

# Kliniczna charakterystyka zespołu opsoklonie–mioklonie u dzieci i dorosłych — opis dwóch przypadków

Anna Dołgan<sup>1</sup>, Agata Gruna-Ożarowska<sup>2</sup>, Magdalena Koszewicz<sup>1</sup>, Sławomir Budrewicz<sup>1</sup>, Alina Niedzielska<sup>3</sup>, Barbara Ujma-Czapska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

<sup>2</sup>Oddział Neurologii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

<sup>3</sup>Oddział Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

## STRESZCZENIE

Opsoklonie–mioklonie są rzadkim zespołem neurologicznym, towarzyszącym najczęściej chorobom nowotworowym (*neuroblastoma*, rak drobnokomórkowy płuca, guzy ginekologiczne). Na obraz kliniczny składają się: opsoklonie, wielogniskowe mioklonie, ataksja i encefalopatia. Diagnostyka kliniczna tego zespołu paranowotworowego obejmuje nie tylko zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego — musi być także ukierunkowana na poszukiwanie pierwotnego procesu nowotworowego. Leczenie opsoklonii–mioklonii obejmuje immunoterapię oraz postępowanie związane z procesem nowotworowym.

*Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8 (1): 38–42

**Słowa kluczowe:** zespół opsoklonie–mioklonie, zespół paranowotworowy, *neuroblastoma*, rak piersi

## Wprowadzenie

Zespół opsoklonie–mioklonie (OMS, *opsoclonus-myoclonus syndrome*) po raz pierwszy opisał Marcel Kinsobourn w 1962 roku [1]. Jest to rzadkie schorzenie neurologiczne, występujące z częstością 1/10 mln osób rocznie, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, jako zespół idiopatyczny, paranowotworowy lub towarzyszący infekcji. Uważa

się, że patomechanizm OMS jest związany z zaburzeniami immunologicznymi, chociaż jego patogenyzy do końca nie wyjaśniono.

Na obraz kliniczny zespołu składają się opsoklonie z towarzyszącymi miokloniami w obrębie głowy, tułowia lub kończyn, z ataksją oraz drażliwością u dzieci i zaburzeniami zachowania u dorosłych.

Opsoklonie po raz pierwszy opisał w 1913 roku znany polski neurolog — Kazimierz Orzechowski [2]. Są definiowane jako spontaniczne, nierytmiczne, sprzężone lub częściowo sprzężone ruchy gałek ocznych o dużej amplitudzie i częstotliwości (10–15 Hz). Kierunek opsoklonii jest przypadkowy; mogą występować przy spożeraniu we wszystkie strony, utrzymują się w ciemności i po zamknięciu oczu. Mają charakter ciągły lub występują w sposób przerywany [3].

Zespół opsoklonie–mioklonie w większości przypadków towarzyszy chorobie nowotworowej (zespół paranowotworowy). Może być także następstwem zakażenia (np. *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella enterica*, rotawirusy, ludzki wirus niedoboru odporności, wirus Ebsteina-Barr [EBV, *Ebstein-Barr virus*] czy zakażenie *Borellia burgdorferii*). Opisywano również pojedyncze przypadki OMS w przebiegu celiakii oraz u osób zażywających kokainę. W odróżnieniu od większości zespołów paranowotworowych przebieg OMS może mieć charakter rzutowo-remisyjny [3].

U dzieci w około połowie przypadków OMS występuje w przebiegu płodowego nerwiaka współczulnego (*neuroblastoma*), przy czym rozwija się

**Adres do korespondencji:** lek. Anna Dołgan

Klinika Neurologii AM

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

tel.: 71 734 31 90

e-mail: anna.dolgan@gmail.com

*Polski Przegląd Neurologiczny* 2012, tom 8, 1, 38–42

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2012 Via Medica

tylko u 1,8–3% pacjentów. Wykazano, że zwykle towarzyszy guzom o niskim stopniu złośliwości i przy niewielkim stopniu zaawansowania procesu nowotworowego. Uważa się, że w przypadku współistnienia OMS i rdzeniaka płodowego odpowiedź immunologiczna przeciwko antygenom onkoneuronalnym prawdopodobnie ogranicza rozwój guza, powodując równocześnie uszkodzenie struktur układu nerwowego (reakcja krzyżowa) [4]. U chorych z *neuroblastoma* i towarzyszącym OMS rokowanie jest lepsze niż w grupie chorych bez objawów zespołu paranowotworowego [5]. Zespół występuje u dzieci zwykle w 6.–36. miesiącu życia; nieco częściej chorują dziewczynki. Początek jest zazwyczaj podostry z częstymi wahaniami nasilenia [6]. Objawy mogą się wycofać samoistnie, jednak u większości dzieci (60–70%) stwierdza się przewlekłe zaburzenia zachowania oraz opóźnienie rozwoju psychomotorycznego.

U dorosłych podłoże paranowotworowe stwierdza się w blisko 60% przypadków, a najczęstszymi nowotworami są rak płuca (przede wszystkim rak drobnokomórkowy [SCLC, *small cell lung cancer*]), sutka oraz nowotwory ginekologiczne, takie jak rak jajnika czy macicy [7]. Opisano pojedynczych chorych z innymi nowotworami, tj. czerniakiem czy *histiocytoma* [8]. U dorosłych w przypadku etiologii paranowotworowej zespół ujawnia się w 5.–6. dekadzie życia, natomiast w przypadkach idiopatycznych — w 3. lub 4. dekadzie [7].

Spektrum objawów jest szerokie — od opsoklonii z umiarkowaną ataksją tułowia, do ciężkich zespołów z opsokloniami, miokloniami, ataksją oraz encefalopatią. Wówczas przebieg może być letalny. Spontaniczne remisje zdarzają się rzadko.

W badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) mózgu w większości przypadków nie stwierdza się nieprawidłowości, chociaż Hayward i wsp. [9] obserwowali odległe następstwa w postaci zaniku mózdzku. Wynik badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) jest zwykle prawidłowy; rzadko obserwuje się niewielką pleocytozę i podwyższone stężenie białka. Stwierdzono natomiast charakterystyczny rozkład komórek płynu ze zwiększoną ekspresją limfocytów B, obecnością komórek plazmatycznych i makrofagów. Pranzatelli i wsp. [10, 11] wykazali, że w CSF u pacjentów z OMS dochodzi do zmniejszenia puli limfocytów CD4 oraz obniżenia proporcji CD4/CD8, wzrasta natomiast liczba limfocytów CD5 i CD19 oraz limfocytów T  $\gamma$ - $\delta$ , co wskazuje na aktywację odpowiedzi komórkowej. Zmiany w CSF utrzymują się latami, mimo

stosowanego leczenia. Stwierdzono również korelację stopnia zmian w CSF z ciężkością powikłań neurologicznych [10, 11]. U większości chorych, zarówno dzieci [12], jak i dorosłych, nie obserwuje się wyraźnie określonych Ig onkoneuronalnych [7]. U niektórych dorosłych pacjentów, szczególnie tych z SCLC, oraz u 5–10% dzieci z *neuroblastoma* w surowicy są obecne przeciwciała anti-Hu. Natomiast u pacjentek z nowotworami sutka i ginekologicznymi obserwuje się przeciwciała anti-Ri [13]. U kilku pacjentów z rakiem płuca opisano obecność przeciwciał przeciwko białkom Ma [14].

U dzieci, poza obrazowaniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), konieczne jest wykonanie badań obrazowych klatki piersiowej oraz jamy brzusznej, scyntygrafii z użyciem metaiodobenzylguanidyny ( $I^{123}$  MIBG, *metaiodobenzylguanidine*  $I^{123}$ ) oraz oznaczenie metabolitów katecholamin w moczu [15]. W przypadku negatywnego wyniku tych badań powinno się je powtórzyć po kilku miesiącach [9].

W przypadku podejrzenia paranowotworowego tła zespołu u osób dorosłych należy wykonać tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz badanie ginekologiczne i mammografię u kobiet [7]. Jeśli wyniki tych badań są negatywne, istnieją wskazania do wykonania pozytywnej tomografii emisyjnej z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy [16].

Podstawą terapii paranowotworowego OMS jest leczenie nowotworu będącego przyczyną choroby [17]. W leczeniu dzieci wykazano skuteczność steroidów, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), a także podawanych dożylnie immunoglobulin oraz plazmaferez [18]. Próby terapii rytuksymabem u pacjentów z nawrotem objawów OMS wydają się nieskuteczne [19]. Mimo stosowanego leczenia, u dzieci stwierdza się powikłania w postaci zaburzeń rozwojowych i objawów uszkodzenia OUN [6]. W leczeniu dorosłych stosuje się steroidy, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatioprynę) oraz wlewy immunoglobulin. Pacjenci, u których leczenie nowotworów rozpoczyna się bezzwłocznie, uzyskują lepsze wyniki niż ci, u których nie wdrożono terapii [7]. W tej ostatniej grupie zaburzenia neurologiczne często ulegają nasileniu, prowadząc do rozwoju ciężkiej encefalopatii i — w konsekwencji — do zgonu pacjenta.

W dostępnym piśmiennictwie znajdują się pojedyncze doniesienia o przypadkach poprawy stanu neurologicznego u chorych po zastosowaniu innych sposobów leczenia — usuwania IgG z oso-

cza na kolumnach absorpcyjnych opartych na białku A, stosowaniu klonazepamu, piracetamu, kwasu walproinowego oraz tiaminy [17].

### Przypadek 1.

Dwuletni chłopiec został przyjęty na Oddział Neurologii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu z powodu utrzymujących się od 2 dni zaburzeń postawy (niemożność utrzymania pozycji siedzącej), drżenia kończyn nasilającego się przy ruchach celowych, zaburzeń mowy (mowa dyzartryczna) oraz nadmiernej drażliwości. Wywiad ciążyowy oraz okołoporodowy był nieobciążony (chłopiec z ciąży IV, porodu II w 40. tygodniu, z masą urodzeniową 3500 g, oceniony na 10 pkt. w skali Apgar).

Do czasu hospitalizacji obserwowano prawidłowy rozwój psychomotoryczny dziecka (samodzielnie siadał od 7. miesiąca, chodził od 13. mż., wypowiadał pojedyncze zdania w 18. mż.).

W badaniu neurologicznym przy przyjęciu stwierdzono ataksję, głównie tułowia, oraz obniżone napięcie mięśniowe. Do tych objawów po około 12 dniach dołączyły się mimowolne ruchy gałek ocznych.

W badaniach elektroencefalograficznych (EEG), badaniu MR głowy, badaniu rentgenowskim klatki piersiowej ani w ultrasonografii jamy brzusznej nie stwierdzono nieprawidłowości. Stężenia kwasu homowanilinowego i wanilomigdałowego były prawidłowe. Nie stwierdzono zmian w badaniu ogólnym CSF; także badania w kierunku zakażenia wirusem opryszczki typu 1 (HSV1, *Herpes simplex type 1 virus*) i typu 2 (HSV2, *Herpes simplex type 2 virus*), ludzkim herpeswirusem typu 6 (HHV 6, *Human herpes virus 6*), EBV, wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) oraz wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) były ujemne. Początkowo chłopca leczono podawanym dożylnie deksametazonem oraz acyklowirem (do czasu uzyskania ujemnych wyników badań wirusologicznych); nie uzyskano poprawy. Następnie, ze względu na podejrzenie zespołu opsoklonie–mioklonie, w leczeniu zastosowano tetrakozaktyd (Synacthen®) w formie depot podawanej domięśniowo. Obserwowano poprawę stanu klinicznego. Chłopiec mógł samodzielnie siedzieć, stać, wykonywał kilka kroków z pomocą, obserwowano również zmniejszenie drżenia i opsoklonii. Po około 4,5 miesiącu od momentu zastosowania tetrakozaktydu (Synacthen®) wystąpiło kolejne zaostrzenie choroby z nasilonymi opsokloniami i miokloniami, z towarzyszący-

mi zaburzeniami równowagi, hipotonią oraz wzmoczoną drażliwością. W leczeniu zastosowano dożylnie wlewy immunoglobulin i obserwowano poprawę stanu klinicznego.

Po około 9 miesiącach, przy stale ujemnych wynikach badań obrazowych klatki piersiowej oraz jamy brzusznej, wykonano scyntyografię z użyciem I123 MIGB, w której nie wykazano ognisk wychwytu znacznika.

Dopiero w trakcie kontrolnej hospitalizacji po 13 miesiącach od zachorowania w badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono obecność gładkokonturowanej miękotkankowej struktury o wymiarach  $3,0 \times 1,2$  cm, zlokalizowanej przykręgosłupowo po prawej stronie na wysokości od Th3 do Th6. W badaniu MR kręgosłupa piersiowego obserwowano intensywne wzmocnienie się zmiany po podaniu kontrastu; nie stwierdzano ekspansji do otworów międzykręgowych ani kanału kręgowego.

Wykonano zabieg operacyjny. Guz usunięto w całości. W badaniu histopatologicznym stwierdzono *neuroblastoma*. Pacjent został poddany terapii rytuksymabem.

Do tej pory (36 miesięcy od rozpoznania) chłopiec pozostaje pod opieką neurologiczną i onkologiczną. Opsoklonie i mioklonie utrzymują się, mimo stosowanych dożylnych wlewów immunoglobulin oraz podawania tetrakozaktydu (Synacthen®).

### Przypadek 2.

Kobieta w wieku 36 lat została przyjęta do Kliniki Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu z powodu zaburzeń widzenia z dwojeniem obrazu przy patrzeniu we wszystkich kierunkach. Objawom tym towarzyszyły bóle głowy oraz tkliwość gałek ocznych. Chora wiązała wystąpienie tych objawów z drugim szczepieniem przeciwko WZW typu B. W badaniu przedmiotowym stwierdzano wówczas oczopląs poziomo-krężny przy patrzeniu na wprost i ku bokom, bardziej nasilony przy spozieraniu w prawą stronę, z diplopią we wszystkich kierunkach. Poza tym przy patrzeniu na wprost prawa gałka oczna była ustawiona nieco ku górze. Stwierdzano także niepewność czterołączynową, której dokładną ocenę utrudniał widoczny naddatek czynnościowy.

W badaniu MR głowy, poza włókniakami w tkankach miękkich sklepienia czaszki, nie stwierdzono nieprawidłowości. W badaniu CSF obecna była niewielka pleocytoza z przewagą limfocytów oraz podwyższone stężenie białka — 62 mg/dl. Stwierdzono również obecność prążków oligoklonalnych w klasie IgG.

W zapisie EEG w odprowadzeniach czołowo-ciemieniowo-skroniowych rejestrowano obustronnie, z wyraźną przewagą po lewej stronie, grupy fal theta 4–5 c/s o wyższej od tła amplitudzie, a podczas prób aktywacyjnych (głównie podczas fotostymulacji) — wyładowania fal theta i ostrych.

Pacjentka była leczona acyklowirem do momentu uzyskania ujemnych wyników badań wirusologicznych w kierunku zakażenia wirusem opryszczki (HSV, *Herpes simplex virus*), wirusem ospy wietrznej (VZV, *Varicella-zoster virus*), ECHO (*enteric cytopathic human orphan*) i Coxackie. Badania w kierunku zakażenia *Borellia burgdorferii* również były ujemne.

W 14. dniu hospitalizacji pojawiły się mimowolne ruchy gałek ocznych o charakterze opsoklonii, które zarejestrowano w badaniu okulograficznym.

Ze względu na podejrzenie zespołu paanowotworowego oznaczono miano przeciwciał onkoneurolnalnych oraz wykonano diagnostykę obrazową i laboratoryjną w celu wykrycia zmiany rozrostowej. Nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu TK klatki piersiowej i jamy brzusznej. Wyniki badań markerów nowotworowych (CEA, Ca 19-9, Ca 125) oraz przeciwciał onkoneurolnalnych były ujemne. Nie stwierdzono odchyłań w badaniu ginekologicznym. W badaniu mammograficznym stwierdzono zmianę zlokalizowaną w prawej piersi.

Po upływie około 3 miesięcy od pierwszych klinicznych objawów OMS u pacjentki wykonano zmodyfikowaną radykalną mastektomię. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność raka przewodowego z przerzutami do węzłów chłonnych. Chorą poddano chemioterapii uzupełniającej z zastosowaniem schematu FAC (5-fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid). Po 9 cyklach chemioterapii, ze względu na jej nieskuteczność, zdecydowano o zmianie sposobu leczenia — włączono tamoksyfen.

W trakcie 16-miesięcznej obserwacji chorej (hospitalizowanej na Oddziale Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu) stan neurologiczny stopniowo się pogarszał — pojawiły się zaburzenia zachowania z odwróceniem rytmu dobowego, narastał niedowład czterokończynowy z przewagą w kończynach dolnych z wygórowanymi odruchami głębokimi, objawami piramidowymi, pojawiły się dyzartria oraz dysfagia. Utrzymywały się zaburzenia gałkoruchowe.

Po około miesięcznej hormonoterapii u pacjentki doszło do pogorszenia ogólnego stanu klinicznego, pojawiły się silne bóle głowy, duszność oraz nudności i wymioty. W wykonanym badaniu TK głowy stwierdzono zakrzepicę prawej zatoki poprzecznej. Mimo stosowanej antybiotykoterapii oraz leczenia przeciwzakrzepowego rozwinęła się ostra niewydolność oddechowa; chora zmarła po 20 miesiącach od ustalenia rozpoznania.

## Omówienie

Zespół opsoklonie–mioklonie występuje rzadko i charakteryzuje się typowym obrazem klinicznym z zaburzeniami gałkoruchowymi oraz miokloniami o różnej lokalizacji. W większości przypadków jest zespołem paranowotworowym. W zależności od wieku chorych towarzyszy różnym nowotworom. Mimo charakterystycznego obrazu klinicznego nie zawsze jest odpowiednio wcześniej rozpoznawany, co jest istotne ze względu na konieczność podjęcia szybkiej diagnostyki i leczenia towarzyszącej choroby nowotworowej. U opisanych przez autorów dwojga chorych OMS był zespołem paranowotworowym. U chłopca towarzyszył płodowemu nerwiakowi współczulnemu (*neuroblastoma*). Guz ten w badaniach obrazowych pojawił się dopiero po około 13 miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów opsoklonii–mioklonii. W przypadku dorosłej chorej zespół ten wystąpił w przebiegu raka piersi wykrytego w badaniu mammograficznym. Początkowo objawy zespołu u tej chorej wiązano z przebyłym 2-krotnie szczepieniem przeciwko WZW. U obojga pacjentów opsoklonie pojawiły się dopiero po około 2 tygodniach hospitalizacji. Mimo potwierdzenia choroby nowotworowej u dorosłej chorej (przy braku obecności przeciwciał onkoneurolnalnych) oraz zastosowania leczenia przyczynowego (usunięcie guza piersi oraz następową chemio- i hormonoterapią), przebieg choroby miał charakter postępujący, bez okresów remisji. Chora zmarła po niecałych 2 latach od ustalenia rozpoznania. U chłopca obserwowano przebieg rzutowo-remisyjny, z kliniczną poprawą po zastosowanym leczeniu. W tym przypadku przeciwciał onkoneurolnalnych nie oznaczano.

Zwrócenie uwagi na objawy kliniczne OMS, zależne od wieku i specyfiki towarzyszących mu chorób nowotworowych, zwiększa szanse na wczesne rozpoznanie tego rzadkiego schorzenia oraz podjęcie szybkiej diagnostyki onkologicznej, z wdrożeniem właściwego leczenia przyczynowego, co zasadniczo poprawia rokowanie.



## PIŚMIENNICTWO

1. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1962; 25: 271–276.
2. Orzechowski K. De l'ataxie dysmetrique des yeux: remarques sur l'ataxie des yeux dite myoclonique (opsoclonie, opsochorie). *J. Psychol. Neurol.* 1927; 35: 1–18.
3. Sahu J.K., Prasad K. The opsoclonus–myoclonus syndrome. *Pract. Neurol.* 2011; 11: 160–166.
4. Gambini C., Coste M., Berinini G. i wsp. Neuroblastic tumors associated with opsoclonus myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases. *Virchows Arch.* 2003; 442: 555–562.
5. Koh P.S., Raffensperger J.G., Berry S. i wsp. Long term outcome in children with opsoclonus – myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J. Pediatr.* 1994; 125 (5 Pt 1): 712–716.
6. Russo C., Cohn S.L., Petruzzi 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: 284–288.
7. Battaler L., Graus F., Saiz A., Vilchez J.J. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus myoclonus. *Brain* 2001; 124 (Pt 2): 437–443.
8. Berger J.R., Mehari E. Paraneoplastic opsoclonus myoclonus secondary to malignant melanoma. *J. Neurooncol.* 1999; 41: 43–45.
9. Hayward K., Jeremy R.J., Jenkins S. i wsp. Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus myoclonus ataxia syndrome: relationship to MRI findings and antineuronal antibodies. *J. Pediatr.* 2001; 139: 552–559.
10. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L., Tate E.D. i wsp. Immunophenotype of blood lymphocytes in neuroblastoma-associated opsoclonus–myoclonus. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 26: 718–723.
11. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L. B- and T-cell markers in opsoclonus–myoclonus syndrome. Immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology* 2004; 62: 1526–1532.
12. Antunes N.L., Khakoo Y., Matthey K.K. i wsp. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus–myoclonus. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000; 22: 315–320.
13. Luque F.A., Fumeaux H.M., Ferziger R. i wsp. Anti Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 241–251.
14. Rosenfeld M.R., Eichen J., Wade D. i wsp. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 339–348.
15. Swart J.F., de Kraker J., van der Lely N. Metaiodobenzylguanidine total-body scintigraphy required for revealing occult neuroblastoma in opsoclonus–myoclonus syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161: 255–258.
16. Linke R., Schroeder M., Helmberger T. i wsp. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 2004; 63: 282–286.
17. Battaler L., Rossenfeld M.R., Graus F. i wsp. Autoantigen diversity in the opsoclonus–myoclonus syndrome. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 347–353.
18. Veneselli E., Conte M. Effects of steroid and high dose immunoglobulin therapy on opsoclonus myoclonus syndrome occurring in neuroblastoma. *Med. Pediatr. Oncol.* 1998; 30: 15–17.
19. Pranzatelli M.R., Tate E.D., Travelstead A.L. i wsp. Response to rituximab and prednisolone for opsoclonus–myoclonus syndrome. *Pediatrics* 2005; 115: 115–119.