

Síndrome de Kinsbourne: Papel de Rituximab.

Kinsbourne Syndrome: Role of Rituximab.

M.A. Navarro Dávila,¹ Y. Hernández Gago²

Resumen

El Síndrome de Kinsbourne también conocido como “síndrome de opsoclonus–mioclonus” (SOM) o “síndrome de los ojos danzantes” se considera una enfermedad rara y poco frecuente. Se caracteriza por una triada clásica: movimientos oculares rápidos, irregulares, multidireccionales (opsoclonus), movimientos mioclónicos en tronco, cara y/o extremidades y ataxia. La etiología es diversa pudiendo presentarse tanto de origen paraneoplásico como no paraneoplásico e idiopática. Fundamentalmente el tratamiento se realiza con inmunosupresores (corticoides), posteriormente inmunoglobulinas inespecíficas endovenosas y rituximab endovenoso. Procedemos a presentar un caso clínico de un niño de 4 años el cual presentó dicho síndrome debido a una infección por *Klebsiella pneumoniae*.

Palabras clave: Ataxia; infección; Síndrome; Kinsbourne; mioclonus; Opsoclonus

Abstract

Kinsbourne syndrome, also known as “Opsoclonus-myoclonus syndrome” or “Dancing eyes syndrome” is a rare condition characterized by rapid, irregular, multi-directional eye movements (opsoclonus), myoclonic movements in the trunk, face and/or limbs and ataxia. It occurs in children aged between 6 and 36 months. Its etiology may be paraneoplastic (neuroblastoma), non-paraneoplastic (infectious processes) or idiopathic. Regardless of its etiology, immunosuppressive drugs have been used in order to reduce the formation of antibodies possibly involved in the pathophysiology. We report the case of a four years-old boy with this syndrome secondary to an infectious urinary illness. He had ataxia, opsoclonus, upper limbs myoclonus, irritability and altered sleep pattern. Neuroblastoma was ruled out. Initial management was done with methylprednisolone pulses, followed by oral prednisolone and intravenous gammaglobulin. He started with rituximab with a good response. He had progressive clinical improvement, and is currently asymptomatic with no sequelae. In these patients a paraneoplastic syndrome should always be ruled out.

Keywords: Ataxia; Infection; Kinsbourne; syndrome; Myoclonus; Opsoclonus

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 3, 2018

Introducción

El Síndrome de Kinsbourne conocido también como “síndrome de opsoclonus–mioclonus” (SOM) o “síndrome de los ojos danzantes,” es una enfermedad rara que se presenta con mayor frecuencia en los 3 primeros años de la vida con incidencia 0,18 casos por millón por año.¹ Los primeros datos sobre esta enfermedad fueron en 1913 cuando Orzechowski describe una afección neurológica aguda y adquirida que consistía en movimientos caóticos de los ojos a los que llamo opsoclonos.¹ En 1959 Kaplan y col describieron un tipo de ataxia asociada a temblores oculares, posteriormente Kinsbourne en 1962 enmarca el cuadro en una triada clásica de movimientos oculares rápidos, irregulares, multidireccionales (opsoclonus),

movimientos mioclónicos en tronco, cara y/o extremidades y ataxia.

En un 15 % de los casos se pueden presentar cuadros atípicos; puede asociarse con irritabilidad, alteraciones del comportamiento y el sueño, mutismo y letargia. La etiología es variable: paraneoplásica (neuroblastoma), no paraneoplásica (infecciones, inmunizaciones, intoxicaciones) e idiopática.¹ El tratamiento se hace con inmunosupresores, con el fin de reducir la formación de anticuerpos involucrados en la fisiopatología.² Procedemos a presentar el caso clínico de un paciente diagnosticado con síndrome de Kinsbourne en tratamiento con Rituximab.

Niño de 4 años de edad que a las 36 horas de vida comenzó con crisis clónicas de hemicuerpo derecho .Se

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria , Carretera del Rosario s/n 38007 . Santa Cruz de Tenerife, España

²Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, España

Correspondencia:

Marco Antonio Navarro Dávila
Carretera del Rosario S/N 38007. 627136503
E-mail: mnnavdav@gmail.com

le realizó un TAC craneal donde se evidenció una lesión isquémica en región parietal izquierda. Se realizó un diagnóstico de ACV isquémico.

Como antecedentes familiares: padres sanos, primer y único hijo sin abortos previos. Respecto a antecedentes personales de interés: embarazo de 40 +1 semanas de evolución normal. No presentó hipertensión arterial ni diabetes gestacional. Parto eutócico con un test de Apgar de 9/9. No precisó reanimación ni presentó ictericia.

Las pruebas realizadas durante el periodo neonatal fueron: punción lumbar, CPK, lactato, amonio en sangre, EEG, ecografía de cráneo, aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina, Test CDT siendo todas ellas normales. Presentó un hemograma normal salvo trombopenia moderada, haciendo una interconsulta a hematología descartando patología hematológica. Se trató con fenobarbital con resolución del episodio.

A los 17 meses (noviembre 2014) se produjo un segundo ingreso, destacando a la exploración física: buen estado general, reactivo a estímulos, muy irritable con opsoclonus que se exacerban con la ansiedad, hipotonía axial moderada, ataxia, dismetría, reflejos musculotendinosos presentes con fuerza y tono conservados. Presentó una otitis media y una infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae*.

Se realizaron estudios para descartar la asociación con neuroblastoma (TAC cerebral, cuello, tórax, abdomen y pelvis, catecolaminas en orina y gammagrafía con MIBG, siendo todas las pruebas normales).

Debido a presentar esta tríada característica (movimientos oculares erráticos, ataxia, mioclonías fluctuantes) y descartando otras patologías se diagnosticó un síndrome de Kinsbourne de probable etiología infecciosa. Se decidió iniciar tratamiento con Tetracosactido (ACTH) IM 1mg/1ml con 0.4 mg/día durante 1 semana, estableciendo una pauta de reducción a lo largo de 1 mes. Al finalizar el tratamiento se controla ataxia y movimientos oculares erráticos.

En enero presentó un brote del Síndrome de Kinsbourne asociada a una ITU por *Klebsiella pneumoniae* y se decide reintroducir ACTH IM diaria durante una semana y con una pauta de reducción en 6 meses.

Debido a la falta de control de ataxia con diferentes esquemas de tratamiento de ACTH, se decidió probar tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días y terapia corticoidea con prednisona diaria. Para comodidad del paciente se decidió cambiar la pauta a 1 gramos/kg/día durante 2 días. El paciente presentó una evolución favorable al principio del tratamiento, aunque si bien los días previos a la infusión presentó un empeoramiento de la ataxia con aumento de las caídas y presencia de opsoclonus.

Debido a la refractariedad del cuadro y al empeoramiento de la ataxia en los procesos infecciosos se

decidió iniciar tratamiento con rituximab intravenoso a dosis de 500 mg/m²/(2 dosis) con intervalo de 2 semanas, debiendo realizar a los 3 meses niveles de inmunoglobulinas y subpoblaciones linfocitarias. Si el paciente presentaba niveles de CD19 > 2% y riesgo alto de recidiva se aconsejaba seguir con rituximab hasta dos años con un intervalo entre dosis de 6 meses.

El paciente presentó un descenso al 0.3 % desde el 14% en Linfocitos B CD19 a los 3 meses de la 2ª dosis, por lo que se decide administrar una 3ª dosis a los 6 meses. En la actualidad el paciente presenta una mejoría del estado motor por lo que se decide disminución de corticoides y se encuentra a la espera de la determinación de subpoblaciones linfocitarias tras la 3ª dosis para así decidir si continuar a no con rituximab.

Discusión

El síndrome de Kinsbourne se le considera una enfermedad rara con una incidencia variable según la población estudiada. Al igual que lo comentado en la literatura nuestro paciente inició con un cuadro clínico convulsivo, ataxia y posteriormente mioclonías y opsoclonus. Los hallazgos principales de este síndrome incluyen ataxia troncal y apendicular, asociada con opsoclonus, así como regresión del neurodesarrollo, irritabilidad extrema y trastornos del sueño.³ Es muy importante realizar un diagnóstico diferencial, ya que hasta un 15% pueden cursar con un cuadro atípico y ser mal diagnosticados como ataxia cerebral aguda, síndrome de Guillain Barré y/o crisis epilépticas.⁴ Por ello se propone que el diagnóstico del Síndrome de Kinsbourne se realice cuando estén presentes 3 de las cuatro características: opsoclonus, mioclonus/ataxia, cambios comportamentales y/o trastornos del sueño y neuroblastoma.⁵

La patogénesis no está clara todavía aunque se cree que es de origen autoinmune, dado la presencia de autoanticuerpos. El 50 % de los casos de opsoclonus mioclonus están asociados a neuroblastoma, por ello el diagnóstico se debe enfocar a la búsqueda del tumor.¹ Otras causas, como en el caso de nuestro paciente, son de origen infeccioso, en concreto una infección por *Klebsiella pneumoniae*, siendo uno de los microorganismos más prevalentes que pueden desarrollar el síndrome; además de *Salmonella* entérica, rotavirus, citomegalovirus, herpes virus tipo 6 y hepatitis C.⁴ El tratamiento consiste en bolos de metilprednisolona seguido de corticoides orales y posteriormente inmunoglobulinas endovenosas.⁶

Con la implantación de un tratamiento temprano con inmunomoduladores se consigue una evolución favorable y se previenen las secuelas. En nuestro paciente se usaron esteroides como prednisona junto con inmunoglobulinas endovenosas. Aunque se mantuvo un tiempo estable, posteriormente empeoró por lo que fue necesario iniciar tratamiento con rituximab por vía intravenosa a 500 mg/m².

Actualmente se encuentra en tratamiento con rituximab asociado a inmunoglobulinas y en pauta de descenso de corticoides con notable mejoría y sin presencia de efectos adversos asociados.

En conclusión, el síndrome de Kinsbourne es una enfermedad rara, de incidencia variable que se presenta principalmente en la infancia. Nuestro paciente presentó un cuadro característico con la tríada clásica. La evolución posterior al tratamiento ha sido favorable, solo con empeoramiento de la clínica cuando presenta algún síndrome infeccioso.

La duración de la terapia, elección del fármaco y el método de monitorización de la enfermedad no se conocen con claridad. Por todo ello, sería recomendable la realización de un ensayo clínico aleatorizado, pero debido a que es una enfermedad rara es impracticable.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Referencias

1. Gorman MP. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Crr Opin Pediatr*. 2010 .Dec;22 (6): 745-50 .
2. Aguilera S, Botella M, Salado C, Bosque A, Ocio I, Montiano J. Síndrome opso-mioclono atáxico paraneoplásico. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32: 91-5.
3. Berridge G, Menassa D. Glutamate receptor $\delta 2$ serum antibodies in pediatric opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *Neurology* 2018 Jul.;e1-e10.
4. Chang HB, Koch T, Hopkins K, Malempati S. Neuroblastoma found in a 4 year old after rituximab therapy for opsoclonus-myoclonus. *Pediatr Neurol*. 2006;35:213-5.
5. Desai J, Mitchell WG. Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1482.
6. Ben N, Mrabet Salou. Childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: A case series from Tunisia. *Brain and Development*. 2017; 39:751-755.