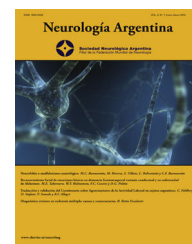




Sociedad Neurológica Argentina  
Filiat de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Caso clínico

# Síndrome de opsoclonus mioclonus como manifestación de una hiperglicinemia no cetósica: reporte de caso y revisión de la literatura



Rosmery Villa Delgado<sup>a,\*</sup> y Margarita García Meléndez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pediatría, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

<sup>b</sup> Neurología Pediátrica en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Docencia en Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2020  
Aceptado el 19 de noviembre de 2020  
On-line el 29 de enero de 2021

#### Palabras clave:

Ataxia, Glicina, Hiperglicinemia no cetósica, Síndrome de opsoclonus-mioclonus

#### Keywords:

Ataxy, Glycine, Nonketotic hyperglycinemia, Opsoclonus-myoclonus syndrome

### R E S U M E N

La hiperglicinemia no cetósica (HGNC) es trastorno neurometabólico que ocasiona una variedad de manifestaciones neurológicas. No obstante, en la literatura no se encuentran casos reportados de síndrome de opsoclonus mioclonus (SOM), como parte de este espectro clínico; este síndrome es comúnmente asociado con entidades paraneoplásicas, pero en nuestro paciente fue la manifestación sintomática de una HGNC. El diagnóstico se fundamenta en la elevación de la glicina en plasma y LCR, aunque algunos casos pueden verse retrasados por presentaciones atípicas. Actualmente no existe un tratamiento curativo específico y ocasiona importantes secuelas neurológicas.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Opsoclonus mioclonus syndrome as a manifestation of a non-ketotic hyperglycinemia: Case report

#### A B S T R A C T

Nonketotic hyperglycinemia (NKH) is a neurometabolic disorder that causes a variety of neurological manifestations. However, there are no reported cases of opsoclonus myoclonus syndrome in the literature as part of this clinical spectrum. This syndrome is commonly associated with paraneoplastic disorder, but in our patient it was the symptomatic manifestation of HGNC. The diagnosis of NKH is established with the elevation of glycine in plasma and CSF, although some cases may be delayed by atypical presentations. Currently, there is no specific curative treatment and it causes important neurological sequelae.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rosmery179@gmail.com](mailto:rosmery179@gmail.com) (R. Villa Delgado).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.11.003>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El síndrome de *opsoclonus mioclonus* (SOM) es una enfermedad poco común, a menudo asociado con neuroblastoma; el diagnóstico es clínico y se cree que la fisiopatología es inmunológica; mientras que la hiperglicinemia no cetósica (HGNC) es un raro trastorno neurometabólico con una estimación de nacimientos en todo el mundo de 1:76.000<sup>1</sup>, tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y es causada por mutaciones en los genes que codifican las proteínas del sistema de clivaje de la glicina, acumulándose en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y desencadenando un espectro de manifestaciones neurológicas graves, principalmente encefalopatía mioclónica temprana con patrón de paroxismo supresión. Nuestro objetivo es reportar el primer caso en la literatura de un paciente con HGNC manifestado clínicamente como SOM, el cual fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, como investigación con riesgo mínimo; se obtuvo previo consentimiento informado de los padres.

## Caso clínico

Paciente masculino, producto del cuarto embarazo de padres no consanguíneos, sin complicaciones, parto vaginal con adecuada adaptación neonatal. Previamente sano, presenta a los 17 meses de edad cuadro de regresión neurológica dado por estrabismo convergente, síndrome atáxico episódico recurrente, trastorno de la deglución y deterioro del lenguaje, con estudios de resonancia magnética cerebral, citológico, citoquímico y cultivo LCR normales. Evoluciona con recuperación parcial del síndrome atáxico, pero persistencia del retroceso en las pautas neuromadurativas.

Seis meses después del inicio de los síntomas presenta aparición de mioclonías erráticas continuas de las cuatro extremidades, en sueño y vigilia, crisis tónicas generalizadas y espasticidad, por lo cual se inicia manejo con ácido valproico y clonazepam. Posteriormente, se agrega al cuadro clínico la presencia de movimientos oculares caóticos tipo opsoclonus, marcada irritabilidad y alteraciones de la conducta. Ante la sospecha de síndrome paraneoplásico, se realizan marcadores tumorales y estudios de imagen en cuello, tórax y abdomen, siendo estos negativos, se descartaron además procesos parainfecciosos e intoxicaciones. Los estudios metabólicos muestran niveles elevados de glicina en LCR, sangre y orina. Los ácidos orgánicos urinarios y cuerpos cetónicos en suero y orina fueron negativos, con lo que se confirma el diagnóstico de HGNC.

Tiene antecedente de una hermana con cuadro clínico de características similares, que inició a los tres años de edad dado por ataxia, estrabismo y regresión de las pautas del neurodesarrollo, la cual falleció a los siete años sin diagnóstico definido.

Estudios:

- RMN cerebral simple con espectroscopia: normal.
- TAC de cráneo, tórax y abdomen: normales.
- EEG: ondas agudas y ondas lentas fronto-centrales.

- LCR: incoloro, pH: 8,0, proteínas: 9,3 mg/dL, glucosa: 42,8 mg/dL, recuento de células: 0, gram: no se observan bacterias en la muestra examinada, cultivo negativo.

Laboratorios:

- Ácido homovalínico: 24,7 (ref: 5-42 mcg/mg creatinina).
- Ácido vanilmandélico: 1,8 (ref: hasta 13,6 mg/24 h).
- Enolasa neuronal específica: 13,2 (ref: 0-16,3 ng/mL).
- Aminoácidos en sangre: histidina + glicina 521 umol/L (ref: 178-360).
- Aminoácidos en LCR: glicina 14 umol/L (ref: 3-7).
- Aminoácidos en orina: histidina + glicina 15.751 umol/gcr (ref: 1.386-11.960).
- Ácidos orgánicos en orina de cadena corta y media: negativos
- Cuerpos cetónicos: negativos.
- Relación glicina en LCR/plasma: 0,026 (normal: menor de 0,02).

## Discusión

El SOM es una rara entidad con una edad típica de inicio de uno a tres años<sup>2,3</sup>. Por lo general se presenta de forma subaguda y se caracteriza por mioclonus, ataxia y movimientos oculares caóticos (opsoclonus), generalmente intermitentes y en ráfagas; usualmente es acompañado de trastornos del sueño y de la conducta con marcada irritabilidad<sup>3</sup>. Los signos neurológicos pueden variar ampliamente en su expresión y no necesariamente estar todos presentes al debut, como en nuestro paciente. Se ha asociado en un alto porcentaje a tumores de la cresta neural, como neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma, los cuales se encuentran en aproximadamente el 50% de los casos, aunque el SOM ocurre solo en un pequeño porcentaje de los pacientes con neuroblastoma<sup>4</sup>.

Para su diagnóstico se recomienda realizar recolección en 24 h de catecolaminas urinarias, el cual es útil solo si es positivo; imágenes de TAC/RMN de cuello, tórax, abdomen y pelvis; y de no encontrarse tumor realizar centellograma con metayodobencil guanidina (MIBG); en caso seguir siendo negativos, otra alternativa es PET/TC con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (FDG) para tumores con poca o ninguna captación de MIBG. Dado que el neuroblastoma puede descubrirse varios años después del inicio del SOM, los pacientes con tumores negativos requieren una vigilancia continua<sup>5</sup>.

En el SOM también han sido reconocidas otras etiologías infecciosas, parainfecciosas, postinfecciosas, exposición a tóxicos y medicamentos; asimismo, condiciones metabólicas como el estado hiperosmolar no cetósico<sup>6</sup>; no obstante, en la literatura no encontramos casos reportados de HGNC como causante del SOM. Nuestro paciente se manifestó con un síndrome atáxico subagudo y signos característicos de SOM; el análisis de aminoácidos evidenció el diagnóstico de HGNC y las neuroimágenes fueron normales; se descartaron etiologías como aciduria orgánica, tumores, infecciones y tóxicos. Últimamente se plantea la causalidad neuroinflamatoria y autoinmune, e incluso se propone que existe la expresión de un antígeno neuronal en la periferia que active el sistema inmune<sup>7,8</sup>.

La HGNC, también conocida como encefalopatía por glicina, es un error innato del metabolismo de herencia autosómica recesiva; causada por mutaciones en los genes *GLDC* o *AMT*, que codifican proteínas del sistema de clivaje de la glicina<sup>9,10</sup>. La glicina es un aminoácido no esencial que tiene doble función en el sistema nervioso central, por una parte es un neurotransmisor inhibitorio sobre receptores específicos del tronco cerebral y la médula; por otra, es un neurotransmisor excitatorio que actúa modulando el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) en la corteza cerebral. Este aminoácido se degrada mediante el complejo enzimático glicina sintasa mitocondrial localizado en el cerebro, riñón, hígado y placenta<sup>10,11</sup>.

La actividad defectuosa del clivaje de la glicina aumenta sus concentraciones en los fluidos corporales, principalmente en LCR, hiperestimulando los receptores NMDA a nivel de la corteza, ocasionando el daño cerebral y de los receptores inhibitorios de la glicina en el tronco encefálico y la médula espinal. Esta enfermedad tiene un espectro de variaciones clínicas según el periodo de aparición de los síntomas. La forma neonatal clásica es la más frecuente y se presenta en los primeros días de vida con mioclonías, hipotonía, letargia, apnea y/o convulsiones intratables. La progresión rápida puede provocar coma, insuficiencia respiratoria y/o la muerte del paciente en las primeras semanas de vida. Los que sobreviven quedan con una encefalopatía epiléptica y gran retraso en el neurodesarrollo. El electroencefalograma (EEG) generalmente muestra un trazado de estallido/supresión durante el primer mes de vida, que cambia a hipsarritmia<sup>1,11</sup>.

Las formas atípicas de la HGNC son heterogéneas e inespecíficas, haciendo el diagnóstico más difícil como en nuestro paciente. La forma transitoria se caracteriza por niveles elevados de glicina al nacer, en plasma y LCR, que se resuelve parcial o completamente en un periodo de días a meses. La etiología de esta variante se relaciona con un retraso en la maduración del sistema de escisión de glicina y los signos clínicos son indistinguibles del fenotipo neonatal clásico<sup>12,13</sup>. En la forma de presentación tardía, el periodo neonatal es normal y los síntomas neurológicos pueden aparecer desde el primer año hasta la adolescencia, se caracteriza por retraso o regresión del desarrollo psicomotor, corea, trastornos de la conducta, con o sin crisis convulsivas<sup>13</sup>.

El diagnóstico bioquímico consiste en la cuantificación simultánea de glicina en plasma y LCR; con el análisis de ácidos orgánicos en orina para descartar una aciduria orgánica. Se considera que la relación de niveles de glicina en LCR/plasma es superior a 0,08 en la variante clásica, mientras que en las variantes atípicas se encuentra entre 0,02-0,04<sup>13</sup>. Nuestro caso tenía una relación de 0,026. Los exámenes confirmatorios son principalmente mediante pruebas genéticas moleculares y las pruebas enzimáticas se usan solo en casos seleccionados; sin embargo, estos estudios solo son realizados en algunos laboratorios del mundo<sup>1,14</sup>.

La literatura recomienda que se realice la cuantificación de glicina en LCR, en los casos con niveles aumentados de este aminoácido en orina y sangre, además debe haber ausencia de cetoacidosis y acidemia orgánica<sup>13</sup>, las cuales se descartaron en nuestro paciente. En cuanto a las neuroimágenes, la resonancia magnética en las formas clásicas, por lo general revela atrofia cerebral progresiva con mielinización retardada

y la RNM con espectroscopia muestra un aumento de la señal de glicina en el cerebro de los pacientes. Aunque en las formas atípicas tanto el EEG como la RNM agregan poco al diagnóstico, ya que no muestran anomalías específicas, y en la espectroscopia tampoco se ha podido mostrar aumento de la glicina<sup>12,15</sup>.

En la actualidad no existe un tratamiento que mejore el pronóstico de la HGNC. La restricción de glicina en la dieta no es efectiva; otras opciones terapéuticas van dirigidas a disminuir la concentración de glicina y a bloquear su efecto en el receptor de NMDA, como el benzoato de sodio. También se ha estudiado el dextrometorfano, que actúa como antagonista del receptor NMDA y la ketamina, que reduce las propiedades excitadoras de dichos receptores. Estos medicamentos se han probado solos o en combinación, pero los resultados a largo plazo no han mostrado una mejoría clínica significativa, persistiendo los pacientes con frecuentes episodios convulsivos, importante retraso psicomotor e incluso la muerte<sup>12,16</sup>. La terapia antiepiléptica tiene pobre resultado, ya que en la mayoría de los casos no se pueden controlar las crisis y medicamentos como el ácido valproico, uno de los más usados, inhibe el sistema de escisión de glicina, causando altos niveles séricos. De modo que en la literatura existen reportes de casos sobre el incremento en el número de crisis con este tratamiento<sup>17,18</sup>. En cuanto al pronóstico, la variante neonatal muestra una muy alta tasa de mortalidad y la infantil importantes secuelas de discapacidad motora, cognitiva y epilepsia refractaria.

Respecto al tratamiento del SOM, se sugiere iniciar de forma urgente un enfoque de múltiples modalidades de inmunoterapia para la neuroprotección con hormona adrenocorticotrópica (ACTH), inmunoglobulina IV y/o rituximab, este tratamiento se ha asociado con mejor respuesta clínica y mejor pronóstico cognitivo. Otra opción de inmunoterapia combinada se basa en dexametasona, proporcionando una opción viable para los pacientes menos gravemente afectados o cuando no se tenga la disponibilidad de ACTH<sup>5,19</sup>.

En conclusión, el SOM está frecuentemente asociado con entidades paraneoplásicas, sin embargo, en este paciente fue la manifestación sintomática de una HGNC, consideramos que este sería el primer caso reportado en la literatura y amplía aún más la información acerca de su espectro clínico. El diagnóstico se fundamenta en la elevación de la glicina en plasma y LCR, pero puede retrasarse en los casos atípicos, dadas las manifestaciones clínicas inespecíficas y las sutiles elevaciones de la glicina. Aunque un diagnóstico temprano no afecta el curso clínico de la enfermedad, sí permite una adecuada asesoría genética, con la posibilidad de diagnóstico prenatal.

---

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van Hove JLK, Coughlin C, Swanson M, Hennermann JB. Nonketotic Hyperglycinemia. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 2019.
2. Pike M. Opsoclonus–myoclonus syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013;12:1209–11.
3. Pang KK, de Sousa C, Lang B, Pike MG. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus–myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:156–61.
4. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2005;22:8–19S-S-L.
5. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al. Swaiman's Pediatric Neurology E-Book: Principles and Practice. Elsevier Health Sciences; 2017.
6. Morres CA, Dire DJ. Movement disorders as a manifestation of nonketotic hyperglycemia. *J Emerg Med.* 1989;7:359–64.
7. Raffaghello L, Conte M, De Grandis E, Pistoia V. Immunological mechanisms in opsoclonus-myoclonus associated neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:219–23.
8. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR, Colliver JA. Cytokines, cytokine antagonists, and soluble adhesion molecules in pediatric OMS and other neuroinflammatory disorders. *J Neurol Sci.* 2013;326(1–2):53–8.
9. Liu S, Wang Z, Liang J, Chen N, OuYang H, Zeng W, et al. Two novel mutations in the glycine decarboxylase gene in a boy with classic nonketotic hyperglycinemia: case report. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:e225–9.
10. Kikuchi G, Motokawa Y, Yoshida T, Hiraga K. Glycine cleavage system: reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2008;84:246–63.
11. Veríssimo C, Garcia P, Simões M, Robalo C, Henriques R, Diogo L, et al. Nonketotic hyperglycinemia: a cause of encephalopathy in children. *J Child Neurol.* 2013;28:251–4.
12. Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab.* 2005;86:61–9.
13. Contreras Roura J, Camayd-Viera I, Padrón-Díaz AD, Martínez-Rey L. Diagnóstico bioquímico de la Hiperglycinemia no cetósica in Cuba. *Neurología.* 2018;33:549–50.
14. Applegarth DA, Toone JR. Nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy): laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2001;74:139–46.
15. Viola A, Chabrol B, Nicoli F, Confort-Gouny S, Viout P, Cozzone PJ. Magnetic resonance spectroscopy study of glycine pathways in nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Res.* 2002;52:292–300.
16. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR, Christodoulou J, Tan ES, Ferguson M, et al. Neurodevelopmental outcome and treatment efficacy of benzoate and dextromethorphan in siblings with attenuated nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr.* 2016;170:234–9.
17. Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T, Iai M, Tsuji M, Yamashita S, et al. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev.* 2012;34:72–5.
18. Subramanian V, Kadiyala P, Hariharan P, Neeraj E. A rare case of glycine encephalopathy unveiled by valproate therapy. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10:143–5.
19. Pranzatelli MR, Tate ED. Dexamethasone, intravenous immunoglobulin, and rituximab combination immunotherapy for pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;73:48–56.