

## · 病例报告 ·

## 以眼阵挛-肌阵挛-共济失调为首发症状的神经母细胞瘤 1 例及文献复习



全文二维码

卢慧贞<sup>1</sup> 叶志华<sup>2</sup> 曾纪晓<sup>2</sup> 刘斐<sup>2</sup> 徐晓钢<sup>2</sup> 罗媛圆<sup>2</sup> 张红<sup>2</sup> 兰梦龙<sup>2</sup> 陶波圆<sup>2</sup>  
梁子建<sup>2</sup> 温俐妮<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心放射科 广东省儿童健康与疾病临床医学研究中心, 广州 510623; <sup>2</sup> 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心胃肠外科 广东省儿童健康与疾病临床医学研究中心, 广州 510623

卢慧贞, 叶志华对本文具有同等贡献

通信作者: 曾纪晓, Email: zengjixiao@163.com

**Neuroblastoma with ocular clonus-myoclonus-ataxia as an initial symptom: one case report with a literature review**

Lu Huizhen<sup>1</sup>, Ye Zhihua<sup>2</sup>, Zeng Jixiao<sup>2</sup>, Liu Fei<sup>2</sup>, Xu Xiaogang<sup>2</sup>, Luo Yuanyuan<sup>2</sup>, Zhang Hong<sup>2</sup>, Lan Menglong<sup>2</sup>, Tao Boyuan<sup>2</sup>, Liang Zijian<sup>2</sup>, Wen Lini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology, Affiliated Women & Children's Medical Center, Guangzhou Medical University; Clinical Medical Research Center of Guangdong Province for Children's Health & Diseases, Guangzhou 510623, China;

<sup>2</sup> Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Women & Children's Medical Center, Guangzhou Medical University; Clinical Medical Research Center of Guangdong Province for Children's Health & Diseases, Guangzhou 510623, China

Lu Huizhen and Ye Zhihua contributed equally to this article

Corresponding author: Zeng Jixiao, Email: zengjixiao@163.com

**【摘要】** 眼阵挛-肌阵挛-共济失调 (opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome, OMAS) 是一种罕见的神经系统疾病, 60%~80% 的 OMAS 患儿存在潜在的神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB)。本文回顾了广州医科大学附属妇女儿童医疗中心 1 例以 OMAS 为首发症状的儿童 NB 临床资料, 并复习国内外相关文献, 总结该疾病的临床表现及治疗经验。

**【关键词】** 眼阵挛; 肌阵挛; 共济失调; 神经母细胞瘤; 外科手术; 儿童

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82170528); 广东省自然科学基金 (2022A1515012254); 广州市科技计划市校 (院) 联合资助项目 (202201020612); 广州地区临床特色技术项目 (2023C-TS48)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202307059-017

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是婴幼儿及儿童最常见的恶性颅外实体肿瘤, 占有儿童肿瘤的 8%~10%<sup>[1]</sup>。眼阵挛-肌阵挛-共济失调 (opsoclonus myoclonus ataxia syndrome, OMAS) 是一种罕见的神经系统疾病, 多数于 2 岁起病, 通常表现为典型的眼阵挛、肌阵挛、共济失调、易怒和睡眠障碍, 60%~80% 的 OMAS 患儿存在潜在的 NB, 约 2% 的 NB 患儿会出现副肿瘤性 OMAS<sup>[2-4]</sup>。本文报告广州医科大学附属妇女儿童医疗中心收治的 1 例以 OMAS 为首发症状的儿童 NB 临床资料。

患儿, 女, 2 岁 6 个月, 因“行走不稳 2 月余”入院。患儿 2 月余前无明显诱因出现行走不稳, 走路宽基步态, 容易摔倒; 随后逐渐加重, 严重时难以独立站稳、行走, 伴有持物不

稳、言语结构不清, 偶见躯体震颤、睡眠时眼球震颤; 外院头颅 MR 未见明显异常, 脑电图正常; 肌电图: 双下肢周围神经传导未见明显异常; 脑脊液三大常规均未见异常; 腺苷脱氢酶: 0.4 U/L, 考虑“急性小脑共济失调”予以静脉滴注甲泼尼龙, 口服强的松及对症治疗, 患儿言语较前转清, 可独立行走、站立, 仍有行走、持物不稳, 偶见躯体震颤、饮水呛咳, 睡眠时可见眼球震颤。

查体: 神志清楚, 精神反应可。颅神经检查: 眼睑无下垂, 眼球各向运动可, 无震颤, 双侧瞳孔等大等圆, 瞳孔直径约 3.0 mm, 对光反射灵敏。双侧鼻唇沟对称, 无口角歪斜, 伸舌居中, 咽反射 (+)。运动系统: 四肢肌力 V 级, 双上肢肌张力正常, 双下肢肌张力稍减弱。站立时躯干震颤, 行走呈宽

基步态,行走不稳。感觉系统:痛温觉查体欠配合。生理反射:双侧肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡反射(++) ,双侧膝反射、跟腱反射(++)。病理反射:双侧 Hoffmann 征、Oppenheim 征、Gordon 征、Chaddock 征(-),巴氏征(-)。共济运动不配合。脑膜刺激征(-)。

入院后相关检查:头颅 MR 未见异常,视频脑电图未见异常,脑脊液常规、生化、培养未见明显异常;脑脊液寡克隆抗体(-);血清自身免疫抗体:抗核抗体(+),其余(-);副肿瘤抗体:抗 Hu IgG(-)、抗 Yo IgG(-)、抗 Ri IgG(+),血清柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒抗体(-);神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)25.5 ng/mL;尿香草扁桃酸(vanillylmandelic acid, VMA)6.32 mg/L; VMA 2.7 mg/24 h;CT 可见:①左肾前方似有一椭圆形实性占位影,约 1.4 cm × 2.0 cm × 2.4 cm,性质待定;②胃形态异常,黏膜弥漫增厚;③胸部 CT 平扫及增强未见明显异常(图 1)。PET-CT 可见:①左侧肾上腺区软组织结节(1.3 cm × 1.6 cm),代谢轻度增高;②腹腔及腹膜后未见明显高代谢淋巴结转移征象;③PET-CT 显像全身其他部位未见高代谢恶性肿瘤征象(图 2)。

综合患儿病史、查体及辅助检查,考虑为 NB;按国际 NB 危险度分级协作组(International Neuroblastoma Risk Group, INRG)分期,治疗前分期为 L1 期,考虑为 NB 伴发 OMAS(NB with OMAS, OMAS-NB);排除手术禁忌证后行腹腔镜左侧腹膜后肿瘤切除术,术后病理提示 NB,核分裂指数(mitosis-karyorrhexis index, MKI)低,切缘见肿瘤, *N-MYC* 基因无扩增;予化疗 4 个疗程<sup>[5]</sup>。目前患儿已化疗 4 个疗程(第 1 疗程为



图 1 以眼阵挛-肌阵挛-共济失调为首发症状的神经母细胞瘤患儿腹部增强 CT 片见肿物位于左肾前方,呈均匀实性(箭头所示)

Fig.1 Enhanced CT: The tumor located in front of the left kidney, which appeared as a uniform solid mass (indicated by the arrow)

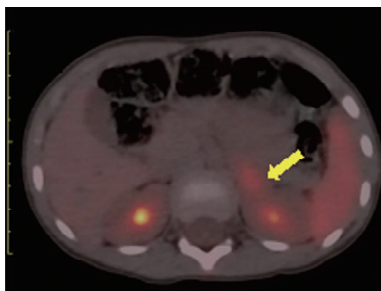
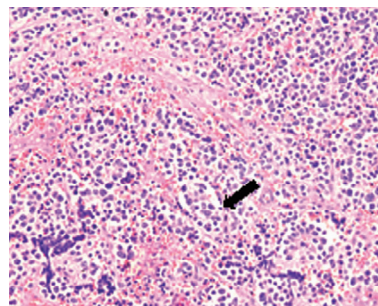


图 2 以眼阵挛-肌阵挛-共济失调为首发症状的神经母细胞瘤患儿 PET-CT 见肿物代谢轻度增高(箭头所示)

Fig.2 PET-CT: There was a mild increase in tumor metabolism (indicated by the arrow)



注 肿瘤细胞弥漫成片或被纤维血管组织分隔呈巢团状,肿瘤细胞核圆形,部分核仁明显(箭头所示),可见神经毡及淋巴组织(HE 染色, ×200)

图 3 以眼阵挛-肌阵挛-共济失调为首发症状的神经母细胞瘤患儿组织病理学检查图片 Fig.3 Postoperative pathology: Tumor cells are diffusely distributed in sheets or separated into nests by fibrous vascular tissue. The nuclei of the tumor cells are round, and some nuclei have obvious nucleoli (as indicated by the arrow). Neural fibers and lymphoid tissue are visible. (HE staining, ×200)

CBP + VP16;第 2 疗程为 CBP + CTX + DOXO;第 3 疗程为 VP16 + CTX,第 4 疗程为 CBP + VP16 + DOXO);采用眼阵挛-肌阵挛-共济失调综合征严重程度评分:手术前为 12 分,化疗 2 个疗程后期为 6 分。

**讨论** OMAS 是一种罕见的神经系统疾病,属于儿童获得性小脑共济失调,表现为眼阵挛伴全面性或局灶性躯体肌阵挛、躯干摇晃,还可能伴共济失调及其他小脑症状<sup>[2]</sup>;OMAS 常与感染或 NB 相关,与 NB 相关的情况称为 OMAS-NB。OMAS-NB 罕见,截至 2024 年,国内报道 32 例,国外报道 255 例<sup>[6-13]</sup>。

研究发现 OMAS-NB 患儿脑脊液中存在寡克隆带,抗 GluRδ2 抗体、CD20 阳性的 B 细胞以及活化的 T 细胞、抗 Hu 抗体、抗 α 烯醇化酶抗体、针对小脑颗粒细胞和浦肯野细胞的自身抗体等。OMAS-NB 患儿的病情评估包括 OMAS 及 NB 两个方面。

针对 OMAS 的检查包括头颅 MRI,视频脑电图监测,脑脊液和免疫学检查,眼阵挛-肌阵挛-共济失调综合征严重程度评分,发育商/智商评估<sup>[15]</sup>。针对 NB 的检查包括肿瘤生物标志物筛查,原发肿瘤、转移灶的筛查(如 B 超、CT、MRI 检查,131I-MIBG 扫描,同位素骨扫描,骨髓细胞形态学及骨髓活检,骨髓微小病灶检测等);遗传学检查(检测肿瘤组织或骨髓组织的 *MYCN* 基因,1p36 缺失和 11q23 缺失等,染色体数目、结构变异检查及肿瘤组织 DNA 拷贝数检测)<sup>[1]</sup>。

OMAS-NB 需根据危险度分组进行治疗方案选择。神经系统症状通常在切除肿瘤组织、免疫治疗、化疗后 5~48 个月得到缓解。但仍有部分患儿出现难以逆转的神经系统后遗症,如认知及行为功能障碍。因 OMAS 与体液免疫机制有关,因此有研究提出免疫治疗可能有效,具体包括人免疫球蛋白、甲泼尼龙冲击和泼尼松序贯治疗、大剂量地塞米松冲击疗法、促肾上腺皮质激素治疗、血浆置换、利妥昔单抗或环磷酰胺治疗等<sup>[1]</sup>;因大多数 OMAS 患儿长期神经系统预后较差,需长期治疗保持神经功能,为避免长期应用糖皮质激素或促肾上腺皮质激素的不良反应,有学者开始探索其他治疗方案,其中使

用利妥昔单抗的治疗方案被认为可缩短皮质性激素及免疫球蛋白的使用时间,而不会对治疗效果产生影响<sup>[15]</sup>。

治疗 3 个月以上发生新的或恶化的 OMAS 症状定义为复发,应进一步评估有无 NB 复发,如有 NB 复发需针对 NB 进行联合治疗,如非 NB 复发可采用联合利妥昔单抗的治疗方案<sup>[15]</sup>。我们根据该建议为患儿制定了详细的随诊计划,严密监测患儿有无 OMAS 复发及有无 NB 复发,达到减少神经系统后遗症,保持神经功能的治疗目标。OMAS-NB 患儿中约 93% NB 处于早期阶段(1 期或 2 期),总体预后良好;术前、术后化疗,免疫治疗有助于缓解患儿急性神经系统症状,但神经系统后遗症在部分患儿中仍难以逆转,需长期规范化跟踪评估。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索为卢慧贞、叶志华,论文调查设计为曾纪晓、卢慧贞、叶志华,数据采集与分析为刘斐、徐晓钢、罗媛圆、张红、兰梦龙、陶波圆、梁子建、温俐妮,论文结果撰写为卢慧贞、叶志华,文讨论分析为曾纪晓、卢慧贞、叶志华

## 参 考 文 献

- [1] 中国研究型医院学会儿童肿瘤专业委员会,福棠儿童医学发展研究中心儿童肿瘤专业委员会,福棠儿童医学发展研究中心儿童神经内科学专业委员会. 儿童神经母细胞瘤相关性眼阵挛-肌阵挛-共济失调综合征的诊疗建议[J]. 罕见病研究, 2022, 1(3): 304-310. DOI: 10. 12376/j. issn. 2097-0501. 2022. 03. 012.
- Children's Oncology Committee, Chinese Research Hospital Association; Specialty Committee of Pediatric Oncology, Futang Research Center of Pediatric Development, Specialty Committee of Pediatric Neurology, Futang Research Center of Pediatric Development; Recommendations for Neuroblastoma Associated Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome in Children [J]. J Rare Dis, 2022, 1(3): 304-310. DOI: 10. 12376/j. issn. 2097-0501. 2022. 03. 012.
- [2] Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, et al. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children: an international perspective [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022, 9(3): e1153. DOI: 10. 1212/NXI. 0000000000001153.
- [3] Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study [J]. Med Pediatr Oncol, 2001, 36(6): 612-622. DOI: 10. 1002/mpo. 1138.
- [4] Antunes NL, Khakoo Y, Matthay KK, et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2000, 22(4): 315-320. DOI: 10. 1097/00043426-200007000-00007.
- [5] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会,中华医学会小儿外科学分会肿瘤学组. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCG-NB-2021 方案[J]. 中华小儿外科杂志, 2022, 43(7): 588-598. DOI: 10. 3760/cma. j. cn421158-20211227-00638.
- Specialty Committee of Pediatric Oncology, Chinese Anti-Cancer Association; Group of Oncology, Chinese Association of Pediatric Surgeons; Expert Consensus on Diagnosing and Treating Neuroblastoma in Children; Protocol CCG-NB-2021 [J]. Chin J Pediatr Surg, 2022, 43(7): 588-598. DOI: 10. 3760/cma. j. cn421158-20211227-00638.
- [6] 刘登辉,唐湘莲,黄召,等. 伴副肿瘤综合征儿童神经母细胞瘤临床特征分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(4): 348-353. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 04. 009.
- Liu DH, Tang XL, Huang Z, et al. Clinical features of neuroblastoma in children with concurrent paraneoplastic syndrome [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(4): 348-353. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 04. 009.
- [7] 孙郁,桑艳,石娜. 1 例并发节细胞神经瘤的眼阵挛-肌阵挛综合征诊断及治疗[J]. 山东医药, 2024, 64(3): 69-71. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2024. 03. 014.
- Sun F, Sang Y, Shi N. Diagnosis and treatment of oculoclonus myoclonus syndrome with concurrent ganglioneuroma: one case report [J]. Shandong Med J, 2024, 64(3): 69-71. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2024. 03. 014.
- [8] 周季,卓秀伟,金眉,等. 儿童眼球阵挛-肌阵挛-共济失调综合征临床及预后分析[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(3): 256-261. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20230911-00174.
- Zhou J, Zhuo XW, Jin M, et al. Clinical and prognostic analysis of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children [J]. Chin J Pediatr, 2024, 62(3): 256-261. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20230911-00174.
- [9] Anand S, Agarwala S, Jain V, et al. Neuroblastoma with opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: role of chemotherapy in the management; experience from a tertiary care center in a resource-limited setting [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(7): e924-e929. DOI: 10. 1097/MPH. 0000000000002131.
- [10] Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Multifactorial analysis of opsoclonus-myoclonus syndrome etiology ("Tumor" vs. "No tumor") in a cohort of 356 US children [J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(8): e27097. DOI: 10. 1002/pbc. 27097.
- [11] Rosenberg MI, Panzer JA, Sagiv T, et al. Abstract LB-225: Expression and immune-profiling of neuroblastoma associated with opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome (OMAS) to identify features of auto- and tumor immunity [J]. Cancer Res, 2017, 77(13\_Supplement): LB-225. DOI: 10. 1158/1538-7445. AM2017-LB-225.
- [12] Zhao WH, Sun Q, Xie Y, et al. Comprehensive treatment of neuroblastoma in children associated with opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome [J]. Chin J Pediatr, 2014, 52(7): 540-543.
- [13] Pang KK, de Sousa C, Lang B, et al. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14(2): 156-161. DOI: 10. 1016/j. ejpn. 2009. 03. 002.
- [14] Noguchi K, Ikawa Y, Takenaka M, et al. Presence of identical B-cell clone in both cerebrospinal fluid and tumor tissue in a patient with opsoclonus-myoclonus syndrome associated with neuroblastoma [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2023, 40(4): 363-370. DOI: 10. 1080/08880018. 2022. 2109784.
- [15] Wilbur C, Yea C, Licht C, et al. An upfront immunomodulatory therapy protocol for pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(8): e27776. DOI: 10. 1002/pbc. 27776.

(收稿日期: 2023-07-30)

**本文引用格式:** 卢慧贞, 叶志华, 曾纪晓, 等. 以眼阵挛-肌阵挛-共济失调为首发症状的神经母细胞瘤 1 例及文献复习 [J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(11): 1093-1095. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202307059-017.

**Citing this article as:** Lu HZ, Ye ZH, Zeng JX, et al. Neuroblastoma with ocular clonus-myoclonus-ataxia as an initial symptom: one case report with a literature review [J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(11): 1093-1095. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202307059-017.