

Opsomiyoklonus ve Ataksi: Nöroblastomun Kalıcı Olabilen Nörolojik Sorunu

Erkin RAHİMOV *, Barış EKİCİ *, Mine ÇALIŞKAN *

Opsomiyoklonus ve Ataksi: Nöroblastomun Kalıcı Olabilen Nörolojik Sorunu

Sütçocuğu döneminde akut ataksi çoğu kez viral enfeksiyonlar, ilaç intoksikasyonları ve intrakraniyal tümörlere bağlı olarak gelişir. Akut serebellar ataksi ve opsomiyoklonus birlikteliği nöroblastomun ilk belirtisi olabilir. On dokuz aylık erkek hasta, 10 gün önce başlayan yürürken düşme, dengesizlik ve ellerde titreme yakınmaları ile getirildi. Hastanın nöron spesifik enolaz değeri 48 ng/ml (normal değeri < 16 ng/ml) idi. Spinal manyetik rezonans görüntülemesinde torakal 7-9 vertebral seviyesinde, T2 kesitlerde hiperintens kontrast tutulumu gösteren oval kitle saptandı. İzleminde hastada opsomiyoklonus gelişti. Histopatolojik inceleme nöroblastom ile uyumlu bulundu. Tümör evre 1 olarak değerlendirilip kemoterapiye gerek duyulmadı. Ameliyat sonrası hastanın tremor, ataksi ve opsomiyoklonusu devam etmesi üzerine steroid tedavisi başlandı. Bu tedaviyle opsomiyoklonusu kayboldu, fakat ataksisi devam etti. Nöroblastomda opsomiyoklonus her ne kadar iyi prognostik kriterler arasında yer alsada da tedavi sonrası kalıcı nörolojik sorunlara yol açabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Nöroblastoma, ataksi, Opsoklonus-Miyoklonus sendromu

Çocuk Dergisi 2012; 12(2):83-85

Opsomyoclonus and Ataxia: Possibly Permanent Neurological Conditions Caused by Neuroblastoma

Acute ataxia in infants may develop due to viral infections, drug intoxication, intercranial lesions. One of the first symptoms of neuroblastoma can be the combination of acute cerebral ataxia, and opsomyoclonus. A 19-month old male infant was admitted with complaints of ataxia, loss of balance and hand tremors. The neuron-specific enolase test revealed an increased level of 48 ng/ml (the normal level being <16 ng/ml), and spinal MRI revealed a hyperintense T2 signal mass that absorbed the contrast on the 7 - 9 dorsal vertebral levels. During his investigation, he developed opsomyoclonus. He was diagnosed as a Stage 1 neuroblastoma and no chemotherapy was approved. After the surgery, the patient's tremors, ataxia and opsomyoclonus continued. After the patient was put on steroids, opsomyoclonus subsided, but the ataxia persisted. Opsomyoclonus in pediatric patients with neuroblastoma is among good prognostic criteria, but it could cause permanent neurological deficits.

Key words: Neuroblastoma, ataxia, Opsoclonus-Myoclonus syndrome

J Child 2012; 12(2):83-85

GİRİŞ

Sütçocuğu döneminde akut ataksi çoğu kez viral enfeksiyonlar, ilaç intoksikasyonları ve intrakraniyal tümörlere bağlı olarak gelişir. Akut serebellar ataksi ve opsomiyoklonus birlikteliği ise nöroblastomun ilk belirtilerinden biri olabilir. Paraneoplastik sendromlar içerisinde sınıflandırılan opsomiyoklonusun etiolojisinden antijen-antikör kompleksi ile ilişkili otoimmün mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁾. Bu makalede akut serebellar ataksi ile başvuran ve izleminde opsomiyoklonusu gelişen bir hasta sunul-

Alındığı tarih: 14.12.2011

Kabul tarihi: 28.04.2011

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Barış Ekici, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

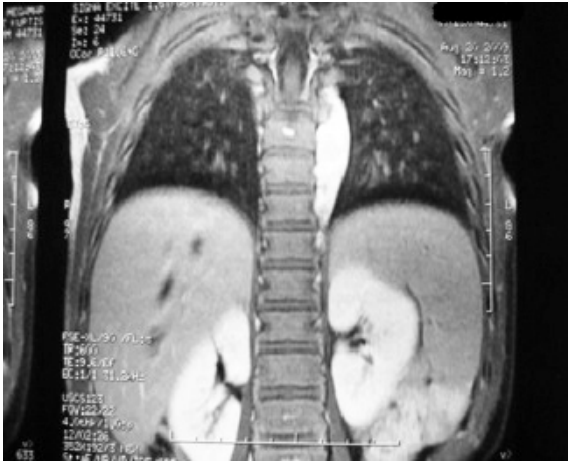
e-posta: ekicibarıs@yahoo.com

muştur.

OLGU

Öncesinde sağlıklı olduğu belirtilen 19 aylık erkek hasta 10 gün önce başlayan yürürken düşme, dengesizlik ve ellerde titreme yakınmaları ile getirildi. Nöromotor gelişimi normal, bağıışıklama tamdı. Ağırlığı 12.3 kg (50-75 p.), boyu 82,5 cm (50-75 p.) ve baş çevresi 48,5 cm (25-50 p.) olarak ölçüldü. Etrafla ilgili, hafif huzursuzluğu olan hastanın pupil-leri izokorik ve ışık refleksi iki taraflı olarak alınıyordu. Elllerinde hareketle artan tremoru vardı. Yürüyüşü ataksik ve yürürken sık düşmesi vardı. Kas tonusu ve gücü dört ekstremitede tam, tendon reflekslerileri normoaktif olan hastada klonus ve patolojik refleksler saptanmadı.

Laboratuvar incelemesinde nöron spesifik enolaz değeri 48 ng/ml (normal değeri < 16 ng/ml), spot idrarda vanilmandelik asit normal sınırlarda bulundu. Batın ultrasonografisinde kitle saptanmayan hastanın spinal manyetik rezonans görüntülemesinde torakal 7-9 vertebral seviyesinde sol paravertebral posterior mediastende plevra boyunca posterolaterale doğru kısmen uzanım gösteren yaklaşık 5,5x3x1.3 cm boyutlarında, T2 kesitlerde hiperintens kontrast tutulumu gösteren oval kitle saptandı (Resim 1). İzlemede gözlerinde her yöne sıçrayıcı hareketleri gelişti. Çıkarılan kitlenin patoloji değerlendirmesi nöroblastom ile uyumlu bulundu. Kitle tam rezeke edildiği için Evre I nöroblastom kabul edilip kemoterapiye gerek duyulmadı. Ameliyat sonrası tremor, ataksi ve opsomiyoklonus devam etti. Steroid tedavisi başlandı. Opsomiyoklonus kayboldu fakat ataksisi devam etti.



Resim 1. Manyetik rezonans görüntüleme T2 sekansda D7, D8 ve D9 vertebral seviyelerindeki oval kitle.

TARTIŞMA

Opsomiyoklonus ve ataksi nöroblastomun ender başvuru belirtilerinden biridir. Nöroblastom vakalarının % 2'sinde görülür⁽¹⁾. İlk kez 1927 Orzechowski opsoklonus terimini, gözlerin her yöne istem dışı hareketlerini tanımlamak için kullanmıştır⁽²⁾. 1962'de Kinsborne opsoklonusa eşlik eden miyoklonik atımları ve serebellar ataksiyi tanımlamıştır. Bu bulguları nedeni bilinmeyen serebellar patolojiye bağlanmıştır⁽³⁾.

Solomon ve Chutorian⁽⁴⁾ nöroblastom ve opsomiyok-

lonus ilişkisine dikkati çekmişler, 1975'te Altman ve Baehner⁽⁵⁾ 28 hastadan oluşan bir seride opsomiyoklonus gelişen nöroblastomlu vakaların daha iyi prognoza sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Opsomiyoklonus ve ataksi ile başvuran çocuk hastaların yaklaşık yarısı nöroblastom tanısı almaktadır^(6,7). Bu bulgularla başvuran çocuklara tanı koymak; tümöral kitlenin ve idrarda artmış katekolamin atılımının her zaman rahatlıkla saptanamaması nedeniyle zor olabilmektedir⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Opsomiyoklonusun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, nöroblastoma karşı gelişen antikörlerin serebellum ile çapraz reaksiyonu sonucu geliştiğine inanılmaktadır⁽¹¹⁾. Bray ve ark.⁽¹²⁾ bu durumu açıklayabilmek için 3 patogenezi mekanizması önermiştir: 1. Nöral krest ve serebellumu etkileyen bilinmeyen bir virüs infeksiyonu, 2. Nöroblastom tarafından serebellumu etkileyen hormonun (veya hormon metabolitinin) salgılanması, 3. Nöroblastoma ve serebelluma karşı gelişen otoantikör üretimi. Bu teorilerden hiçbirini henüz ispatlanamamıştır⁽¹²⁾.

Ataksi, opsomiyoklonus ile başvuran nöroblastomlu hastaların prognozu diğer nöroblastomlu hastalara göre daha iyidir⁽⁵⁾. İyi sağkalımın nedeni bu hastaların daha erken tanı alınmasıyla açıklanabilir. Ayrıca alışılmadık immünolojik reaksiyonlar buna katkıda bulunabilir⁽¹¹⁾.

Opsoklonus ile beraber veya tek başına ataksi ile başvuran hastalarda nöroblastom ayrıcı tanıda düşünülmeli. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi tümör lokalizasyonunun belirlenmesindeki en önemli radyolojik görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans inceleme ve ultrason tanı koymada önemli görüntüleme yöntemleri arasındadır⁽¹³⁾. İdrarda artmış katekolamin atılımı her vakada saptanmayabilir⁽¹¹⁾. Hastamızda batın USG'de patoloji saptanmamasına rağmen, kontrastlı kraniospinal MR'da sol torakal paravertebral alanda oval kitle saptandı. Nöron spesifik enolaz yüksek, idrarda VMA normal bulundu.

Opsomiyoklonus ve ataksinin tedavisinde yineleyen dozlarda kortikosteroid, ACTH ve intravenöz immunglobulin tedavisi önerilmektedir. Uzun dönemli nörolojik sorunlar açısından karşılaştırıldığında önerilen tedaviler arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁽¹⁴⁾. Dirençli vakalarda ise siklofosamid ve

azotioprin gibi antineoplastik ilaçların kullanılabilirliği bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Hastamızda tedaviye siklofosamid eklenmesi düşünülmüş, hastanın ailesinin onam vermemesi üzerine tedaviye uzun süreli düşük doz steroid ile devam edilmesine karar verilmiştir.

Sonuç olarak, akut ataksi ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında mutlaka nöroblastom düşünülmeli ve erken dönemde radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Opsomiyoklonus ve ataksi gelişen hastalarda, daha yüksek sağkalım oranlarına karşın tedavi sonrası ataksi gibi nörolojik sorunların devam etme olasılığı söz konusudur.

KAYNAKLAR

1. **Williams TH, House RF Jr, Burget EO Jr, Lynn HB.** Unusual manifestations of neuroblastoma: chronic diarrhea, polimioclonia-opsoclonus, an erythrocyte abnormalities. *Cancer* 1972;29(2):475-80. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197202\)29:2<475::AID-CNCR2820290236>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197202)29:2<475::AID-CNCR2820290236>3.0.CO;2-I)
2. **Orzechowski C.** De l'ataxie dysmetrique des yeux: remarques sur l'ataxie des yeux dite myoclonique (opsoclonie, opsoclonie). *J Psychol Neurol* 1927;35:1-18.
3. **Kinsbourne M.** Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25(3):271-6. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.25.3.271> PMID:50411
4. **Solomon GE, Chutorian AM.** Opsoclonus and occult neuroblastoma. *N Engl J Med* 1968;279(9):475-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196808292790907> PMID:5663722
5. **Altman AJ, Baehner RL.** Favourable prognosis for survival in children with coincident opso-myoclonus and neuroblastoma. *Cancer* 1976;37(4):846-52. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197602\)37:2<846::AID-CNCR2820370233>3.0.CO;2-L](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197602)37:2<846::AID-CNCR2820370233>3.0.CO;2-L)
6. **Keating JW, Cromwell LD.** Remote effects of neuroblastoma. *AJR* 1978;131(2):299-303 PMID:98012
7. **Rothenberg AB, Berdon WE, D'Angio GJ, Yamashiro DJ, Cowles RA.** The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: a historical review. *Pediatr Radiol* 2009;39(7):723-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-009-1282-x> PMID:19430769
8. **Aydin GB, Kutluk MT, Buyukpamukcu M, Akyuz C, Yalcin B, Varan A.** Neurological complications of neuroblastic tumors: experience of a single center. *Childs Nerv Syst* 2010;26(3):359-65. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-009-0979-3> PMID:19714340
9. **Korobkim M, Clark RE, Palubinskas AJ.** Occult neuroblastoma and acute cerebellar ataxia in childhood. *Radiology* 1972;102(1):151-2. PMID:5008138
10. **Sandok BA, Kranz H.** Opsoclonus as initial manifestation occult neuroblastoma. *Arch Ophthalmol* 1971;86(2):235-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.1971.01000010237018> PMID:4328390
11. **Robert L, Telander, William A, Smithson, Robert V, Groover.** Clinical outcome in children with Acute Cerebellar Encephalopathy and Neuroblastoma, Neuroblastoma associated with seizures and arrested development. *J Ped Neurol* 1990;221(9):57-9.
12. **Bray PF, Ziter FA, Lahey ME, Myers CG.** The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy. *J Pediatr* 1969;75(6):983-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(69\)80335-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(69)80335-5)
13. **Farrelly C, Daneman A, Chan HSL, et al.** Occult neuroblastoma presenting with opsomyoclonus: utility of computed tomography. *AJR* 1984;142(4):807-10. PMID:6608244
14. **Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al.** Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002;109(1):86-98. PMID:11773546
15. **Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al.** Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett* 2005;228(1-2):275-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2005.01.051> PMID:15922508