

Zespół opsoklonie-mioklonie w przebiegu neuroblastoma

Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with neuroblastoma

Danuta Augustyn, Ewa Jamroz, Grażyna Sobol

Klinika Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Oddział Onkologii, Hematologii i Chemioterapii Kliniki Pediatrii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

STRESZCZENIE

Zespół opsoklonie–mioklonie (OMS) jest rzadkim schorzeniem neurologicznym, występującym zarówno u dorosłych jak i u dzieci jako zespół idiopatyczny, towarzyszący infekcji lub paraneoplastyczny. Charakteryzuje się obecnością wielokierunkowych, chaotycznych ruchów gałek ocznych, mioklonii i ataksji. U dzieci najczęściej ma związek z obecnością neuroblastoma. Współwystępowanie OMS u dzieci dotkniętych neuroblastoma ocenia się na 2–3%. Dowiedziono, że mają one korzystną prognozę co do przeżycia, u większości ustępują ostre objawy kliniczne, jakkolwiek u 70–80% chorych pozostają trwałe następstwa neurologiczne: opóźnienie mowy i rozwoju ruchowego, obniżenie zdolności poznawczych, zaburzenia zachowania. Uważa się, że OMS jest schorzeniem uwarunkowanym immunologicznie, chociaż patogenezą nie jest dotychczas wyjaśniona. W terapii stosuje się głównie steroidy, w cięższych przypadkach dożylną podaż immunoglobulin. Podkreśla się pilną potrzebę dalszych badań biologiczno-immunologicznych zespołu i określenia standardów postępowania diagnostyczno-leczniczego. Autorzy prezentują przypadek 22-miesięcznej dziewczynki, diagnozowanej i leczonej z powodu OMS w przebiegu neuroblastoma. W oparciu o piśmiennictwo dokonują analizy trudności diagnostycznych i terapeutycznych tego rzadkiego zespołu.

Słowa kluczowe: opsoklonie, mioklonie, ataksja, neuroblastoma, opóźnienie rozwojowe

ABSTRACT

Opsoclonus–myoclonus syndrome is a rare neurological disorder affected both adults and children. It occurs as an idiopathic, parainfectious or a paraneoplastic process, characterized by multidirectional, chaotic eye movements, myoclonus and ataxia. In children the most common associated neoplasm is neuroblastoma. The incidence of OMS with neuroblastoma is approximately 2–3%. There is evidence that these children have better prognosis for survival and the majority do have resolution of clinical symptoms of opsoclonus–myoclonus syndrome. However, 70–80% of the group has persistent neurological and developmental sequel: speech and motor delay, cognitive deficits, behavioral problems. There is evidence that the pathophysiology of OMS syndrome is an immune-mediated, although the pathogenesis is still not clearly understood. The treatment is based on steroids associated to intravenously immunoglobulins in severe cases. OMS in children need further biologic and immunologic investigations and for establish diagnostic and therapeutic standards. Authors present a case-study of 22 months-old girl suffered from OMS with neuroblastoma. Based on the recent literature authors widely discuss diagnostic and therapeutic problems in this rare syndrome.

Key words: opsoclonus, myoclonus, ataxia, neuroblastoma, developmental delay

Pojęcie zespołu opsoklonie–mioklonie wprowadził angielski lekarz M. Kinsbourne w roku 1962. W opublikowanej wówczas pracy *Myoclonic encephalopathy of infants* analizował sześć przypadków dzieci w wieku 9–20 miesięcy, u których wystąpiły uogólnione mioklonie prowadzące do ataksji oraz opsoklonie: szybkie, różnokierunkowe ruchy gałek ocznych. Charakterystykę zespołu autor zdefiniował po wykluczeniu neuroinfekcji, padaczki, ostrej ataksji mózdkowej i chorób zwyrodnieniowych mózgu. Podkreślał nagły początek objawów i przewlekły, niepostępujący, intermitujący przebieg jak również brak możliwości ustalenia czynnika etiologicznego [1].

Funkcjonujące w piśmiennictwie synonimy zespołu to: encefalopatia miokloniczna Kinsbourne'a, *opsoclonus-myoclonus-ataxia* (OMA), *dancing eyes syndrome* [2–5]. Choroba występuje rzadko, może pojawić się w każdym wieku jako zespół idiopa-

tyczny, towarzyszący infekcji bądź paraneoplastyczny. Około 50% przypadków ma związek z obecnością neuroblastoma. Natomiast 2–3% dzieci dotkniętych neuroblastoma prezentuje objawy kliniczne zespołu opsoklonie–mioklonie [2, 4–9].

Uważa się, że choroba jest uwarunkowana immunologicznie, związana z reakcją alergiczną wyzwalającą złożony łańcuch procesów autoimmunizacyjnych. Teoria ta oparta jest na szeregu dowodów pośrednich, gdyż do chwili obecnej nie udało się określić odpowiedzialnych antygenów ani specyficznych przeciwciał [5–9]. Ze względu na rzadkość występowania zespołu i indywidualną reakcję pacjentów na leczenie nie określono dotychczas standardów postępowania terapeutycznego. Stosuje się steroidy, ACTH, dożylną podaż immunoglobulin, leki immunosupresyjne – w monoterapii lub w sposób skojarzony. Leczenie jest długotrwałe, częste są nawroty choroby [3, 4, 7, 9–11]. Według danych

z piśmiennictwa rokowanie co do ustąpienia ostrych objawów OMS jest korzystne: u około 62% chorych wycofują się one w czasie od 3 dni do 3 lat, średnio po kilku miesiącach leczenia [4]. Jednak z obserwacji długofalowych wynika, że u 70–80% pacjentów pozostają deficyty neurologiczne: opóźnienie mowy i rozwoju ruchowego, obniżenie zdolności poznawczych, zaburzenia zachowania [3, 4, 7, 10–12].

PREZENTACJA PACJENTKI

18-miesięczna dziewczynka, bez obciążeń w wywiadzie rodzinnym, z CIII, od 12 tyg. podtrzymywanej farmakologicznie z powodu skurczów przedwczesnych, urodzona o czasie z masą ciała 4300 g, oceniona w skali Apgar na 7/9 punktów, poród był powikłany pępowiną okręconą wokół szyi. Rozwój psychoruchowy do 18 miesiąca życia przebiegał prawidłowo. W listopadzie 2005 r. została przyjęta do Kliniki Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego ŚAM celem diagnostyki zaburzeń chodu, które pojawiły się 10 dni przed hospitalizacją z tendencją do narastania. Według relacji matki jednocześnie wystąpiły trudności z polykaniem i zahamowanie mowy czynnej. Przy przyjęciu zwracała uwagę drażliwość dziecka. Siedziało z podtrzymywaniem, nie potrafiło samodzielnie chodzić. W badaniu neurologicznym stwierdzono nasilone opsklonie i oczopląs, mioklonie głowy, tułowia i kończyn, hipotonię w osi ciała i w kończynach przy zachowanych odruchach ścięgniasto-okostnowych. Obraz MR głowy i kręgosłupa szyjnego był prawidłowy. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego wykazano ujemny odczyn Pandy'ego, cytozę 5/3, prawidłowe stężenia białka i kwasu mlekowego, ujemne posiewy bakteriologiczne. Narządy jamy brzusznej w obrazie USG i RTG klatki piersiowej były bez zmian. W zapisie EEG zarejestrowano obecność uogólnionych zmian napadowych. Przewodnictwo w nerwach obwodowych było prawidłowe. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych nie odbiegały od normy. Wykluczono zakażenia TORCH, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae*, EBV, wybrane aminoacydopatie i zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych jak również niedobór witamin A, E i B₁₂. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwneuronalnych. Poziom metabolitów katecholamin w dobowej zbiorce moczu, wartości antygenu karcinoembrionalnego CEA i ferrytyny były w granicach normy. W leczeniu stosowano fenobarbital, leki przeciwwirusowe, antybiotyki i steroidoterapię (Encorton 2 mg/kg/m.c.), uzyskując częściową poprawę kliniczną, tj. zmniejszenie nasilenia ataksji i opsklonii. W toku dalszych poszukiwań diagnostycznych zdecydowano o wykonaniu badania TK jamy brzusznej, które uwidocznilo obecność guza w rzucie nadnercza lewego jak również powiększonych węzłów chłonnych okołoaortalnych (ok. 2 cm). Obraz MR kręgosłupa wykluczył penetrację guza do kanału kręgowego. Po konsultacji onkologicznej, z podejrzeniem neuroblastoma, dziecko zakwalifikowano do leczenia operacyjnego i przekazano do Oddziału Chirurgii Onkologicznej i Chemioterapii Kliniki Chirurgii Dziecięcej ŚAM 12 grudnia 2005 r. wykonano resekcję zmienionego chorobowo nadnercza. Badanie histopatologiczne guza potwierdziło obecność neuroblastoma o charakterze pleomorficznym, bez amplifikacji onkogenu MYCN. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, obserwowano wyraźną poprawę kliniczną, tj. ustąpienie opsklonii i oczopląsu, samodzielny chód. Dziecko wypisano do domu z zaleceniem dalszej steroidoterapii. Podjęta ambulatoryjnie próba odstawienia steroidów nie powiodła się, czego skutkiem był nawrót objawów z licznymi opskloniami, utratą funkcji samodzielnego siedzenia i

chodu. W styczniu 2006 r. po raz kolejny pacjentka była hospitalizowana w Klinice Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego, gdzie ponownie włączono steroidy. Wobec braku korelacji mioklonii z bioelektrycznym zapisem czynności napadowej w badaniu wideometrycznym odstawiono fenobarbital. Konsultujący onkolog zdecydował o potrzebie rozszerzenia diagnostyki celem ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania choroby, w związku z czym dziecko przekazano do Oddziału Onkologii, Hematologii i Chemioterapii tutejszego ośrodka. Wykonano badanie TK klatki piersiowej, scyntyografię MIBG oraz ocenę szpiku kostnego, wykluczając obecność przerzutów. Kontynuowano steroidoterapię, uzyskując stopniowe złagodzenie objawów. Do chwili obecnej pacjentka pozostaje w obserwacji ambulatoryjnej, potrafi chodzić trzymana za rękę, opsklonie pojawiają się tylko w sytuacjach stresu. Wymaga stałego stosowania podtrzymujących dawek steroidów (Encorton 1 mg/kg/m.c./dobę), w związku z czym rozważana jest immunoterapia.

OMÓWIENIE

Kliniczna manifestacja zespołu OMS daje bardzo charakterystyczny obraz: mioklonie mogą obejmować głowę, tułów i kończyny, zakłócając ruchową czynność dowolną, nie ustępują w spoczynku. Wynikająca z nich ataksja powoduje okresową niemożność siedzenia, stania i chodzenia. W okresach zaostrzeń częsta jest dysfagia i zaburzenia artykulacji. Dolegliwości nasilają się pod wpływem ruchów czynnych, bodźców zewnętrznych i emocji. Opsklonie: mimowolne, najczęściej skojarzone ruchy gałek ocznych we wszystkich kierunkach, obecne są również w ciemnościach i po zamknięciu oczu. Mogą występować w sposób przerywany lub w cięższych stanach, ciągle [1–7, 9, 13]. Około 50% przypadków OMS wiąże się z obecnością neuroblastoma, stąd konieczność ukierunkowania diagnostyki na poszukiwanie guza. Należy wykonać badania TK lub/i MR głowy, jamy brzusznej i klatki piersiowej, ewentualnie scyntyografię MIBG, oznaczyć metabolity katecholamin w dobowej zbiorce moczu. W razie wyników negatywnych zalecane jest powtórzenie badań po 3–4 miesiącach [3, 7]. W badaniu MR głowy obraz mózgowia zazwyczaj nie wykazuje cech patologii. Jednak, jak wykazała Hayward i wsp. po blisko 8-letniej obserwacji pacjentów z OMS towarzyszącym neuroblastoma, długofalowym następstwem zespołu mogą być zmiany zanikowe mózdzku [12]. Podłoże immunologiczne choroby w opinii większości autorów wydaje się nie budzić wątpliwości. Dzieci z OMS i neuroblastoma mają lepszą prognozę co do przeżycia w porównaniu z pacjentami bez OMS [4, 5–7, 9]. Zespół najczęściej towarzyszy guzom o niższym stopniu zaawansowania i korzystniejszym obrazie histologicznym (stadium I lub II, brak amplifikacji protoonkogenu MYCN i delekcji 1p35-36). Uważa się, że w przypadku współistnienia OMS i neuroblastoma odpowiedź immunologiczna przeciwko antygenom onkoneuronálnym, prawdopodobnie ograniczająca rozrost guza (stwierdzano samoistne remisje), odpowiedzialna jest za uszkodzenia struktur układu nerwowego w reakcji krzyżowej [5–7, 10].

Szereg doniesień z piśmiennictwa potwierdza występowanie przeciwciał u dzieci z OMS i neuroblastoma [2, 7, 12, 15]. Obecność przeciwciał przeciwneuronálnych w surowicy chorych wykazała Rudnick i wsp. [7]. Connolly i wsp. udowodniła wiązanie surowiczych IgG i IgM z antygenami istoty szarej i białej mózdzku, np. komórek Purkiniego, neurofilamentów, a także aksonami nerwów obwodowych [2]. Blaes i wsp. doświad-

czalnie wykazali reakcję surowic chorych dzieci z komórkami ziarnistymi mózdzku szczura [15]. Mimo iż sam fakt obecności przeciwciał przeciwko strukturom układu nerwowego dowodzi immunologicznego podłoża zespołu, do czasu ich identyfikacji patogenezą OMS pozostaje wciąż niejasna.

Obraz płynu mózgowo-rdzeniowego u większości pacjentów wykazuje prawidłową lub podwyższoną liczbę komórek jednojądrzastych z niewielkim wzrostem poziomu białka. Stwierdzono jednak specyficzny rozkład komórek płynu ze zwiększoną ekspansją limfocytów B, obecnością komórek plazmatycznych i makrofagów, co sugeruje aktywację procesów immunologicznych [4, 8, 13, 14]. W przeprowadzonych badaniach Pranzatelli i wsp. wykazał nieprawidłowości w płynie mózgowo-rdzeniowym – zmniejszenie puli limfocytów CD4 z obniżoną proporcją limfocytów CD4/CD8, przy wzroście liczby limfocytów CD5 i CD19 oraz limfocytów T gamma-delta, co potwierdza stan aktywacji odpowiedzi komórkowej [13, 14]. Redukcja populacji limfocytów CD4 i stosunku CD4/CD8 jw. miała miejsce również we krwi obwodowej. Zwiększenie populacji limfocytów B jest klinicznie istotne ze względu na ich zdolność do syntezy przeciwciał. Powyższe zmiany występowały u dzieci z objawami zespołu opsoklonie–mioklonie współtowarzyszącemu neuroblastoma lub nie, utrzymywały się latami od początku choroby mimo stosowanego leczenia, łącznie z chemioterapią. Stopień ich nasilenia korelował z ciężkością długookresowych powikłań neurologicznych [13, 14].

Opisywane nieprawidłowości dotyczą zespołu mioklonie–opsoklonie niezależnie od jego etiologii. W opracowaniu Bartesa i wsp. analiza przypadków OMS poprzedzonych infekcją wirusową w wywiadzie wykazała obecność wzmożonej intratekalnej syntezy IgM i IgG z obecnością prążków oligoklonalnych jak również aktywowanych limfocytów B, komórek plazmatycznych i makrofagów [8]. Pojedyncze doniesienia odnośnie do badań histopatologicznych w zespole opsoklonie–mioklonie wskazują na uszkodzenie komórek tworzącego siatkowatego mostu i jądra szwu, zmiany demielinizacyjne mózdzku z obszarami gliozy oraz zanik komórek Purkiniego [5, 6, 8, 11].

U pacjentów z OMS i neuroblastoma zasadniczym elementem terapii jest chirurgiczne usunięcie guza. U części z nich opanowanie procesu rozrostowego wymaga dodatkowo stosowania chemioterapii. Usunięcie guza nie ma wpływu na obraz kliniczny już

rozwinętego OMS. Obecnie leczenie farmakologiczne zespołu bazuje na stosowaniu steroidów i ACTH. U większości pacjentów następuje gwałtowna początkowa poprawa, ale całkowita i trwała remisja uzyskiwana jest w znacznie mniejszym procencie. Po odstawieniu leków nawroty są częste. W przypadkach opornych leczeniem drugiego rzutu jest dożylna podaż immunoglobulin bądź terapia skojarzona: steroidy z immunoglobulinami [4, 7, 9–11]. W razie braku efektów podejmuje się próby leczenia immunosupresyjnego cyklofosfamidem i azatiopryną. Donoszono o korzystnych efektach stosowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenowi CD 20, które powodują poprawę kliniczną poprzez zmniejszenie populacji limfocytów B [4].

Część autorów podkreśla pozytywny wpływ chemioterapii stosowanej w leczeniu neuroblastoma na efekty leczenia OMS, inni nie potwierdzają tej tezy. Z uwagi na rzadkie występowanie zespołu i bardzo zindywidualizowaną reakcję pacjentów na leczenie do chwili obecnej nie ustalono jednolitych zasad terapii [7, 9–11]. W opracowaniu Rudnick i wsp. 71% pacjentów odpowiedziało pozytywnie na wstępną terapię steroidami lub ACTH, niezależnie od tego, czy była uprzednio stosowana chemioterapia. Początkowa odpowiedź nie korelowała jednak z późniejszym stanem neurologicznym, bez względu na sposób leczenia [7]. Wielu autorów w obserwacji długofalowej stwierdzało przetrwałe deficyty neurologiczne u 70–80% dzieci z OMS [3, 4, 7, 10, 12]. W wieloletnich badaniach Mitchell i wsp. wykazano dysfunkcje w zakresie motoryki dużej i koordynacji wzrokowo-ruchowej, opóźnienie rozwoju mowy, trudności szkolne, zaburzenia zachowania i nastroju. Badania nie potwierdziły korzystniejszej prognozy odległej po stosowaniu chemioterapii ani nie pozwoliły na określenie najskuteczniejszego sposobu leczenia [10]. Obserwacje Rudnick i wsp. dowodzą, że pacjenci z bardziej zaawansowanym stadium neuroblastoma mieli mniejszy odsetek następstw neurologicznych. Może to tłumaczyć fakt mniejszej dojrzałości, a więc również immunogenności tych guzów, a słabiej wyrażona odpowiedź autoimmunologiczna nie powoduje rozwoju OMS i późnych następstw neurologicznych [7]. Podkreśla się pilną potrzebę dalszych badań biologiczno-immunologicznych zespołu i określenia standardów postępowania diagnostyczno-leczniczego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Kinsbourne M.: Myoclonic encephalopathy of infants. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1962:25, 271.
- [2] Connolly A.M., Pestronk A., Mehta S. et al.: Serum autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: An analysis of antigenic targets in neural tissues. *J. Pediatr.*, 1997:130, 878.
- [3] Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B. et al.: Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol.*, 2006:13, 682.
- [4] Russo C., Cohn S.L., Petrucci M.J. et al.: Long term neurologic outcome in children with Opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: A report from the Pediatric Oncology Group. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1997:29, 284.
- [5] Gambini C., Coste M., Bernini G. et al.: Neuroblastic tumors associated with opsoclonus- myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases. *Virchows Arch.*, 2003:442, 555.
- [6] Wilson J.: Neuroimmunology of dancing eye syndrome in children. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2006:48, 693.
- [7] Rudnick E., Khakoo Y., Antunes N.L. et al.: Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies a report from the Children's Cancer Group Study. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2001: 36, 612.
- [8] Bartos A., Pitha J.: Opsoclonus-myoclonus-dysequilibrium syndrome: cytological and immunological dynamics in the serial cerebrospinal fluid in two patients. *J. Neurol.*, 2003:250, 1420.
- [9] Glatz K., Meinck H.-M., Wildemann B. et al.: Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome: high dose intravenous immunoglobulins are effective. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 2003:74, 277.
- [10] Mitchell W.G., Davalos-Gonzales Y., Brumm V.L. et al.: Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics*, 2002:109, 86.

- [11] Veneselli E., Conte M., Biancheri R.: Effect of steroid and high-dose immunoglobulin therapy on opsoclonus-myoclonus syndrome occurring in neuroblastoma. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1998;30, 15.
- [12] Hayward K., Jeremy R.J., Jenkins S. et al.: Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. *J. Pediatr.*, 2001;139, 552.
- [13] Pranzatelli M.R., Travelstaed A.L., Tate E.D. et al.: Immunophenotype of blood lymphocytes in neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2004;26, 718.
- [14] Pranzatelli M.R., Travelstaed A.L., Tate A.D. et al.: B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome. Immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology*, 2004;62, 1526.
- [15] Blaes F., Fuhlhuber V., Korfei M. et al.: Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann. Neurol.*, 2005;58, 313.

Adres do korespondencji:

Klinika Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice, e-mail: d.augustyn@wp.pl.