

Syndrom opsoklonus-myoklonus – klinická kazuistika

MUDr. Adéla Škvorová, MUDr. Kateřina Matějová

Neurologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Syndrom opsoklonus myoklonus (OMS) je vzácné heterogenní onemocnění postihující děti i dospělé. Hlavními klinickými příznaky, jak už název napovídá, je oční opsoklonus a myoklonus trupu a končetin. Mezi další příznaky patří ataxie, dysartrie, poruchy chování a spánku. V této kazuistice se budeme zabývat syndromem opsoklonus myoklonus u dospělého pacienta, jeho diagnostikou, etiologií onemocnění a jeho léčbou. Základem léčby je imunoterapie, léčba symptomatická, při zjištění paraneoplastické etiologie jistě léčba primární neoplazie. Neméně důležitou roli hraje i fyzioterapie, logopedie, ergoterapie či psychoterapie.

Klíčová slova: syndrom opsoklonus-myoklonus, imunomodulační terapie, paraneoplastická etiologie, primární neoplazie.

Opsoclonus-myoclonus syndrome – case report

Opsoclonus-myoclonus syndrome is a rare and heterogeneous disorder of children and adults. Main clinical features, as the name of the syndrome suggests, are opsoclonus and myoclonus of trunk and limbs. Next features are ataxia, dysarthria, behavioral and sleep disturbance. In this case report we will look into OMS in adults, his diagnostics, finding out an etiology and his treatment. The treatment is immunomodulating, symptomatic, in case of paraneoplastic etiology of course the treatment of primary neoplasia. Physiotherapy, logopedia, ergotherapy and psychotherapy play an important part in the treatment too.

Key words: opsoclonus-myoclonus syndrome, immunomodulating therapy, paraneoplastic etiology, primary neoplasia.

Úvod

Syndrom opsoklonus myoklonus (OMS) je vzácné onemocnění charakterizované subakutním začátkem opsoklonu a myoklonu. Jako opsoklonus označujeme mimovolní sakadické oční pohyby všemi směry (Battler et al., 2001). Myoklonus postihuje převážně trup, končetiny ale i hlavu. Dále může být přítomna ataxie, dysartrie a poruchy chování a spánku. Pacienti mohou trpět oscilopsií, pocitem vertiga s vegetativním doprovodem. Patofyziologie OMS je imunitně podmíněná, a to na bázi paraneoplazie či infekční příčiny. V diagnostice nám pomáhají onkoneurální protilátky. Léčba je zaměřena na ovlivnění činnosti imunitního systému a léčbu primárního nádoru, pokud je zjištěn. Neméně důležitá je i léčba symptomatická a rehabilitace.

Etiologie

Etiologie OMS u dospělých může být paraneoplastická, infekční, toxicko-metabolická a idiopatická. Patofyziologie je imunitně podmíněná, na vzniku onemocnění se podílí buněčná i humorální imunita a můžeme prokázat asociaci s antineuronálními protilátkami. Tyto protilátky dělíme na protilátky proti membránovým a synaptickým antigenům a tzv. dobře charakterizované onkoneurální protilátky (dále protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové). Výsledky vyšetření antineuronálních protilátek je vždy nutné hodnotit v kontextu s klinickými příznaky, existují i jak falešně pozitivní nálezy, tak seronegativní onemocnění (Elišák et Marušič, 2015). Řada antineuronálních protilátek také nebyla ještě identifikována. U protilátek proti membránovým

a synaptickým antigenům je prokázána jejich přímá patogenita a tíže klinických příznaků koreluje s koncentrací těchto protilátek. Dobře charakterizované onkoneurální protilátky jsou vždy asociované s tumorem a jsou projevem autoimunitní odpovědi na nádor. Byly identifikovány i protilátky proti glycinovému receptoru u 11 % pacientů s OMS a karcinomem plic, nově také buněčný epitop human natural killer 1 (HNK-1) byl prokázán u tří pacientů s OMS a malobuněčným karcinomem plic (Sun-Young Oh et al., 2018).

Paraneoplastická etiologie je uváděna v rozmezí 20–39 % pacientů (Sun-Young Oh et al., 2018), nejčastěji je asociována s malobuněčným karcinomem plic, karcinomem prsu a ovariálním teratomem. Z paraneoplastických protilátek jsou to nejčastěji anti-Hu a anti-Ri.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Adéla Škvorová, adela.skvorova@ftn.cz

Neurologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(4): 313–315

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2019

Tab. 1. Asociace vysoce specifických onkoneurálních protilátek s konkrétními druhy tumorů (Elišák et Marušić, 2015)

Autoproti látka	Nádor
Anti-Hu	SCLC
Anti-Yo	Ovarium, prs
Anti-CV2	Thymom
Anti-Ri	SCLC, prs (70%)
Anti-Ma/Ta	Testes, plíce
Anti-amphiphysin	Prs, SCLC

Pacienti bez přítomnosti tumoru mají OMS asociovaný s infekcí jako parainfekční či postinfekční proces. Jedná se o infekci virem HIV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella enterica*, rotavirem, CMV, lidským herpesvirem 6, virem hepatitidy C a *Rickettsia conorii*.

Vzácné neparaneoplastické a neinfekční autoimunitní OMS jsou popisovány v asociaci s protilátkami GAD65 a v těhotenství přítomným OMS napodobující chorea gravidarum. Oba druhy OMS dobře odpovídají na imunoterapii.

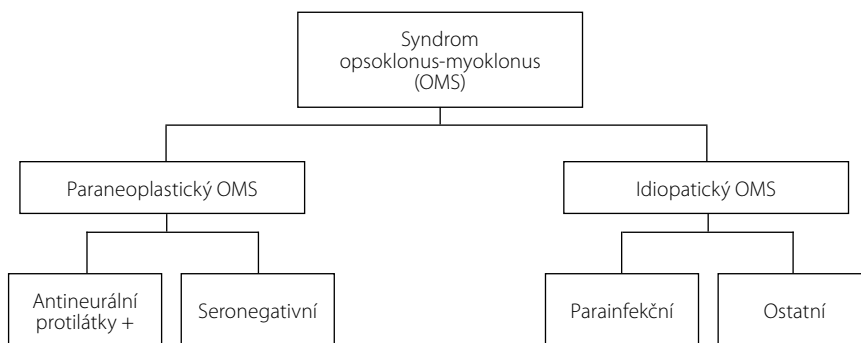
U dětí se s tímto syndrom setkáváme nejčastěji při onemocnění neuroblastomem.

Patogeneze

Veřejností uznávané jsou dvě teorie patogeneze OMS: teorie kmenová a mozečková. Kmenová teorie pracuje s ovlivněním neuronů v nucleus raphe interpositus v pontu. Jejich zvýšená excitabilita nebo snížená inhibice vede k okulární instabilitě a oscilacím. Mozečková teorie naopak hovoří o desinhibici fastigiálních jader mozečku způsobující opsoklonus (Sun-Young Oh et al., 2018).

Klinická manifestace a diagnostika

Opsoklonus jsou mimovolní konjugované sakadické oční pohyby všemi směry s různou amplitudou i frekvencí (10–25 Hz). Jedná se o salvu vysokofrekvenčních oscilací, které mohou mít směr horizontální, vertikální či šikmý. Mohli bychom si ho splést s očním flutterem, ten ovšem na rozdíl od opsoklonu zachovává pouze jeden směr (Sun-Young Oh et al., 2018). Myoklonus postihuje trup a končetiny. Bývá přítomna také ataxie končetin, poruchy vizu, tremor, je popisována i dysartrie, poruchy chování či spánku, změny nálady, dysfagie a ztráta váhy. Pacienti vzhledem k výraznému myoklonu a ataxii brzy ztrácí schopnost samostatné lokomoce, stejně i základní soběstačnost. Onemocnění probíhá subakutně v rozmezí dnů až týdnů.

Obr. 1. Etiologie OMS (Sun-Young Oh et al., 2018)

K diagnostice OMS musí být splněna tři ze čtyř klinických kritérií (Sun-Young Oh et al., 2018):

- opsoklonus,
- myoklonus/ataxie,
- změny chování/poruchy spánku,
- přítomnost tumoru/průkaz antineurálních protilátek.

Součástí diagnostiky je také onkologický screening, který zahajujeme u každého pacienta i při negativitě paraneoplastických protilátek a to hlavně proto, že paraneoplastický OMS může předcházet manifestaci tumoru o měsíce i roky. U pacientů provádíme pravidelné celotělové PET CT vyšetření každých 6–12 měsíců po dobu několika let v závislosti na klinickém stavu.

Léčba

Kauzální léčbou je imunoterapie. Jako léky 1. linie se používá pulz kortikosteroidů – methylprednisolon v dávce 1 g/den po pět dní spolu s intravenózními imunoglobuliny (IVIg) 2 g/kg nebo plazmaferézou 5–10 cyklů. Pokud nedojde ke zlepšení do deseti dnů, poté je možné užít léky 2. linie – rituximab 375 mg/m² jednou týdně po dobu čtyř týdnů, cyklofosfamid 500–1 000 mg/m² měsíčně (Štětkařová et al., 2017). Při klinické remisi ponecháváme perorální prednison 5–10 mg denně minimálně po šest měsíců. Vysazení imunoterapie je přísně individuální a vzhledem k nedostatečným datům nejsou žádná oficiální doporučení.

Samozřejmostí je u paraneoplastické formy onemocnění léčba primárního tumoru v režii onkologů.

Dále využíváme symptomatickou léčbu, ve které se nejvíce uplatňuje klonazepam nebo jiná antikonvulziva (gabapentin, valproát), antidepresiva a anxiolytika, hypnotika (Klaas et al., 2019). Nezapomínáme na léky snižující riziko

nežádoucích účinků dlouhodobé léčby kortikosteroidy (inhibitory protonové pumpy, draslík, vápník, vitamin D...).

Neméně důležitou součástí léčby je rehabilitace – fyzioterapie, logopedie, ergoterapie. Uplatňuje se i psychoterapie ve formě krizové intervence i ve formě dlouhodobé.

U většiny pacientů je dosaženo klinické remise po imunoterapii (Klaas et al., 2019).

Klinická kazuistika

Pacientce bylo v době manifestace obtíží 70 let, byla nekuřačka a pracující důchodkyně, léčena pro osteoporózu. V osobní anamnéze měla pouze cysty ledvin.

Její obtíže začaly v lednu 2018 zvracením a poruchou zraku charakteru rozmazaného vidění a neschopností zaostřit, dále se přidala porucha hybnosti, která v průběhu týdne vedla až k neschopnosti samostatné chůze. Pacientka si dále stěžovala na nespavost, úzkosti a poruchy paměti.

Objektivně byl patrný opsoklonus, nepravidelné mimovolní sakadické pohyby očních bulbů všemi směry, ataxie a myoklonus končetin a trupu. Pacientka nebyla schopná samostatného sedu, stoj byl velmi nestabilní pouze za pomoci dvou osob, chůze možná prakticky nebyla. V dalším průběhu provedeným psychologickým vyšetřením byla prokázána organická porucha CNS.

U pacientky bylo provedeno CT mozku a následně MR mozku s nálezem drobných vícečetných postischemických změn supratentoriálně. V lumbální punkci byl přítomen serózní zánět (bílkovina 0,799 g/l, elementy 76 s převahou mononukleárů), paraneoplastické protilátky nebyly prokázány. V rámci onkologického screeningu bylo provedeno CT hrudníku i břicha, UTZ prsů, které bylo stran nádoru negativní. Mamografii

nebylo u pacientky možno provést z technických důvodů, protože nebyla schopna samostatného stoje. Při vyšetření onkomarkerů byla zaznamenána zvýšená hladina CA 15–3 přibližně dvojnásobně. Jedná se o onkomarker, který není orgánově specifický, jeho zvýšené hodnoty ale nalézáme především u nemocných s karcinomem prsu.

Vzhledem k seróznímu zánětu v likvoru byl pacientce přechodně podáván ceftriaxon v dávce 2 g denně až do vyloučení neuroborreliózy. Pacientce byl během pěti dnů podán pulz methylprednisolonu v celkové dávce 5 g, s následným převedením na perorální prednison 60 mg/den, symptomaticky byl podáván klonazepam a sertralin. Klinický stav byl ovšem beze změny, proto jsme přistoupili k podání intravenózních imunoglobulinů během tří dnů v dávce 2 g/kg (celkem 140 g).

Po imunoterapii došlo k postupnému mírnému zlepšení stavu, pacientka se byla schopna samostatně posadit, najíst se. Opsoklonus, myoklonus i ataxie se výrazně zmírnily, stoj a chůze ale byla u pacientky možná pouze s oporou dvou osob nebo chodítka a jedné osoby. V přetrvávající neschopnosti samostatné chůze hrál velkou roli strach z pádu, proto jsme přistoupili i k psychoterapii, která zahrnovala i několik hypnoterapií s dobrým efektem.

Pacientka byla po více jak třítydenní hospitalizaci přeložena na následnou rehabilitaci, kde pokračovala fyzioterapie i ergoterapie. Pacientka se nadále příliš nezlepšovala hlavně v chůzi, proto jsme po čtyřech týdnech po léčbě přistoupili k aplikaci 2. linie léčby, a to pulzu 1 000 mg methylprednisolonu a 500 mg cyklofosfamidu. Poté došlo ke zlepšení stavu pacientky, byla schopna samostatné chůze o dvou francouz-

ských holích a po téměř tříměsíční hospitalizaci byla propuštěna do ambulantní péče.

Ambulantně jsme na naší klinice pokračovali od 3/2018 do 12/2018 v 2. linii léčby, a to aplikací 1 000 mg methylprednisolonu a 500 mg cyklofosfamidu à 6–8 týdnů. Celkem bylo pacientce podáno šest pulzů cyklofosfamidu a sedm pulzů methylprednisolonu. Nyní je pacientka ponechána na minimální udržovací dávce 5 mg perorálního prednisonu.

V 5/2018 bylo ambulantně u pacientky provedeno celotělové PET CT, kde bylo prokázáno ložisko hypermetabolismu glukózy v oblasti kolon. Následná kolonoskopie potvrdila v daném místě polyp. Byla provedena polypektomie, histologicky se jednalo o tubulovilózní adenom sliznice tlustého střeva s low-grade dysplazií epitelu. Na kontrolním PET CT v 11/2018 byl nález již bez patrného hypermetabolismu, byly popsány pouze změny v dolních plicních polích nejspíše postinfekční, což bylo potvrzeno na následném CT hrudníku. Kontrolní mamografie byla opět bez patologického nálezu. V psychologickém vyšetření přetrvávala organická porucha CNS.

Klinicky došlo prakticky ke kompletní remisi onemocnění. Pacientka byla již bez klinických projevů OMS, chodící samostatně, v terénu s jednou francouzskou holí spíše pro subjektivní pocit nejistoty. U pacientky přetrvávala porucha zraku charakteru dalekozrakosti a mírně cushingoidní vzhled, který pacientku netrápil.

Pacientku jsme ponechali dále v našem sledování. Bude docházet na pravidelné klinické kontroly, pravidelná celotělová PET CT vyšetření po dobu dvou let jednou za šest měsíců, poté jedenkrát ročně po dobu pěti let. Dále budou prováděny psychologické kontroly a kontrol-

ní mamografie minimálně po dobu čtyř let. Udržovací minimální dávku kortikosteroidů ponecháme nejspíše doživotně v závislosti na klinickém stavu, výsledcích vyšetření a případných nežádoucích účincích léčby.

Závěr

Syndrom opsoklonus-myoklonus je vzácné a heterogenní onemocnění projevující se opsoklonem, myoklonem, ataxií, poruchami chování a spánku. Postihuje děti i dospělé pacienty. Etiologie je paraneoplastická nebo ne-paraneoplastická (infekční, toxometabolická, idiopatická). Léčba zahrnuje imunoterapii, terapii primárního tumoru u paraneoplastických forem, symptomatickou terapii a rehabilitaci.

U naší pacientky jsme dle diagnostických kritérií prokázali syndrom opsoklonus-myoklonus (opsoklonus, myoklonus+ataxie, poruchy chování a spánku). Vzhledem k prozatimní negativitě onkologických vyšetření ho považujeme za idiopatický, i přes nález zvýšeného onkomarkeru CA 15–3. Nejedná se totiž o marker přítomný pouze u maligních tumorů (prsu), jeho sérovou hladinu mohou zvyšovat i benigní nádory trávicího ústrojí. Je tedy možné, že se jednalo o zvýšení tohoto markeru v důsledku přítomnosti střevního polypu.

Léčbě dominovala imunoterapie s použitím 1. linie i 2. linie léčby, neméně důležitou roli hrála i léčba symptomatická a samozřejmě rehabilitace. Klinicky došlo ke kompletní remisi onemocnění, pacientka je schopna samostatného života v domácím prostředí. Pacientku budeme dlouhodobě klinicky sledovat a po dobu několika let budeme provádět pravidelný onkologický screening.

LITERATURA

1. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437–443.
2. Eliáš M, Marušić P. Kdy v klinické praxi myslet na vzácná autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému. *Neurol. praxi* 2015; 16(6): 340–344.
3. Klaas P, Ahlskog JE, Pittock SJ, Matsumoto JY, Aksamit

- AJ, Bartleson JD, Kumar R, McEvoy KF, McKeon A. Adult-Onset Opsoclonus-Myoclonus Syndrome 2012. <https://jamanetwork.com/on> 03/16/2019.
4. Parzantelli MR. Neurobiology of the Opsoclonus Myoclonus Syndrome. 1992 Raven Press, Ltd., New York.
5. Sun-Young Oh, Kim Ji-SOO, Dieterich M. Update on Opsoclonus-myoclonus syndrome in adults 2018, *Journal Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9138-7>.

6. Štětkářová I. Moderní farmakoterapie v neurologii 2. 2015, 2017. Autoimunitní encefalitidy, 348–352.
7. Štourač P. Autoimunitní syndrom mozku a mozečku. *Neurol. praxi* 2015; 16(6): 324–326.
8. Štourač P, Bednářová J. Paraneoplastické neurologické syndromy centrálního nervového systému. *Neurol. praxi* 2013; 14(1): 12–15.