

Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы)

Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, О.Б. Малевич, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Татьяна Викторовна Шаманская totti111@list.ru

Синдром опсоклонус-миоклонус (ОМС) является редким неврологическим синдромом. Длительное существование неврологических симптомов у пациентов без должного проведенного обследования и лечения, ошибки в диагнозе при первичном обращении больных свидетельствуют о том, что большинство врачей не осведомлены о данном синдроме и критериях его диагностики. Педиатр, который наблюдает ребенка раннего возраста с мозжечковой атаксией, должен знать о том, что это состояние может быть проявлением ОМС. С нейробластомой (НБ) ассоциированы 50 % случаев ОМС, развившегося в детском возрасте. Однако до настоящего времени возникают трудности в ранней диагностике этого состояния, определении объема инициального обследования и тактики терапии. В данной статье приведен обзор литературы, посвященный различным аспектам патогенеза, диагностики, клиники, лечения и прогноза при ОМС. Отдельно рассмотрены вопросы, посвященные ОМС, ассоциированному с НБ.

Ключевые слова: синдром опсоклонус-миоклонус, нейробластома, дети

Opsoclonus-myoclonus syndrome and neuroblastoma (a review of literature)

D. Yu. Kachanov, T. V. Shamanskaya, O. B. Malevich, S. R. Varfolomeeva

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow

Opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) is a rare neurological disorder. Chronic neurological symptoms in patients, improperly examined and treated, and diagnostic errors during their first visit to a doctor suggest that most physicians are unaware of this syndrome and criteria for its diagnosis. The pediatrician who follows up an infant with cerebellar ataxia must know that this condition may be a manifestation of OMS. 50 % of childhood-onset OMS cases are associated with neuroblastoma (NB). However, to date difficulties have emerged in the early diagnosis of this condition and in the determination of initial examination scope and therapy policy. This paper reviews the literature on different aspects of the pathogenesis, diagnosis, clinical presentation, treatment, and prognosis of OMS. The issues of NB-associated OMS are considered separately.

Key words: opsoclonus myoclonus syndrome, neuroblastoma, children

Введение

Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС) (табл. 1), известный под синонимами «синдром танцующих глаз» и «энцефалопатия Кинсбурна», характеризуется 3 основными симптомами: опсоклонус (совместные быстрые, нерегулярные и неравномерные по амплитуде движения глазных яблок, обычно в горизонтальной плоскости, наиболее выраженные в начале фиксации взгляда), миоклонус (подергивания неэпилептического характера, которые захватывают туловище, конечности и лицо) и атаксия. Эти симптомы часто ассоциированы с поведенческими нарушениями (например, раздражительностью, плаксивостью, вплоть до проявлений аутоагрессии и агрессии по отношению к родителям), нарушением сна и когнитивными расстройствами.

История вопроса

Впервые синдром, включающий в себя мозжечковую атаксию, странные движения глаз и подергивания мышц, был описан в 1962 г. детским неврологом М. Kinsbourne и назван «миоклоническая энцефалопатия

младенчества» (МЭМ) (Myoclonic Encephalopathy of Infancy, MEI) [1]. В течение последующих 5 лет многие подобные клинические случаи обозначались термином «синдром танцующих глаз», «синдром танцующих ног», «синдром Кинсбурна» и ОМС. Однако в сообщении М. Kinsbourne не описывалось связи данного синдрома с НБ. Ассоциация между НБ и МЭМ была описана позднее в 1968 г. G. E. Solomon и A. M. Chutorian [2].

Таблица 1. ОМС

Ключевые определения
ОМС в 50 % случаев ассоциируется с нейробластомой (НБ)
НБ в сочетании с ОМС имеет благоприятные характеристики опухоли и благоприятный прогноз
Компьютерная томография (КТ)/магнитно-резонансная томография (МРТ) являются ведущими методами в выявлении НБ в сочетании ОМС
У 70 % пациентов, несмотря на проводимое лечение, сохраняется неврологический дефицит

Эпидемиология и этиология

Изучение эпидемиологии ОМС представляет значительные трудности и обусловлено как редкостью данной патологии, так и сложностями диагностики. Частота встречаемости ОМС, по данным популяционного исследования в Великобритании, составляет 0,018 на 100 тыс. населения всех возрастных групп [3]. Наиболее часто данный синдром встречается у детей в возрастной группе 1–3 года, медиана возраста на момент появления первых симптомов составляет 18 мес [3]. Описаны случаи развития ОМС во взрослой популяции. При этом, в отличие от детей, в этиологическом плане в данной возрастной группе большую роль играют инфекционные агенты и такие виды злокачественных новообразований (ЗНО), как рак легкого и рак молочной железы [4–8].

У детей в зависимости от этиологии ОМС подразделяют на паранеопластический, параинфекционный и идиопатический.

ОМС, так же как мозжечковая дегенерация и энцефалиты, может относиться к паранеопластическим неврологическим проявлениям у пациентов со ЗНО. Частоту встречаемости этих синдромов оценить довольно сложно. По данным некоторых авторов, она составляет около 1 случая на 10 000 пациентов со ЗНО [9]. ОМС в детской популяции наиболее часто является паранеопластическим процессом (ПНП), ассоциированным с нейрогенными опухолями (НБ, ганглионейробластома, ганглионейрома), реже с другими видами новообразований (тератома, лимфома Ходжкина, гепатобластома) [10, 11]. По данным М. Pranzatelli, у пациентов с ОМС НБ выявляется в 50–80 % случаев [12]. Однако, в связи с редкостью и малоизученностью синдрома, другие авторы предполагают более широкий диапазон встречаемости НБ при ОМС (2–90 % случаев) [13]. Данное предположение связано с известным фактом о возможной спонтанной регрессии НБ, что может затруднить постановку этиологического диагноза, или, напротив, со сложностью в ряде случаев диагностического поиска опухоли. Причинами последнего обстоятельства могло быть неполное проведение обследования. Пациентам с ОМС в ряде случаев не проводились КТ и МРТ грудных и брюшных полостей, а заключение об отсутствии опухоли основывалось на отрицательных результатах скинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) и данных рентгенологического исследования, т.е. методов, которые являются недостаточно чувствительными для выявления опухоли малого размера [14]. Важность адекватного обследования пациентов и совершенствование диагностических возможностей, направленных на выявление нейрогенной опухоли, подчеркивается данными, полученными учеными в Великобритании. Частота выявления нейрогенных опухолей при ОМС у детей повысилась с 0 и 8,2 % в 60-х и 70-х годах XX века до 42,9 % в настоящее время [15].

Другой возможной этиологической причиной ОМС в детской популяции являются инфекции (пост- или параинфекционный процесс). В качестве этиологических агентов, ответственных за развитие ОМС, рассматриваются вирус Эпштейна–Барр, вирус Коксаки, герпесвирус 6-го типа, вирус гепатита С. Однако наличие персистенции вируса не исключает наличия опухолевого процесса и требует дополнительного обследования, направленного на поиск опухоли, амбулаторного наблюдения у онколога каждые 6 мес в течение 4 лет от начала появления первых неврологических нарушений [3, 14, 16]. Иногда этиология остается не выявленной, в этих случаях речь идет об идиопатической форме ОМС.

Патогенез

Клинические особенности течения ОМС и результаты исследований, направленных на понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания, указывают на аутоиммунную природу процесса. Частота аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунные поражения щитовидной железы и ревматические болезни, у родственников пациентов с ОМС значительно выше, чем в контрольной группе (15 % против 2 %) [17]. Кроме того, показана ассоциация ОМС с определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса (локус DRB1 01). Данные факты указывают на генетическую предрасположенность к развитию ОМС [18, 19].

В основе развития ОМС у больных со ЗНО лежит противоопухолевый иммунный ответ, направленный против опухоли-ассоциированных антигенов (ОАА) с перекрестной реактивностью в отношении структур центральной нервной системы (ЦНС). Как и при других видах паранеопластических синдромов, сопровождающихся поражением ЦНС, активация иммунной системы в ответ на наличие ОАА влечет за собой целую серию событий: 1) апоптоз опухолевых клеток; 2) процессинг апоптотических клеток дендритными клетками с последующей миграцией последних в лимфатические узлы; 3) активация CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов; 4) проникновение активированных CD8⁺ Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер, повреждение нормальных нейронов, экспрессирующих некоторые антигены, общие с клетками опухоли. Результатом последних событий является развитие нейродегенеративных изменений и клиники ПНП.

Роль иммунологических механизмов при ОМС, ассоциированном с НБ, подтверждается гистологической картиной опухоли в виде выраженной лимфоцитарной инфильтрации и наличия лимфоидных фолликулов. Следует отметить, что в патогенезе ОМС играет роль как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета. Роль В-клеточного иммунного механизма доказана клиническими исследованиями, показавшими

экспансию В-лимфоцитов в спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с ОМС и способность клеток НБ продуцировать фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF) и некоторые хемокины [20, 21].

В последние годы подтверждаются данные о том, что инфильтрация ткани опухоли лимфоидными клетками основана на способности клеток НБ продуцировать хемокины. Хемокины — протеины с низкой молекулярной массой, которые связываются с родственным рецептором, вызывают клеточный ответ, в частности лимфоидную миграцию и активацию. L. Raffaghello et al. продемонстрировали, что хемокины CCR7, CXCR4 и CXCR5 и их лиганды экспрессируются как на опухолевых клетках, так и на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах [22]. Также показано, что хемокины играют ключевую роль в механизмах экспансии В-клеток в СМЖ. Фактор, активирующий В-клетки (BAFF), представляет собой ключевую молекулу, ответственную за выживание В-клеток. V. Fülhuber et al. показали высокое соотношение BAFF в СМЖ у пациентов с ОМС и пациентов с воспалительными поражениями ЦНС [23]. Однако в отличие от пациентов с воспалительными поражениями больные с ОМС не имели повреждения гематоэнцефалического барьера, что указывает на то, что он мог быть секретирован в спинномозговом канале. По-видимому, BAFF может секретироваться и клетками НБ, и глиальными клетками. Эти данные подтверждены и другими исследовательскими группами [24].

Также есть данные, указывающие на участие Т-клеточного звена в механизме развития ОМС. Наряду с экспансией В-клеток отмечается повышение гамма/дельта Т-клеточных субпопуляций и активация CD8⁺ Т-лимфоцитов в СМЖ [25].

Различные нейрональные ядерные антитела (АТ) были выявлены при опухолях, сопровождающихся ПНП. К данным АТ относятся анти-Nu АТ при мелкоклеточном раке легкого, анти-Ri АТ при раке молочной железы, анти-Yo АТ при раке молочной железы и яичников [26, 27]. Несмотря на постулируемую аутоиммунную природу процесса у детей с ОМС, данные о частоте встречаемости антинейрональных АТ в детской популяции значительно разнятся. В одном из исследований анти-Nu АТ выявлялись у 4 % детей с НБ и ОМС [28]. E. Rudnick et al. показали наличие антинейрональных анти-Nu АТ у 81 % больных с ОМС. Причем титр АТ не коррелировал с тяжестью клинического течения неврологических расстройств и с ответом на терапию [29]. Описано присутствие в сыворотке больных антинейрональных АТ классов IgG и IgM, АТ к нейрофиламентам. Выработанные АТ перекрестно реагируют с опухолевыми клетками и здоровыми нейрональными клетками, вызывая неврологические нарушения у пациентов с ОМС и ЗНО [27, 30, 31]. Наиболее часто у детей с ОМС действие АТ направле-

но против цитоплазматических антигенов клеток Пуркинье мозжечка. В настоящее время используются различные методики для выявления АТ (серологический анализ, флоуцитометрия) при ОМС у детей, однако значительные различия в частоте встречаемости данных АТ не позволяют использовать их определение как рутинную методику диагностики данного ПНП.

Основные теории понимания патогенеза ОМС легли в основу терапевтических протоколов, которые будут рассмотрены ниже.

Особенности нейrogenных опухолей, сопровождающихся синдромом опсоклонус-миоклонус

НБ является опухолью, которая по сравнению с другими видами ЗНО наиболее часто сопровождается развитием ПНП. Частота ОМС при НБ достигает 2–4 % [32]. Наиболее часто ОМС встречается при локализованных стадиях НБ (табл. 2). Опухолевые массы обычно локализованы в забрюшинном пространстве и средостении [33]. Как правило, это небольшие по размеру образования (в большинстве случаев до 5 см). В 90 % опухоль носит нематастатический характер. По всей видимости, именно выраженность противоопухолевого иммунного ответа организма у пациентов с ОМС определяет малые размеры образования и отсутствие метастазов. Однако именно такая активность иммунного противоопухолевого ответа приводит в данной группе больных к развитию тяжелых аутоиммунных нарушений. Отсутствие обнаружения опухоли при первичной диагностике может быть связано с ее регрессией к моменту проведения диагностического поиска [34].

Таблица 2. ОМС и НБ

Характеристики опухоли	Особенности при ОМС (встречающиеся наиболее часто)
Локализация опухоли	Забрюшинное пространство
Стадия	I и II
Наличие отдаленных метастазов	Отсутствуют
Гистологический тип опухоли	Ганглионейробластома
Прогностическая группа по INPC	Благоприятная
Статус гена MYCN	Отсутствие амплификации

Средняя продолжительность периода от момента появления клинических симптомов до постановки диагноза по разным данным составляет несколько месяцев. Описан случай обнаружения ганглионейробластома через 3 года от начала первых клинических проявлений ОМС [35].

Чаще встречаются дифференцированные гистологические варианты НБ (ганглионБ). Большинство случаев относится к прогностически благоприятной группе по международной гистологической классифи-

кации НБ (International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system)). Диффузная и обширная лимфоцитарная инфильтрация с лимфоидными фолликулами является характерной гистологической особенностью НБ с ОМС [36]. В большинстве своем описано отсутствие неблагоприятных цитогенетических маркеров (амплификации гена *MYCN*) при данной патологии. Описаны лишь единичные случаи *MYCN*-положительной НБ в сочетании с ОМС, все эти пациенты имели неблагоприятный прогноз, что подчеркивает влияние неблагоприятных цитогенетических изменений на прогноз заболевания вне зависимости от других факторов [37]. В этом же исследовании было показано, что гиперплоидия при НБ и ОМС не всегда ассоциирована с хорошим прогнозом.

НБ в сочетании с ОМС чаще метаболически низкоактивная опухоль. Повышение уровня метаболитов катехоламинов в моче отмечается в небольшом проценте случаев. МЙБГ – фармакологический аналог норадреналина и гуанидина, конкурирует с биогенными аминами за процесс поглощения и хранения в адренергических и хромоаффинных тканях. Специфичность и чувствительность скинтиграфии МЙБГ при НБ составляет около 76 % при I и II стадиях заболевания, при сочетании НБ и ОМС этот процент может быть еще ниже [38]. Данные особенности необходимо учитывать при проведении диагностического поиска у больных с ОМС. Рентгенографии, ультразвукового исследования, скинтиграфии с МЙБГ иногда бывает недостаточно для обнаружения опухоли. КТ и МРТ (головы, шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза) у пациентов с синдромом ОМС играют более значимую роль для обнаружения опухолевых масс.

В клинической картине классическим является проявление всех 3 составляющих (миоклонус, опсоклонус, атаксия) на момент дебюта заболевания, и тогда диагноз не вызывает сомнения. В 38 % случаев у пациентов с НБ на момент презентации может быть выражено проявление только 1 или 2 симптомов. Степень выраженности неврологических изменений на начальном этапе одинакова у пациентов с ОМС в сочетании с НБ и без НБ. Только в одном исследовании было показано, что неврологические изменения были более выражены у пациентов с ОМС и НБ [39]. В редких случаях ОМС развивается у больных с ранее верифицированным диагнозом НБ. Описан случай развития ОМС у пациента с 4S стадией НБ, локализованной в области шеи, после 6 курсов полихимиотерапии [40].

Традиционно лечение НБ в сочетании с ОМС, как правило, хирургическое ввиду локализованной стадии заболевания. Проведение химиотерапии (ХТ) показано в редких случаях.

Лечение ОМС при НБ такое же, как при ОМС без НБ, и включает в себя кортикостероиды, внутривенные

иммуноглобулины (ВВИГ), циклофосфамид, ритуксимаб. Большинство (более 70 %) пациентов отвечают уже на начальный этап лечения кортикостероидами [29].

Прогноз ЗНО для пациентов с НБ и ОМС хороший, и 3-летняя общая выживаемость достигает 90 % при всех стадиях НБ [41–43]. Было высказано предположение, что ХТ может улучшить прогноз у части пациентов со стороны неврологического статуса. В одном из исследований у 6 из 9 пациентов, которые получали ХТ, был отмечен полный регресс неврологической симптоматики [41]. Неврологический ответ у пациентов с распространенными стадиями заболевания был также несколько лучше, возможно, это было связано с проведением ХТ у этой группы больных. Однако пока неясно, влияет ли на неврологический ответ назначение ХТ или это следствие более низкого аутоиммунного компонента у пациентов с распространенными стадиями НБ. Несмотря на проводимую терапию, у 70 % пациентов остаются неврологические изменения в виде расстройств координации, речи, движения глазных яблок, поведения [43].

Клиническая картина и диагностика

Неврологическое расстройство можно охарактеризовать как ОМС в случае наличия хотя бы 3 из 4 признаков: опсоклонус, миоклонус/атаксия, нарушение поведения и/или нарушение сна и НБ. Обнаружение опухоли позволяет окончательно верифицировать диагноз. По данным наблюдений многих авторов, клиническая картина ОМС у детей развивалась постепенно и в основном была схожей. Сначала появлялось нарушение походки вплоть до абазии, тремор рук, тела, дизартрия, вся симптоматика сопровождалась нарушением сна и поведения. Опсоклонус глазных яблок присоединялся практически как последний из составляющих симптомов.

Опсоклонус (или миоклония взора) – разновидность нистагма, а именно – возвратно-поступательный нистагм. Его отличие от других видов нистагма: спонтанные, группированные, неритмичные, конъюгированные движения с различной скоростью, нерегулярные повороты глазного яблока в стороны, указывает на поражение мозжечка и его стволовых связей [44]. Нет привязанности нистагма в одну сторону, что в сочетании с отсутствием четкой латерализации нарушенных координаторных проб и атаксии указывает на диффузное поражение мозжечка. Но, как упоминалось выше, опсоклонус в начале заболевания может отсутствовать. Поэтому врачу-неврологу всех детей с атаксией, нарушением походки и расстройством поведения следует наблюдать и осматривать в динамике на возможное появление опсоклонуса и для уточнения природы заболевания. T. Nerman et al. описали случай острой мозжечковой атаксии, ассоциированной с НБ. Авторы рассматривали данный случай как нетипичный ОМС,

так как отсутствовал опсоклонус глазных яблок [45]. Известный французский детский невролог J. Aicardi рекомендовал всем пациентам с длительной мозжечковой атаксией неустановленной этиологии предполагать наличие НБ [46].

Основным стандартом в постановке диагноза ОМС является грамотно проведенное неврологическое исследование и правильный топический диагноз. Оценку выраженности неврологического расстройства, как первоначальную, так и на фоне терапии, проводят по специальным шкалам.

Первая шкала, разработанная М. Pranzatelli, состоит из 12 неврологических симптомов ОМС (1-й и 2-й симптом – шаткость походки, 3-й и 4-й – туловищная атаксия, 5-й – неустойчиво сидит, 6-й – плохая вертикализация, 7, 8, 9-й – работа рук, 10-й и 11-й – опсоклонус, 12-й – дизартрия), каждый симптом оценивается в баллах от 0 до 3. По результатам суммы баллов устанавливается степень тяжести ОМС (0 – норма, 0–14 – легкая, 15–24 – средняя, 25 и более – тяжелая степень) [47].

Вторая шкала оценивает 5 параметров (стабильность туловища, походку, функцию рук, опсоклонус и нарушение поведения) от 0 до 3 баллов (разработана К.К. Matthey) [48]. Рекомендуется всем пациентам проводить оценку по 2 шкалам.

Течение ОМС длительное (месяцы, годы) и волнообразное. На фоне иммуносупрессивной терапии наблюдается регрессия симптомов. Хотя рецидив неврологических нарушений может вызвать интеркуррентная респираторная инфекция, снижение дозы стероидов. Любой дополнительный стрессовый фактор (даже прорезывание зубов, как естественный процесс) также ухудшает неврологическую картину.

Дифференциальный диагноз проводится с целым рядом других заболеваний. В первую очередь необходимо исключать патологию мозжечка и ствола головного мозга (опухоль, сосудистую патологию, рассеянный склероз, травму). Не стоит забывать о такой распространенной детской неврологической патологии, как эпилепсия.

При клинически доказанном ОМС необходимо установить этиологический диагноз. Стандартом является проведение обследования, включающего в себя общеклинические исследования (гемограмма, биохимический анализ крови и т. д.), МРТ головного мозга, электроэнцефалограмму. Комплекс исследований, направленный на поиск опухоли, включает в себя проведение МРТ/КТ грудной клетки, шеи, брюшной полости, малого таза, сцинтиграфии с МЙБГ, определение уровня метаболитов катехоламинов в моче, онкомаркеров (ферритин, нейронспецифическая енолаза, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин). Для исключения инфекционной природы синдрома проводится исследование крови на вирусы (полимеразная цепная реакция вирусов герпеса 6-го типа, Эпштейна–

Барр, цитомегаловируса и др.). Важным является проведение инициального исследования крови и ликвора методом проточной цитометрии на количество CD20 и CD19 лимфоцитов. Также это необходимо для последующей оценки динамики заболевания и контроля терапии.

Терапия

Учитывая иммунный характер развития ОМС, основой терапии является применение иммуносупрессивных препаратов. «Золотым стандартом» является использование глюкокортикостероидов или адренокортикотропного гормона. Возможен пероральный прием стандартных доз или внутривенное введение высоких доз (так называемая «пульс-терапия») глюкокортикостероидов. В настоящее время не показано преимущества между глюкокортикостероидами и адренокортикотропным гормоном в лечении ОМС [49, 50]. Ввиду большой частоты развития рецидивов при отмене гормональной терапии длительность ее может составлять несколько лет с высокой вероятностью развития побочных эффектов (гипертонии, ожирения, остеопороза и т. д.) [34, 39].

Неудовлетворительные результаты лечения, возврат симптомов после отмены гормональной терапии, наличие выраженных побочных эффектов привели к включению в схемы лечения других иммуносупрессивных препаратов.

ВВИГ в терапии ОМС применяются самостоятельно или в сочетании со стероидами. В ряде работ был отмечен неврологический ответ на терапию после ВВИГ [51, 52]. Также было показано улучшение неврологической симптоматики при добавлении к стандартной терапии кортикостероидами циклофосфамида [53].

В настоящее время в разных странах нет единого подхода к терапии ОМС. В Европе используется ступенчатая терапия с пошаговой интенсификацией лечения, начиная с пульс-терапии дексаметазоном и добавления циклофосфамида и ритуксимаба у пациентов с недостаточно выраженным неврологическим ответом [54].

Детской онкологической группой (Children's Oncology Group, COG) в США проводится рандомизированное исследование III фазы, основной целью которого является определение роли ВВИГ в лечении ОМС у пациентов с НБ. Протокол включает в себя использование преднизолона и циклофосфамида с или без добавления ВВИГ [55].

Другая американская группа под руководством М. Pranzatelli определила роль активированных В-лимфоцитов в цереброспинальной жидкости пациентов с идиопатическим ОМС или в связи с НБ [56]. Данные результаты явились обоснованием целесообразности применения в дополнение к адренокортикотропному гормону и ВВИГ анти-CD20 моноклональных АТ (ритуксимаб).

В настоящее время также проводятся клинические испытания II–III фазы человеческого анти-CD20 моноклонального АТ Ofatumumab, которое может использоваться у пациентов с аллергическими реакциями на ритуксимаб [35].

Если части пациентов может потребоваться агрессивная и длительная терапия, то у других детей ответ может быть получен при использовании монотерапии. Поэтому выбор лечебной тактики должен быть обоснован и направлен на достижение клинического неврологического улучшения в сочетании с попыткой минимизировать побочные эффекты от проводимого лечения. И всегда это должно быть сочетание лекарственной терапии с другими методами лечения, такими как физиотерапия, лечебная физкультура, логопедия, психотерапия и индивидуальное обучение.

Прогноз

Функциональное значение мозжечка выходит за пределы регулирования координации движений, он прямо или опосредованно влияет на систему восприятия и другие высшие психические функции. В детском возрасте при максимально активной обучающей функции мозжечка его координирующие и балансирующие функции еще не сформированы, отчасти поэтому при его патологии (как, например, ОМС, аномалии развития) у детей отмечаются более заметные сенсорные и психические феномены, в том числе когнитивные нарушения, по сравнению со значительно менее выраженными и постоянными нарушениями координации движений [57]. В связи с этим, в отличие от исхода НБ, ассоциированной с ОМС, исход самого паранеопластического синдрома неблагоприятный. От 70 до 90 % детей имеют стойкую инвалидность, главным образом за счет когнитивных нарушений, атаксии, расстройств поведения и нарушений экспрессивной и рецептивной речи, тремора. Реже наблюдаются страбизм, обсессивно-компульсивные расстройства [58]. Большой процент детей страдает расстройствами сна, включая бессонницу и ночные пробуждения. Поведенческие проблемы включают депрессию, дефицит внимания,

гиперактивность, атаки ярости и агрессии. При опросе родителей о самой значительной проблеме на их взгляд большинство ответило (в порядке убывания значимости) так – атаксия, нарушение речи, проблемы с поведением, проблемы в понимании устной речи [13]. Суммируя все вышесказанное, большинство пациентов с ОМС имеют серьезные неврологические проблемы в будущем, несмотря на проводимые современные схемы терапии. Все они нуждаются в реабилитационных мероприятиях, специализированном обучении в дальнейшем.

Выводы

Суммируя все вышесказанное, пациенты с ОМС скорее будут замечены врачом из-за неврологической симптоматики, а не из-за клинических проявлений опухоли (НБ). Однако должны быть применены все указанные диагностические мероприятия для выявления причины заболевания (опухоли). Из-за редкости этого синдрома мультидисциплинарное и международное сотрудничество будет очень полезно для стандартизации диагностики и лечения и направлено на улучшение неврологического ответа и качества жизни данной категории больных.

В конце нашей статьи мы выносим на обсуждение несколько вопросов, которые могут вызвать дискуссию на страницах нашего журнала. Возможно, кто-то захочет поделиться своим опытом в ведении больных с ОМС и НБ или описанием клинических случаев этого редкого синдрома (табл. 3). Совместная работа необходима нам для объединения усилий, направленных на изучение и лечение ОМС и других ПНП, и создания мультицентровой группы по ведению больных с ОМС и НБ.

Таблица 3. Вопросы для обсуждения

Кто наблюдает и проводит лечение ребенка с ОМС и НБ?
Протокол лечения ОМС
Объем, длительность и место проведения реабилитационных мероприятий

ЛИТЕРАТУРА

1. Kinsbourn M. Myoclonic encephalopathy of Infants. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1962;25:271.
2. Rothenberg A.B., Berdon W.E., D'Angio G.J. et al. The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: a historical review. J Springer 2009;39:723–6.
3. Pang K.K., de Sousa C., Lang B., Pike M.G. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the UK. Eur J Paediatr Neurol 2010;14(2):156–61.
4. Bataller L., Graus F., Saiz A., Vilchez J.J. Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study G. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Brain 2001;124(Pt 2):437–43.
5. Blaes F., Jauss M., Kraus J. et al. Adult paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with antimitochondrial autoantibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(11):1595–6.
6. Giometto B., Taraloto B., Graus F. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes. Brain Pathol 1999;9(2):261–73.
7. Buckanovich R.J., Posner J.B., Darnell R.B. et al. Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. Neuron 1993;11(4):657–72.

8. Grant R., Graus F. Paraneoplastic movement disorders. *Mov Disord* 2009;24(12):1715–24.
9. Darnell R.B., Posner J.B. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543–54.
10. Titulaer M.J., Soffietti R., Dalmau J. et al. European Federation of Neurological Societies. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18(1):19–e3.
11. Fitzpatrick A.S., Gray O.M., McConville J., McDonnell G.V. Opsoclonusmyoclonus syndrome associated with benign ovarian teratoma. *Neurology* 2008;70(15):1292–3.
12. Pranzatelli M.R. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:186–228.
13. Tate E.D., Allison T.J., Pranzatelli M.R., Verhulst S.J. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs* 2005;22(1):8–19.
14. Gorman M.P. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:745–50.
15. Bruncklaus A., Pohl K., Zuberi S.M., de Sousa C. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Dis Child* 2012;97(5):461–3.
16. Pike M. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Handb Clin Neurol* 2013;112:1209–11.
17. Hero B., Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics* 2013;44:324–9.
18. Krasenbrink I., Fühlhuber V., Juhasz-Boess I. et al. Increased prevalence of autoimmune disorders and autoantibodies in parents of children with opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS). *Neuropediatrics* 2007;38(3):114–6.
19. Hero B., Radolska S., Gathof B.S. Opsomyoclonus syndrome in infancy with or without neuroblastoma is associated with HLA DRB1 01 (abstr.). *Ped Blood Cancer* 2005:45.
20. Raffaghello L., Fühlhuber V., Bianchi G. et al. Role of BAFF in Opsoclonus-Myoclonus syndrome, a bridge between cancer and autoimmunity. *J Leukoc Biol* 2013;94(1):183–91.
21. Pranzatelli M.R., Tate E.D., Hoefgen E.R. et al. Therapeutic down-regulation of central and peripheral B-cell-activating factor (BAFF) production in pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Cytokine* 2008;44:26–32.
22. Raffaghello L., Conte M., De Grandis E., Pistoia V. Immunological mechanisms in opsoclonus-myoclonus associated neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:219–23.
23. Fühlhuber V., Bick S., Kirsten A. et al. Elevated B-cell activating factor BAFF, but not APRIL, correlates with CSF cerebellar autoantibodies in pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Neuroimmunol* 2009;210(1–2):87–91.
24. Pranzatelli M.R., Tate E.D., McGee N.R. et al. BAFF/APRIL system in pediatric OMS: relation to severity, neuroinflammation, and immunotherapy. *J Neuroinflammation* 2013;10:10.
25. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L., Tate E.D. et al. CSF B-cell expansion in opsoclonus-myoclonus syndrome: a biomarker of disease activity. *Mov Disord* 2004;19(7):770–7.
26. Kirsten A., Beck S., Fühlhuber V. et al. New autoantibodies in pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:256–60.
27. Fisher P.G., Wechsler D.S., Singer H.S. Anti-Hu antibody in a neuroblastoma-associated paraneoplastic syndrome. *Pediatr Neurol* 1994;10(4):309–31.
28. Antunes N.L., Khakoo Y., Stram D.O. et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma (NBT) and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus (POM). *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:315–20.
29. 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;36:612–22.
30. 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;130:878–84.
31. Noetzel M.J., Cawley L.P., James V.L. et al. Anti-neurofilament protein antibodies in opsoclonus-myoclonus. *J Neuroimmunol* 1987;15:137–45.
32. Aydin G.B., Kutluk M.T., Buyukpamukcu M. et al. Neurological complications of neuroblastic tumors: experience of a single center. *Childs Nerv Syst* 2010;26:359–65.
33. Plantaz D., Michon J., Valteau-Couanet D. et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with non-metastatic neuroblastoma. Long-term survival. Study of the French Society of Pediatric Oncologists. *Arch Pediatr* 2000;7(6):621–8.
34. De Grandis E., Parodi S., Conte M. et al. Long-term follow-up of neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Neuropediatrics* 2009;40:103–11.
35. Pranzatelli M.R., Tate E.D., Shenoy S., Travelstead A.L. Ofatumumab for a rituximab-allergic child with chronic-relapsing paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(6):988–91.
36. Cooper R., Khakoo Y., Matthay K.K. et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features – a report from the Children’s Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:623–9.
37. Hiyama E., Yokoyama T., Ichikawa T. et al. Poor outcome in patients with advanced stage neuroblastoma and coincident opsomyoclonus syndrome. *Cancer* 1994;74:1821–6.
38. Biasotti S., Garaventa A., Villavecchia G.P. et al. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(2):153–5.
39. Krug P., Schleiermacher G., Michon J. et al. Opsoclonus-myoclonus in children associated or not with neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(5):400–9.
40. Mutch L.S., Johnston D.L. Late presentation of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in a child with stage 4S neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):341–3.
41. Russo C., Cohn S.L., Petrucci M.J., de Alarcon P.A. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:284–8.
42. Altman A.J., Baehner R.L. Favorable prognosis for survival in children with coincident opso-myoclonus and neuroblastoma. *Cancer* 1976;37:846–52.
43. Koh P.S., Raffensperger J.G., Berry S. et al. Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J Pediatr* 1994;125:712–6.
44. Мументалер М., Бассетти К., Дэвваллер К. Дифференциальный диагноз в неврологии. М.: Медпресс-информ, 2012. С. 318–319.
45. Herman T.E., Siegel M.J. Ataxia without opsoclonus: right lumbal sympathetic trunk neuroblastoma. *Clin Pediatr* 2009;48:336–42.
46. Аркайди Ж. Заболевания нервной системы у детей. Под ред. акад. РАМН, д.м.н. А.А. Скоромца. Том 1. М.: Бином, 2013. С. 507–509.
47. Pranzatelli M.R., Tate E.D., Galvan I., Wheeler A. A controlled pilot study of piracetam for pediatric opsoclonus-myoclonus. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:352–7.
48. Parisi M.T., Hattner R.S., Matthay K.K. et al. Optimized diagnostic strategy for neuroblastoma in opsoclonus-myoclonus. *J Nucl Med* 1993;34(11):1922–6.
49. Telander R.L., Smithson W.A., Groover R.V. Clinical outcome in children with acute cerebellar encephalopathy and neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989;24:11–4.
50. Pohl K.R., Pritchard J., Wilson J. Neurological sequelae of the

- dancing eye syndrome. *Eur J Pediatr* 1996;155:237–44.
51. Petruzzi M.J., De Alarcon P.A. Neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus treated with intravenously administered immune globulin G. *J Pediatr* 1995;127:328–32.
52. Borgna-Pignatti C., Balter R., Marradi P., Colamaria V. Treatment with intravenously administered immunoglobulins of the neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr* 1996; 129:179–80.
53. Wilken B., Baumann M., Bien C.G. et al. Chronic relapsing opsoclonus-myoclonus syndrome: combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:51–5.
54. Institut Curie. Opsoclonus Myoclonus Syndrome/Dancing Eye Syndrome (OMS/DES) in Children With and Without Neuroblastoma (NBpos and NBneg) Opsoclonus Myoclonus Syndrome/Dancing Eye Syndrome (OMS/DES) in Children With and Without Neuroblastoma (NBpos and NBneg). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2013 Jun 20]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01868269> NLM Identifier: NCT01868269.
55. Children's Oncology Group. National Cancer Institute (NCI). Cyclophosphamide and Prednisone With or Without Immunoglobulin in Treating Abnormal Muscle Movement in Children With Neuroblastoma. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2013 Jun 20]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00033293> NLM Identifier: NCT00033293.
56. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L., Tate E.D. et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology* 2004;62:1526–32.
57. Скворцов И.А. Неврология развития. М.: Литтера, 2008. С. 437–443.
58. Brunklaus A., Pohl K., Zuberi S.M., de Sousa C. Outcome and prognostic features in opsoclonus-myoclonus syndrome from infancy to adult life. *Pediatrics* 2011;128(2):338–94.