinderheilk*1977; **125**: 69-73.
27. Williams TH, House RF Jr, Burget EO, Lynn HB. Unusual manifestations of neuroblastoma. Chronic diarrhoea, polymyoelonic-opsoelonus and erythrocyte abnormalities. *Cancer*1972; **29**: 475-480.
 28. Cogan DG. Ocular dysmetria, flutter like oscillations of the eyes and opsoelonus. *Arch Opt-halmol*1954; **51**: 318-335.
 29. Lema F, Maisin A, Roseto A, Driencourt M, Piussan C. Presence of interferon in cerebrospinal fluid in nontumoral opsoelonic ataxia. *Arch Franc Pediatr*1983; **40**: 331-333.
 30. Tuchman RF, Alvarez LA, Kantrowitz AB, Moser FG, Llena J. Opsoelonus-myoclonus syndrome: correlation of radiographie an pathological observations. *Neuroradiology*1989; **31**: 250-252.
 31. Hattori T, Hirayama K, Yamada T, Kojima S. Pontine lesion in opsoelonus myoclonus syndrome shown by MRI. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988; **51**: 1572-1575.
 32. Telander RC, Smithson WA, Groover RV. Clinical outcome in children with acute cerebellar encephalopathy and neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; **24**: 11-14.
 33. Connolly AM, Pestronk A, Metha S, Pranzatelli MR, Nostzel MJ. Serum autoantibodies in childhood opsoelonus-myoclonus syndrome. An analysis of antigenic targets in neural rissues. *The Journal of Pediatrics*1997; **130**(6): 878-884.
 34. Orzechowsky K. De l'ataxie dysmetrique des yeux. Remarques sur l'ataxie des yeux myoclonique (opsoelonie, opsochorie). *J Psychol Neurol*1927; **35**: 1-18.
 35. Pinsard N, Pons-Cerdan C, Mancini J, Liver MO, Bernard R. Ataxia-opsoelonus-myoclonus syndrome. *Semin Hospitaux de Paris*1981; **57**: 488-494.
 36. Sugie M, Sugie Y, Akimoto H y cols. High-dose IV human immuno-globulin in a case with infantile opsoelonus polymyoelonic syndrome. *Acta Pediatr*1992; **81**: 371-372.
 37. Petruzzi MJ, de Alarcón PA. Neuroblastoma-associated opsoelonus-myoclonus treated with intravenously administred immune globulin G. *J. Pediatr*1995; **27**: 328-329.
 38. Altman AJ, Bachner RL. Favourable prognosis for survival in children with coincident opsoelonus and neuroblastoma. *Cancer*1976; **37**: 846-852.
 39. Cohn SL, Salwan H, Herts CV, Maurer HS y cols. Syngle copies of the N-myc oncogene in neuroblastoma in children presenting with the syndrome of opsoelonus-myoclonus. *Cancer* 1988; **62**: 723-726.
 40. Livingstone A, Mairs RJ, O'Donoghue J, Gaze MN, Wheldon TE. N-myc gene copy number in neuroblastoma call lines and resistance to experimental treatment. *Eur J Cancer*1994; **30**: 382-389.
 41. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med*1985; **313**: 1111-1116.
 42. Nakagawara A, Nakagawara MA, Scavarda NJ, Azar GS, Cantor AB, Brodeur GB. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med*1993; **328**: 847-854.
 43. Castel Sánchez V, Melero Moreno C, García-Miguel García Rosados P y cols. Neuroblastoma en niños menores de un año. *Ann Esp Pediatr* 1997; **47**: 584-590.
 44. Woods W, Lemius B, Tuchman M. El neuroblastoma como representación de distintas entidades clinicobiológicas. Revisión y perspectiva del Quebec Neuroblastoma Screening Project. *Pediatrics*1992; **33**(1): 26-30.
 45. Marshall PC, Brett Em, Wilson J. Myoclonic encephalopathy of chidhood a long term follow up study. *Neurology (Minneapolis)*1979; **28**: 348.
 46. Pliophys AV, Greaves A, Yoshida W. Anti-CNS antibodies in childhood neurological disease. *Neuropaediatrics*1989; **20**: 93-102.
 47. Stephenson JBP. *Cerebellar disorders. Pediatric neurology*Oxford 1979. Blackwell Scientific Publications.
 48. Koh PS, Raffansperger JG, Berry S y cols. Long-term outcome in children with opsoelonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J Pediatr*1944; **125**: 712-716.
 49. Yglesias A, Barau J, Narbona J. Síndrome de Kingsbourne. Tratamiento a largo plazo con dosis mínimas de ACTH. *Acta Pediatr Esp*1994; **52**: 562-565.