

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2023 Том 15 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2023 Vol. 15 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.131>

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Развитие синдрома опсоклонус-миоклонус-атаксии у взрослого пациента на фоне терапии пембролизумабом (описание клинического случая и анализ литературных данных)

Румянцева К.А.¹, Полушин А.Ю.², Абдулова Н.Х.¹, Скиба Я.Б.²,
Моисеенко В.М.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Ленинградская ул., д. 68А, лит. А, Санкт-Петербург 197758, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

Для контактов: Скиба Ярослав Богданович, e-mail: yaver-99@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Синдром опсоклонус-миоклонус-атаксии (англ. opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome, OMAS) у взрослых является крайне редким заболеванием, зачастую приводящим к быстрой инвалидизации пациентов. Описанные в литературе случаи чаще всего трактуются как постинфекционные, паранеопластические или идиопатические. Однако стали появляться публикации о развитии OMAS на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами контрольных точек. За последнее десятилетие показания к применению иммунотерапии для лечения злокачественных новообразований значительно расширились, что приводит к росту иммуноопосредованных осложнений, в т.ч. с поражением нервной системы.

Цель: продемонстрировать возможную связь между терапией ингибитором PD-1 и развитием OMAS.

Материал и методы. Представлен клинический случай возникновения OMAS у пожилого пациента при применении пембролизумаба в качестве первой линии терапии по поводу плоскоклеточного рака бронха. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Также выполнен обзор научной литературы и клинических рекомендаций: обобщены основные клинические характеристики OMAS у взрослых, патогенетические и иммунологические механизмы указанного синдрома, освещены современные подходы к диагностике и терапии.

Результаты. Развитие клинической картины OMAS тяжелой степени на фоне иммунотерапии потребовало отмены таргетного лечения, что в сочетании с применением глюкокортикоидов привело к значимому регрессу неврологического дефицита. По данным проведенного обследования были исключены вероятные паранеопластические и органические причины, предположен лекарственно-индуцированный механизм развития OMAS.

Заключение. Развитие клинической картины OMAS у взрослых пациентов с известным онкологическим заболеванием на фоне терапии ингибиторами контрольных точек может стать обоснованной причиной для отмены проводимого лечения при исключении других возможных этиологических факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Синдром опсоклонус-миоклонус-атаксии, опсоклонус, миоклонус, атаксия, пембролизумаб, иммуноопосредованные неврологические осложнения, ингибиторы контрольных точек, осложнения лечения онкологических заболеваний.

Статья поступила: 23.09.2022 г.; в доработанном виде: 12.11.2022 г.; принята к печати: 06.02.2023 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Румянцева К.А., Полушин А.Ю., Абдулова Н.Х., Скиба Я.Б., Моисеенко В.М. Развитие синдрома опсоклонус-миоклонус-атаксии у взрослого пациента на фоне терапии пембролизумабом (описание клинического случая и анализ литературных данных). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023; 15 (1): 26–35. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.131>.

Opsoclonus-myoelonus-ataxia syndrome as a complication of pembrolizumab treatment in an adult patient (a case report and literature review)

Rumiantseva K.A.¹, Polushin A.Yu.², Abduloeva N.Kh.¹, Skiba Ya.B.², Moiseenko V.M.¹

¹ Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological) (68A lit. A Leningradskaya Str., Saint Petersburg 197758, Russia)

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

Corresponding author: Yaroslav B. Skiba, e-mail: yaver-99@mail.ru

SUMMARY

Background. Opsoclonus-myoelonus-ataxia syndrome (OMAS) in adults is an extremely rare condition, often leading to rapidly deteriorated neurological performance. The majority of published cases are considered as being of post-infectious, paraneoplastic or idiopathic origin. However, there have been reported few OMAS cases developed after administration of check-point inhibitors used in various oncological conditions. In the last decade, the widespread use of immunotherapy in oncology has led to rise in immune-related adverse events, including diverse neurological toxicities.

Objective: to evaluate an opportunity of OMAS-triggering PD-1 treatment.

Material and methods. We present the case report of a subacute OMAS onset in an elderly man after continuous administration of pembrolizumab as a first line treatment in bronchial squamous cell carcinoma. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. We also review the main OMAS clinical features, pathogenesis and immunological mechanisms in adults along with potential diagnostic and management strategies.

Results. The development of severe OMAS clinical picture during immunotherapy required the withdrawal of targeted treatment, which in combination with glucocorticoids led to a prominent regression of neurological deficit. After a thorough clinical investigation, infectious and organic factors were excluded, allowing for proposal of immunotherapy-triggered OMAS etiology in the patient.

Conclusion. Discontinuation of immunotherapy may be a justified means for OMAS clinical features in adult patients with verified oncological condition undergoing treatment with check-point inhibitors (considering all other etiologies are ruled out).

KEYWORDS

Opsoclonus-myoelonus-ataxia syndrome, OMAS, opsoclonus, myoclonus, ataxia, pembrolizumab, neurologic immune-related adverse events, check-point inhibitors.

Received: 23.09.2022; **in the revised form:** 12.11.2022; **accepted:** 06.02.2023

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Rumiantseva K.A., Polushin A.Yu., Abduloeva N.Kh., Skiba Ya.B., Moiseenko V.M. Opsoclonus-myoelonus-ataxia syndrome as a complication of pembrolizumab treatment in an adult patient (a case report and literature review). *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (1): 26–35 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.131>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Первое описание синдрома «танцующих глаз» было представлено в 1962 г. детским неврологом М. Kinsbourne в работе «Миоклоническая энцефалопатия младенцев» [1]. С тех пор данный синдром устойчиво ассоциируется с педиатрической практикой. Тем не менее можно найти и более ранние публикации о синдроме опсоклонус-миоклонус-атаксии (англ. opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome, OMAS): в 1911–1912 гг. американский невролог F. Kennedy описывал похожую клиническую картину у 20-месячного ребенка с нейробластомой паравентральной локализации [2]. Однако в то время связь между образованием и клинической картиной не была установлена. Только в 1968 г. была опубликована статья G. Solomon, где впервые описана ассоциация синдрома опсоклонуса-миоклонуса с нейробластомой у детей [3].

На сегодняшний день встречаемость OMAS в детской популяции, по данным литературы, составляет порядка 1:5 000 000, в то время как у взрослых – в два раза реже [4]. Наиболее часто OMAS у взрослых выявляется на фоне онкологических и инфекционных заболеваний, также нередко упоминаются токсические и дисметаболические факторы. В литературе встречаются описания развития OMAS у беременных женщин [5], что может свидетельствовать в пользу иммуноопосредованного характера процесса.

Клиническая картина OMAS в его классическом проявлении очень характерна: она складывается из комбинации глазодвигательных, координаторных и моторных нарушений, а также возможных поведенческих расстройств и когнитивного дефицита, возникающих на фоне онкологического заболевания (или выявления онконейрональных антител). Для постановки диагноза паранеопластического OMAS необходимо наличие трех из четырех критериев: опсоклонус, миоклонус/атаксия, диссомния, онкологический анамнез или выявленные онконейрональные антитела [6]. Некоторые пациенты также предъявляют жалобы на выраженное головокружение и зрительные нарушения по типу осциллопсий [6]. При этом согласно данным литературы у пожилых больных выраженность явлений энцефалопатии и снижение когнитивной функции встречаются гораздо чаще, чем у молодых [7]. Глобально клинические проявления OMAS стоят в линейке широкого спектра пароксизмальных состояний у пациентов с онкологическими заболеваниями: наряду с развитием остро возникающих симптоматических эпилептических приступов [8] и психогенных псевдоэпилептических пароксизмов [9] неэпилептические двигательные феномены органического генеза, например миоклонии [10], могут встречаться в практике невролога при консультировании данной группы больных.

По данным крупного исследования, включавшего 114 взрослых пациентов с установленным OMAS различной этиологии, на терапию лучше отвечают больные с идиопатическим характером синдрома, в то время как паранеопластический вариант чаще протекает с рецидивами и более неблагоприятным прогнозом в отдаленной перспективе [7]. В литературе встречаются отдельные

описания клинических наблюдений развития OMAS на фоне проводимой иммунотерапии уже известного онкологического заболевания [11, 12], однако в 69% случаев OMAS предшествует выявлению опухолевого процесса и, следовательно, может служить первым сигналом для подробного онкологического поиска [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CASE REPORT

Пациент Н., 72 года, получал системное лечение в условиях амбулаторного отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практического центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» по поводу плоскоклеточного рака правого нижнедолевого бронха, выявленного за 5 мес до начала терапии (октябрь 2020 г.).

Анамнез / Medical history

На момент начала лечения (март 2021 г.) процесс стадирован как T4N1M1 IVA. В связи с выявленной по данным иммуногистохимического исследования высокой (65%) экспрессией PD-1 пациент с марта 2022 г. начал получать иммунотерапию пембролизумабом по стандартной схеме (внутривенное введение 200 мг препарата каждые 3 нед). По данным контрольных компьютерных томограмм (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза отмечалась положительная динамика с последующей стабилизацией. Введения препарата больной переносил удовлетворительно.

Через 2 мес после начала терапии (с конца мая 2021 г.) пациент стал отмечать появление головокружения и незначительной шаткости при ходьбе, нечеткость зрения, что сам он связал с возрастом. Жалоб по этому поводу активно не предъявлял. Через 3 мес (сентябрь 2021 г.) отметил ухудшение самочувствия в виде прогрессирования головокружения, усиления шаткости при ходьбе, появления подергиваний мышц подбородка, рук и ног, выраженной дневной сонливости. В течение последующей недели появились зрительные нарушения, которые больной описывал как «двоение и рябь в глазах», появилось ощущение «бегущей строки перед глазами и бегущих предметов». Пациент перестал себя обслуживать, самостоятельно ходить – передвигался только на сидячей каталке, появилась забывчивость, стал путать имена и даты, возникли агрессия, раздражительность. С вышеуказанными жалобами больной госпитализирован.

Неврологический статус / Neurological status

В неврологическом статусе при поступлении наблюдалось значимое когнитивно-мнестическое снижение: по тесту «батарея оценки лобной функции» (англ. Frontal Assessment Battery, FAB) – 13 баллов, по краткой шкале оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE) – 18 баллов. Отмечены эпизоды насильственных эмоций, незначительная дизартрия.

Выявлены глазодвигательные нарушения в виде опсоклонуса, выраженность которого усиливалась при

попытках фиксации взора и плавного слежения за стимулом. Присутствовали непроизвольные сокращения мимической мускулатуры, мышц конечностей и туловища. Мимические (преимущественно орофациальные) миоклонии значимо усиливались при разговоре, миоклонические подергивания в мышцах рук – при целенаправленных движениях. Миоклонии в мышцах ног усиливались при попытках вертикализации, обуславливая невозможность самостоятельной ходьбы, при этом пареза в конечностях не выявлялось. Координаторные пробы больной выполнял с двусторонней интенцией. Отмечалась грубая статико-локомоторная атаксия.

Таким образом, у пациента имелась клиническая картина OMAS, соответствующая диагностическим критериям: опсоклонус, миоклонус, атаксия в сочетании с энцефалопатией и диссомнией.

Магнитно-резонансная томография / Magnetic resonance imaging

С целью исключения вторичного органического процесса выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением на аппарате Magnetom Verio 3T ECO (Siemens, Германия). Определены возрастные изменения без признаков очагового поражения.

Лабораторные исследования / Laboratory tests

Данные лабораторных исследований крови при поступлении не показали значимых отклонений. Исследование ликвора и сыворотки крови на вирусные и бактериальные инфекции (вирус простого герпеса 1-го, 2-го, 6-го, 7-го типов, парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, полиомавирус, микобактерии туберкулеза, микопlasма пневмонии) методом полимеразно-цепной реакции не выявило возбудителя. При цитологическом исследовании ликвора изменений также не обнаружено. Анализ антинейронных антител методом непрямой реакции иммунофлюоресценции не выявил патологии (титр <100). Определен патологический тип синтеза иммуноглобулина G (англ. immunoglobulin G, IgG): олигоклональный IgG (OCB+) тип синтеза в ликворе, поликлональный IgG в сыворотке (2-й тип синтеза), что косвенно свидетельствовало о текущем иммунном интратекальном воспалении.

Таким образом, с большой долей вероятности инфекционный генез OMAS исключен. Рассматривая в качестве наиболее вероятных вариантов паранеопластический тип OMAS и иммуноопосредованную реакцию на терапию пембролизумабом, с учетом отсутствия выявленных антинейронных антител и развития заболевания на фоне длительно известного опухолевого процесса генез расценили как лекарственно-индуцированный.

Терапия / Therapy

В связи с этим терапия пембролизумабом была прервана, начата терапия глюкокортикоидами (преднизолон

2 мг/кг/сут внутривенно с последующей деэскалацией дозы по –5 мг каждые 3 дня). В течение последующих 7 дней отмечена положительная динамика в виде регресса выраженности опсоклонуса, миоклонуса и атаксии. На фоне улучшения (уменьшение выраженности координаторных расстройств, глазодвигательных нарушений) пациент был выписан на амбулаторный этап лечения с рекомендацией продолжения приема преднизолона перорально по указанной схеме.

Контрольное обследование / Control examination

При контрольном осмотре через 6 нед отмечена положительная динамика в виде купирования опсоклонуса и миоклонуса, восстановления режима сна, значимого регресса выраженности статико-локомоторной атаксии, что позволило пациенту передвигаться самостоятельно с минимальной дополнительной опорой (трость). Регрессировали явления энцефалопатии: улучшилась концентрация внимания, восстановилась ориентация во времени и пространстве, купированы агрессия и насильственные эмоции.

При выполнении контрольной КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением зафиксирована стабилизация процесса основного заболевания. Пациент остается под динамическим наблюдением онколога и невролога.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

OMAS является редким неврологическим синдромом. При достаточно характерной клинической картине этиологические факторы могут сильно варьировать, что значительно затрудняет быстрый выбор терапевтической тактики и требует углубленного обследования пациентов. В типичных случаях OMAS развивается остро (в течение нескольких дней) или подостро (до нескольких недель).

На сегодняшний день не существует единого мнения о точном механизме возникновения и анатомической локализации поражения, обуславливающего развитие OMAS. Ранние теории предполагали поражение омнипаузных нейронов ядер шва варолиевого моста, однако проведенные морфологические исследования не подтвердили наличия патологических изменений в этих анатомических структурах [13]. Другая версия предлагает рассматривать в качестве основной анатомической структуры, ответственной за клиническую картину, ядра шатра мозжечка, что косвенно подтверждают функциональные МРТ двух пациентов с OMAS, у которых выявлялась локальная активность в сравнении с двумя здоровыми добровольцами [14].

Теория аутоиммунного механизма развития заболевания стала рассматриваться исследователями на основании часто подтверждаемого положительного ответа на иммуносупрессивную терапию, а также изменений в ликворе, характерных для аутоиммунного воспаления (плеоцитоз, повышенный уровень белка, выявление

патологического типа синтеза IgG) [15]. При дальнейших исследованиях было показано наличие у некоторых больных широкого спектра антинейрональных антител (англ. anti-Hu, -Ri, -Yo, -Ma1, -Ta, -CRMP-5 и др.). Чаще всего найденные anti-Hu и -Ri коррелировали с наличием у пациента мелкоклеточного рака легкого и рака молочной железы соответственно [16]. Однако нередко выявляются и антитела к антигенам клеточной поверхности – GlyR, GABABR, NMDAR, DPPX [17]. Особый интерес представляет обнаружение антител к GlyR, поскольку глицин является нейротрансмиттером омнипаузных нейронов ретикулярной формации моста [18]. Однако единый достоверный иммунологический диагностический маркер OMAS до сих пор не определен [6].

Другим подтверждающим фактором заинтересованности иммунной системы стало выявление в спинномозговой жидкости и сыворотке крови повышения уровня В-клеточного активационного фактора (англ. B-cell activating factor, BAFF) – цитокина, относящегося к семейству фактора некроза опухоли [19]. Данные аутопсии демонстрируют незначительную периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию, но крайне редко определяется нейрональная дегенерация или массивная Т-клеточная инфильтрация, что в большей степени поддерживает теорию участия антител [20].

OMAS параинфекционной этиологии наиболее часто ассоциируется со следующими возбудителями: вирусы Зика, Коксаки, Эпштейна–Барр, лихорадка Западного Нила, энтеро-, парвовирусы, вирусы гриппа, ветряной оспы, герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, а также различные бактериальные возбудители [21].

Рассматривая воздействие ингибиторов контрольных иммунных точек в качестве возможного триггера развития OMAS, следует упомянуть, что механизм действия иммунотерапии основывается на способности препаратов блокировать отрицательную регуляцию активации Т-клеток, воздействуя на цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) и мембранные белки программируемой смерти клеток PD-1 и его лиганда PD-L1. Этот процесс запускает разрушительный противоопухолевый иммунный ответ Т-клеток, зачастую подвергая данному воздействию и клетки организма, имеющие перекрестную иммунную реактивность [22].

Поскольку исходный провоцирующий фактор, определяющий характер заболевания, может принципиально менять терапевтический подход, представляется важным своевременно определить тип OMAS (табл. 1).

OMAS представляет собой крайне редкую нозологию, поэтому на сегодняшний день не существует стандартизированного подхода к терапии данного заболевания. Вероятнее всего, можно считать оправданной тактику, направленную на устранение провоцирующего фактора в сочетании с симптоматической терапией. Не исключено использование часто встречающейся эскалационной иммуносупрессивной терапии, применяемой при других иммуноопосредованных заболеваниях нервной системы, в особенности при невозможности отмены потенциально провоцирующего фактора по жизненным показаниям [23]. При подтверждении онкологического процесса у пациента должна быть рассмотрена возможность комплексного лечения основного заболевания (хирургическое вмешательство,

Таблица 1 (начало). Дифференциальные критерии диагностики синдрома опсоклонус-миоклонус-атаксии у взрослых пациентов

Table 1 (beginning). Differential diagnostic criteria of opsoclonus-myoelonus-ataxia syndrome in adults

Диагностический метод / Diagnostic method	Характеристика / Features
Неврологический осмотр / Neurologic examination	Опсоклонус: беспорядочные разнонаправленные синхронные движения глазных яблок с горизонтальным, торсионным и вертикальным компонентами, частотой 10–25 Гц, что отличает его от нистагма, квадратноволновых подергиваний глаз, окулярного трепетания и окулярного боббинга. Выраженность опсоклонуса нарастает при попытке фиксации взгляда, сохраняется и при сомкнутых веках Opsoclonus: chaotic, multidirectional, simultaneous eye movement with horizontal, vertical and torsion components, with 10–25Hz frequency differed from nystagmus, square-wave movements, ocular flutter and ocular bobbing. The intensity of opsoclonus increases while trying to fix on an object and persists with eyes closed Миоклонус/атаксия: чаще всего отмечаются миоклонии мимической мускулатуры, шеи, туловища, но может присутствовать и в мышцах рук и ног. Выраженность миоклоний может усиливаться при нагрузке, определенных позах или стрессе. Выраженность туловищной и/или статико-локомоторной атаксии может быть разной Myoclonus/ataxia: myoclonic movements in mimic, neck and trunk muscles are most commonly noted, but may be also observed in limbs. The intensity of myoclonus may be increased by physical activity, certain poses, or stress. The severity of truncal and/or locomotor ataxia varies Расстройства поведения, когнитивное снижение и/или диссомния: раздражительность, агрессивное поведение, нарушение сна, снижение концентрации внимания, затруднение ориентации во времени и пространстве, нарушения кратковременной памяти Behavioral changes, cognitive impairment and or sleep disorder: irritability, aggressive behavior, disomnia, lack of concentration, disorientation in time and place, hypomnesia Онкологический диагноз и/или выявленные онконейрональные антитела: чаще всего – аденокарцинома молочной железы, мелкоклеточный рак легкого Oncologic disease and or detection of antineural antibodies: most common findings are breast adenocarcinoma, small cell lung cancer

Таблица 1 (окончание). Дифференциальные критерии диагностики синдрома опсоклонус-миоклонус-атаксии у взрослых пациентов

Table 1 (end). Differential diagnostic criteria of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in adults

Диагностический метод / Diagnostic method	Характеристика/ Features
Лабораторные исследования / Laboratory findings	Клинический анализ ликвора: умеренно выраженная протеинораксия в сочетании с плеоцитозом в случае паранеопластического варианта; нормальный уровень белка в случае поствирусного характера развития; исследование ликвора на инфекции (вирусные и бактериальные) методом ПЦР позволяет исключить/подтвердить инфекционный генез; исследование ликвора и сыворотки крови на уровень IgG позволяет исключить/подтвердить патологический тип синтеза IgG CSF findings: mild pleocytosis and protein increase in paraneoplastic cases; normal protein level in postviral cases. CSF PCR to rule out infections (viral and bacterial); CSF and blood serum test for IgG to rule out the pathologic type of IgG production Исследование ликвора/сыворотки крови на онконейрональные антитела: оценка мембранных антител (NMDA, AMPAR, GABAaR, GABAbR, GlyR, CASPR2, LGI1, DPPX); оценка внутриклеточных антител (Ri (ANNA-2), Hu (ANNA-1), Yo (PCA-1), Ma1, Ma2, Amphiphysin, CRMP-5, Zic2, SOX-1, GAD и т.д.); оценка соотношения уровня BAFF в ликворе и сыворотке крови Onconeural antibodies in CSF/blood serum: membrane antibodies (NMDA, AMPAR, GABAaR, GABAbR, GlyR, CASPR2, LGI1, DPPX); cell antibodies (Ri (ANNA-2), Hu (ANNA-1), Yo (PCA-1), Ma1, Ma2, Amphiphysin, CRMP-5, Zic2, SOX-1, GAD, etc.); evaluation of CSF and blood serum BAFF level ratio
Инструментальные исследования и дополнительные консультации / Instrumental diagnostics and additional examination	ЭЭГ позволяет исключить эпилептиформную природу миоклоний EEG: to rule out epileptic causes of myoclonus МРТ головного мозга с контрастным усилением на томографе с напряжением магнитного поля не менее 1,5 Тл позволяет исключить вторичные изменения, опухолевое поражение, ишемические и геморрагические изменения в зоне интереса Contrast enhanced brain MRI (not less than 1.5 T) allows to rule out secondary lesions, primary CNS tumors, ischemic and hemorrhagic lesions КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением с целью верификации возможного опухолевого процесса Contrast-enhanced CT of chest, abdomen and pelvis to rule out possible oncologic process В группе высокого риска (возраст старше 60 лет, курение, положительный результат исследования на онконейрональные антитела, рефрактерные формы к терапии ГКС/ВВИГ) оправдано выполнение ПЭТ-КТ всего тела с ¹⁸F-ФДГ In high-risk patients (>60 years, smokers, positive testing for onconeural antibodies, refractory to GCS/IVIG treatment patients) the performance of ¹⁸F-FDG PET-CT is feasible У женщин – маммография и осмотр гинекологом Mammography and gynecological examination in female patients
Терапевтические аспекты / Treatment	При подтверждении паранеопластического генеза – лечение основного заболевания (хирургическое, лучевая терапия, химиотерапевтическое лечение) + ГКС/ВВИГ/ритуксимаб (более подробно см. табл. 2) In case of confirmed paraneoplastic origin – treatment of underlying oncologic process (surgery, radiotherapy, chemotherapy) + GCS/IVIG/rituximab (see table 2 for details). При подозрении на лекарственно-индуцированный аутоиммунный механизм развития – прекращение иммунотерапии и назначение ГКС (более подробно см. табл. 2) In allegedly medication-induced autoimmune cases – immune therapy cessation + GCS При верификации инфекционного генеза – терапия основного заболевания, борьба с выявленным возбудителем In verified infectious cases – therapy of underlying cause, depending on bacteria/virus Во всех случаях при необходимости – симптоматическая терапия (антиконвульсанты) In presence of clinical necessity – anticonvulsants (symptomatic therapy)

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; IgG (англ. immunoglobulin G) – иммуноглобулин G; BAFF (англ. B-cell activating factor) – В-клеточный активирующий фактор; ЭЭГ – электроэнцефалография; МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ГКС – глюкокортикостероид; ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ФДГ – фтордиоксиглюкоза.

Note. PCR – polymerase chain reaction; IgG – immunoglobulin G; CSF – cerebrospinal fluid; BAFF – B-cell activating factor; EEG – electroencephalography; MRI – magnetic resonance imaging; CNS – central nervous system; CT – computed tomography; GCS – glucocorticosteroid; IVIG – intravenous immunoglobulins; PET-CT – positron emission tomography combined with computed tomography; FDG – fluorodesoxyglucose.

химиотерапия, лучевая терапия и т.д.) в сочетании с иммуносупрессивной терапией. Однако, по данным некоторых авторов, истинный паранеопластический OMAS чаще всего остается резистентным к проводимому лечению [24]. В то же время постинфекционные и иммуноопосредованные варианты OMAS лучше отвечают на применение глюкокортикостероидов

и иммуноглобулинов. Возможные варианты иммуносупрессивной терапии подразумевают использование кортикостероидов и аденокортикотропного гормона, внутривенных иммуноглобулинов, ритуксимаба, циклофосфамида и метотрексата (табл. 2).

Перспективным направлением в терапии паранеопластического варианта OMAS может стать применение

Таблица 2. Терапия паранеопластического и иммуно-терапевтически-индуцированного синдрома опсоклонус-миоклонус-атаксии на основании степени тяжести (модификация шкалы оценки OMAS evaluation scale M. Pranzatelli [25])**Table 2.** Paraneoplastic and immune-therapy-induced opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome treatment based on the severity (modification of M. Pranzatelli OMAS evaluation scale [25])

Параметр / Parameter	Описание / Description
Легкая степень / Mild	
Клинические критерии / Clinical criteria	– Может стоять без поддержки / Able to stand without support – Походка нарушена, с расширением в основании / Mildly wide-based gait – Сидит без поддержки или с минимальной поддержкой / Able to sit without or with minimal support – Захват/удержание предметов (возможна незначительная слабость) // Able to hold objects (light weakness is possible) – Речь без дефектов (возможна незначительная дизартрия / No speech defect or light dysarthria – Отсутствие опсоклонуса / No opsoclonus
Иммунологические критерии / Immunologic criteria	– Олигоклональные полосы в СМЖ чаще не обнаруживаются / Oligoclonal bands often not found – Соотношение CD4/CD8 1,5:2,5 // CD4/CD8 ratio is 1.5:2.5 – В-клетки в СМЖ 1–2% / 1–2% B-cells in CSF
Терапевтическая тактика / Therapeutic approach	ГКС (возможны различные режимы применения: пероральная терапия преднизолоном в стартовой дозе 2 мг/кг/сут с последующим медленным снижением дозировки либо применение ежемесячных введений пульс-терапии дексаметазоном 20 мг/м² в течение 3 дней до 12 раз Или ВВИГ в дозировке 2 г/кг При наличии В-клеток возможно введение ритуксимаба // Various GCS regimens – pulsed dexamethasone has been widely used as first-line GCS treatment. This may be administered as follows: 20 mg/m²/day in 2 divided doses on 3 consecutive days (3 days treatment defined as 1 pulse); up to 12 pulses at 3 to 4 weekly intervals Or IVIG 2 g/kg In presence of B-cells the use of rituximab is feasible
Умеренная степень / Moderate	
Клинические критерии / Clinical criteria	– Может передвигаться, но походка значимо нарушена / Gait impairment, but able to walk – Берет предмет двумя руками, сложность при удержании предмета / Has to use both hands to hold an object – Опсоклонус / Opsoclonus – Дизартрия / Dysarthria
Иммунологические критерии / Immunologic criteria	– Олигоклональные полосы в СМЖ могут быть обнаружены / CSF oligoclonal bands may be detected – Соотношение CD4/CD8 1,0:1,5 // CD4/CD8 ratio is 1.0:1.5 – В-клетки в СМЖ >2% / >2% B-cells in CSF
Терапевтическая тактика / Therapeutic approach	Раннее начало тройной терапии, возможно, с более коротким курсом ГКС / The early start of triple therapy, possibly with shorter GCS course
Тяжелая степень / Severe	
Клинические критерии / Clinical criteria	– Не может стоять без поддержки / Not able to stand without support – Неустойчивость даже при широко расставленных ногах / Unstable even with the wide-based legs – Необходима помощь при удержании позы сидя / Not able to sit without support – Не может выполнять целенаправленные движения / Unable to perform intentional movements – Опсоклонус / Opsoclonus – Дизартрия / Dysarthria – Нарушение сна / Sleep disorders – Когнитивный дефицит / Cognitive decline
Иммунологические критерии / Immunologic criteria	– Олигоклональные полосы в СМЖ чаще всего обнаруживаются / Oligoclonal bands in CSF often detected – Возможен лейкоцитоз СМЖ 4–100 клеток / Possible leukocytosis in CSF 4–100 cells – Соотношение CD4/CD8 <1 // CD4/CD8 rate is <1 – В-клетки в СМЖ >2% (до 10%) / B-cells in CSF >2% (up to 10%)
Терапевтическая тактика / Therapeutic approach	Возможно раннее проведение интенсивной сочетанной терапии: ГКС+ВВИГ+ритуксимаб / Early intensive combined therapy is possible: GCS + IVIG + rituximab
При подозрении на лекарственно-индуцированный характер OMAS на фоне применения ингибиторов контрольных иммунных точек необходимо прекратить иммунотерапию! When medication-induced OMAS case is suspected in a patient receiving check-point inhibitors therapy – it should be discontinued immediately!	

Примечание. СМЖ – спинномозговая жидкость; ГКС – глюкокортикостероид; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Note. CSF – cerebrospinal fluid; GCS – glucocorticosteroid; IVIG – intravenous immunoglobulin.

натализумаба – моноклонального антитела, подавляющего воспаление в тканях путем блокирования взаимодействия $\alpha 4$ -экспрессирующих лейкоцитов с их лигандами. В исследовании A. Hottinger et al. представлены положительные результаты его использования в лечении лимбического энцефалита, развившегося на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, что дает надежду на возможное успешное его применение и в лечении других иммуноопосредованных неврологических осложнений [26].

Точных сведений о частоте рецидивов у взрослых пациентов в крупных исследованиях на сегодняшний день не опубликовано, но, по данным исследования в детской популяции, до 75% пациентов с паранеопластическим OMAS могут иметь рецидивирующее течение [27].

Представленный клинический случай потенциально мог иметь смешанную этиологию. В отсутствие четких клинических рекомендаций терапии OMAS дальнейшая лечебная тактика могла не предполагать отмены пембролизумаба. Тем не менее, руководствуясь алгоритмом лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений Российского общества клинической онкологии [28], можно заключить, что, вероятно, именно отмена PD-1 и последующее назначение преднизолона позволили получить положительный эффект.

Принимая во внимание недостаточную чувствительность и специфичность панели антинейрональных антител (выявляются лишь у 19% пациентов с клинической картиной OMAS и известными опухолевыми процессами различных локализаций [7]), а также отсутствие описанных подобных побочных эффектов при применении пембролизумаба, полностью исключить паранеопластический генез неврологических осложнений довольно сложно.

Однако при анализе нами данных PubMed/MEDLINE и Scopus обнаружено несколько случаев развития OMAS у пациентов на фоне терапии другими ингибиторами контрольных иммунных точек. Так, например, в статье H. Arai et al. описан случай развития OMAS у пациента с мелкоклеточным раком легкого на фоне комбинированного лечения, включавшего терапию атезолизумабом [12]. Другое наблюдение представлено в работе

B. Maller et al. – развитие клинической картины OMAS у больного с мезотелиомой плевры на фоне комбинированной терапии ипилимумабом с ниволумабом [11].

В крупном канадском исследовании, посвященном частоте развития нейроофтальмических осложнений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, пембролизумаб упоминается как ведущий агент (32,1%) по частоте возникновения или усугубления имевшихся глазодвигательных нарушений, преимущественно ассоциированных с нарушениями нервно-мышечной передачи (глазная форма миастении), а также невритом зрительного нерва и орбитальным миозитом [29]. По данным клиники Mayo, общая частота зафиксированных неврологических осложнений на фоне анти-PD-1-терапии (пембролизумаб и ниволумаб) среди 347 пациентов составила 2,9% [30]. При этом публикаций, посвященных OMAS как осложнению приема пембролизумаба, нами обнаружено не было, что позволяет считать данную работу первым подобным опубликованным случаем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Развитие иммуноопосредованных неврологических осложнений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек встречается все чаще в связи с расширением показаний к применению этих препаратов в терапии онкологических заболеваний, но точный механизм патогенеза до конца не исследован. Также остается открытым вопрос поиска чувствительных и надежных маркеров возможного развития неврологических осложнений в результате применения ингибиторов PD-1.

OMAS – это тяжелый неврологический синдром с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Редкость данной нозологии определяет отсутствие четких клинических рекомендаций по лечению. Следует признать эффективность использования глюкокортикоидов в случаях развития нежелательных реакций на фоне иммунотерапии онкологических заболеваний. Необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований для дальнейшей разработки стандартизированных протоколов диагностики и лечения OMAS с целью улучшения результатов лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962; 25 (3): 271–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.25.3.271>.
2. Cushing H., Wolbach S.B. The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma. *Am J Pathol*. 1927; 3 (3): 203–16.7.
3. Solomon G.E., Chutorian A.M. Opsoclonus and occult neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1968; 279 (9): 475–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM196808292790907>.
4. Nwafor D.C., Petrone A.B., Collins J.M., Adcock A.K. Paraneoplastic opsoclonus myoclonus in a patient with pancreatic adenocarcinoma. *Case Rep Neurol Med*. 2019; 3601026. <https://doi.org/10.1155/2019/3601026>.
5. Koziorowska-Gawron E., Koszewicz M., Bladowska J., et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome with severe clinical course and beneficial outcome: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (14): e25261. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025261>.
6. Oh S.Y., Kim J.S., Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol*. 2019; 266 (6): 1541–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9138-7>.
7. Armangué T., Sabater L., Torres-Vega E., et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol*. 2016; 73 (4): 417–24. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4607>.
8. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю. и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (1): 65–82. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>.
9. Garcia C.R., Khan G.Q., Morrow A.M., et al. Brain tumors associated with psychogenic non-epileptic seizures: case series. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 164: 53–6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.11.013>.
10. Мионов М.Б., Бурд С.Г., Рублева Ю.В. и др. Эпилептический

- миоклонус. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (2): 122–4. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.030>.
11. Maller B., Peguero E., Tanvetyanon T. Ipilimumab/nivolumab-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome variant in a patient with malignant pleural mesothelioma. *J Immunother*. 2018; 41 (9): 411–2. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000228>.
 12. Arai H., Utsu Y., Horio J., et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome with anti-Hu and anti-SOX-1 antibodies after immune-checkpoint inhibitor treatment combined with chemotherapy in a patient with small-cell lung cancer. *Intern Med*. 2022; 61 (1): 71–4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7167-21>.
 13. Ridley A., Kennard C., Scholtz C.L., et al. Omnipause neurons in two cases of opsoclonus associated with oat cell carcinoma of the lung. *Brain*. 1987; 110 (Pt. 6): 1699–709. <https://doi.org/10.1093/brain/110.6.1699>.
 14. Helmchen C., Rambold H., Sprenger A., et al. Cerebellar activation in opsoclonus: an fMRI study. *Neurology*. 2003; 61 (3): 412–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000073271.66866.51>.
 15. Sahu J.K., Prasad K. The opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pract Neurol*. 2011; 11 (3): 160–6. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000017>.
 16. Bataller L., Rosenfeld M.R., Graus F., et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol*. 2003; 53 (3): 347–53. <https://doi.org/10.1002/ana.10462>.
 17. DeFelipe-Mimbrera A., Masjuan J., Corral Í., et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome and limbic encephalitis associated with GABAB receptor antibodies in CSF. *J Neuroimmunol*. 2014; 272 (1–2): 91–3. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.04.009>.
 18. Lynch J.W. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology*. 2009; 56 (1): 303–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.034>.
 19. 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 (1): 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.06.001>.
 20. Young C.A., MacKenzie J.M., Chadwick D.W., Williams I.R. Opsoclonus-myoclonus syndrome: an autopsy study of three cases. *Eur J Med*. 1993; 2 (4): 239–41.
 21. Алексеева Т.М., Топузова М.П., Скрипченко Н.В. и др. Вирус-индуцированный синдром опсоклонуса-миоклонуса при беременности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (5): 93–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005193>.
 22. Vaddepally R.K., Kharel P., Pandey R., et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (3): 738. <https://doi.org/10.3390/cancers12030738>.
 23. Чухлова М.Л., Вознюк И.А., Полушин А.Ю. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома Сусака. *Русский медицинский журнал*. 2018; 7: 10–4.
 24. Bataller L., Graus F., Saiz A., Vilchez J.J. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain*. 2001; 124 (Pt. 2): 437–43. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.437>.
 25. Swaiman K., Ashwal S., Ferriero D.M., et al. Swaiman's pediatric neurology: principles and practice. 6th ed. Elsevier; 2017: 941.
 26. Hottinger A.F., de Micheli R., Guido V., et al. Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018; 5 (2): e439. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000439>.
 27. Catsman-Berrevoets C.E., Aarsen F.K., van Hemsbergen M.L., et al. Improvement of neurological status and quality of life in children with opsoclonus myoclonus syndrome at long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53 (6): 1048–53. <https://doi.org/10.1002/pbc.22226>.
 28. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Практические рекомендации по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений. URL: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_49.pdf (дата обращения 15.09.2022).
 29. Yu C.W., Yau M., Mezey N., et al. Neuro-ophthalmic complications of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Eye Brain*. 2020; 12: 139–67. <https://doi.org/10.2147/EB.S277760>.
 30. Kao J.C., Liao B., Markovic S.N., et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (10): 1216–22. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1912>.

REFERENCES:

1. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962; 25 (3): 271–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.25.3.271>.
2. Cushing H., Wolbach S.B. The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma. *Am J Pathol*. 1927; 3 (3): 203–16.7.
3. Solomon G.E., Chutorian A.M. Opsoclonus and occult neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1968; 279 (9): 475–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM196808292790907>.
4. Nwafor D.C., Petrone A.B., Collins J.M., Adcock A.K. Paraneoplastic opsoclonus myoclonus in a patient with pancreatic adenocarcinoma. *Case Rep Neurol Med*. 2019; 2019: 3601026. <https://doi.org/10.1155/2019/3601026>.
5. Kozirowska-Gawron E., Koszewicz M., Bladowska J., et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome with severe clinical course and beneficial outcome: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (14): e25261. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025261>.
6. Oh S.Y., Kim J.S., Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol*. 2019; 266 (6): 1541–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9138-7>.
7. Armangué T., Sabater L., Torres-Vega E., et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol*. 2016; 73 (4): 417–24. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4607>.
8. Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu., et al. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (1): 65–82 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>.
9. Garcia C.R., Khan G.Q., Morrow A.M., et al. Brain tumors associated with psychogenic non-epileptic seizures: case series. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 164: 53–6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.11.013>.
10. Mironov M.B., Burd S.G., Rubleva Yu.V., et al. Epileptic myoclonus. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (2): 122–4 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.030>.
11. Maller B., Peguero E., Tanvetyanon T. Ipilimumab/nivolumab-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome variant in a patient with malignant pleural mesothelioma. *J Immunother*. 2018; 41 (9): 411–2. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000228>.
12. Arai H., Utsu Y., Horio J., et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome with anti-Hu and anti-SOX-1 antibodies after immune-checkpoint inhibitor treatment combined with chemotherapy in a patient with small-cell lung cancer. *Intern Med*. 2022; 61 (1): 71–4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7167-21>.
13. Ridley A., Kennard C., Scholtz C.L., et al. Omnipause neurons in two cases of opsoclonus associated with oat cell carcinoma of the lung. *Brain*. 1987; 110 (Pt. 6): 1699–709. <https://doi.org/10.1093/brain/110.6.1699>.
14. Helmchen C., Rambold H., Sprenger A., et al. Cerebellar activation in opsoclonus: an fMRI study. *Neurology*. 2003; 61 (3): 412–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000073271.66866.51>.
15. Sahu J.K., Prasad K. The opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pract Neurol*. 2011; 11 (3): 160–6. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000017>.
16. Bataller L., Rosenfeld M.R., Graus F., et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol*. 2003; 53 (3): 347–53. <https://doi.org/10.1002/ana.10462>.
17. DeFelipe-Mimbrera A., Masjuan J., Corral Í., et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome and limbic encephalitis associated with GABAB receptor antibodies in CSF. *J Neuroimmunol*. 2014; 272 (1–2): 91–3. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.04.009>.
18. Lynch J.W. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology*. 2009; 56 (1): 303–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.034>.
19. 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 (1): 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.06.001>.
20. Young C.A., MacKenzie J.M., Chadwick D.W., Williams I.R. Opsoclonus-myoclonus syndrome: an autopsy study of three cases. *Eur J Med*. 1993; 2 (4): 239–41.
 21. Alekseeva T.M., Topuzova M.P., Skripchenko N.V., et al. Virus-induced opsoclonus-myoclonus syndrome during pregnancy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120 (5): 93–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005193>.
 22. Vaddepally R.K., Kharel P., Pandey R., et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (3): 738. <https://doi.org/10.3390/cancers12030738>.
 23. Chukhlovina M.L., Voznyuk I.A., Polushin A.Yu. Contemporary view of the pathogenesis, diagnosis and treatment of Susac syndrome. *Russian Medical Journal*. 2018; 7: 10–4 (in Russ.).
 24. Bataller L., Graus F., Saiz A., Vilchez J.J. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain*. 2001; 124 (Pt. 2): 437–43. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.437>.
 25. Swaiman K., Ashwal S., Ferriero D.M., et al. Swaiman's pediatric neurology: principles and practice. 6th ed. Elsevier; 2017: 941.
 26. Hottinger A.F., de Micheli R., Guido V., et al. Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018; 5 (2): e439. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000439>.
 27. Catsman-Berrevorts C.E., Aarsen F.K., van Hemsbergen M.L., et al. Improvement of neurological status and quality of life in children with opsoclonus myoclonus syndrome at long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53 (6): 1048–53. <https://doi.org/10.1002/pbc.22226>.
 28. Protzenko S.A., Antimonik N.Yu., Bernstein L.M., et al. Practical recommendations for the correction of immune-mediated adverse events. Available at: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_49.pdf (in Russ.) (accessed 15.09.2022).
 29. Yu C.W., Yau M., Mezey N., et al. Neuro-ophthalmic complications of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Eye Brain*. 2020; 12: 139–67. <https://doi.org/10.2147/EB.S277760>.
 30. Kao J.C., Liao B., Markovic S.N., et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (10): 1216–22. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1912>.

Сведения об авторах

Румянцева Ксения Алексеевна – невролог отделения нейроонкологии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3963-2393>; РИНЦ SPIN-код: 6227-3651.

Полушин Алексей Юрьевич – к.м.н., руководитель отделения химиотерапии и трансплантации при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, заведующий научно-исследовательской лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; Scopus Author ID: 57195962540; РИНЦ SPIN-код: 8123-7779.

Абдулова Нурино Хамдуллоевна – к.м.н., заместитель директора по амбулаторно-поликлинической помощи ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-0241>; Scopus Author ID: 41560995500; РИНЦ SPIN-код: 3882-3299.

Скиба Ярослав Богданович – к.м.н., врач-невролог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; WoS ResearcherID: ABC-9723-2020; Scopus Author ID: 57211950985; РИНЦ SPIN-код: 1273-0742. E-mail: yaver-99@mail.ru.

Моисеев Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>; Scopus Author ID: 6603976335; РИНЦ SPIN-код: 8184-2980.

About the authors

Ksenia A. Rumiantseva – Neurologist, Department of Neurooncology, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3963-2393>; RSCI SPIN-code: 6227-3651.

Aleksey Yu. Polushin – MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy and Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Head of Research Laboratory of Neurooncology and Autoimmune Diseases, Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Chair of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; Scopus Author ID: 57195962540; RSCI SPIN-code: 8123-7779.

Nuriniso Kh. Abduloeva – MD, PhD, Deputy Director for Outpatient Care, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-0241>; Scopus Author ID: 41560995500; RSCI SPIN-code: 3882-3299.

Yaroslav B. Skiba – MD, PhD, Neurologist, Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; WoS ResearcherID: ABC-9723-2020; Scopus Author ID: 57211950985; RSCI SPIN-code: 1273-0742. E-mail: yaver-99@mail.ru.

Vladimir M. Moiseenko – Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>; Scopus Author ID: 6603976335; RSCI SPIN-code: 8184-2980.