



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

Opsoclonus–Myoclonus–Ataxia  
Syndrome 환자의 임상 양상 및  
치료

2017년 2월

서울대학교 의과대학원

임상의과학과

조재소

# Opsoclonus–Myoclonus–Ataxia Syndrome 환자의 임상 양상 및 치료

지도교수 채종희

이 논문을 의학석사학위논문으로 제출함

2017 년 2 월

서울대학교 의과대학원

임상의과학과

조재소

조재소의 석사학위 논문을 인준함

2017 년 2 월

위 원 장	_____	(인)
부 위 원 장	_____	(인)
위 원	_____	(인)

## 논문초록

**목적:** 본 연구에서는 단일 기관에서 후향적으로 분석한 OMS 환자의 임상 양상, 치료 방법에 따른 치료 반응 및 불량 예후 인자에 대한 분석을 시행하여 어린이에서 발생하는 OMS 환자의 임상 양상을 정리하고 치료 방법을 제시하고자 본 연구를 진행하였다.

**방법:** 2005 년 5 월부터 2015 년 7 월까지 서울대학교 어린이병원 뇌신경센터를 방문하였던 환자 중 OMS 로 진단되어 치료 받은 15 명의 환자를 대상으로 후향적 의무 기록 분석을 시행 하였다. 환자의 성별, 나이, 발병 전 감염 유무, 종양 동반 유무, 초기 증상, 증상 발생부터 치료까지 걸린 시기, 치료 방법, 치료에 대한 반응 그리고 예후에 대한 조사를 시행 하였다. 신경학적 예후에 대한 분석으로는 OMS 중증도 평가표 (OMS severity scale) 를 사용하여 평가하였고 치료 반응 평가는 치료 종료 4 주 후 OMS 중증도 평가표를 이용하여 분석하였다.

**결과:** 2005~2015 년간 서울대학교 어린이병원에서 진단된 OMS 환자는 총 15 명이였으며 발병 나이의 평균값은 20.9 개월 (범위 13~28 개월), 증상 발현부터 치료까지 걸린 기간의 평균값은 5 개월 (범위 0-24 개월) 이었다. 이중 4 명의 환자는 신경모세포종 또는 신경절아세포종과 연관이 있었다. 치료제로는 초기치료로는 10 명에서 (67%) 스테로이드 치료를 시행하였고 이 중 2 명의 환자에서 (20%) 완전 반응을 보였으며 2 명의 환자에서 (2%) 부분 반응, 6 명의 환자에서 (60%) 반응 없음을 보였다. 최종 치료제로 8 명의 환자에서 리튬시럽 치료를 시행하였고 이 중 6 명의 환자에서 (75%) 완전 반응, 2 명의 환자에서 (25%) 부분 반응이

관찰되었다. 증상 발병 시점부터 치료까지 6 개월 이상이 걸린 경우 초기 치료에 대한 반응이 유의미하게 불량하였다 ( $p$  value  $< 0.05$ ). 또한 발병 시점부터 치료까지 걸린 기간이 6 개월 이상인 경우 유의미하게 최종 신경학적 예후가 불량하였다 ( $p$  value  $< 0.05$ ). 2 차 치료제로써 리툽시맵은 중증 이상 반응 없이 안전하게 사용되었다. **결론:** 지난 10 년간 OMS 환자들의 임상 양상과 치료 방침, 예후를 추적관찰 하였을 때 OMS 에 대한 조기 진단과 조기 치료가 치료 반응과 예후에 중요한 역할을 하였음을 확인하였고, 진단 시 뿐 아니라 추적 관찰 시에도 신경모세포종 또는 신경절아세포종과 동반된 OMS 의 가능성을 염두에 두고 자세한 평가를 해야 할 필요가 있음을 알 수 있었다. 또한 재발성 또는 초기 치료에 잘 반응하지 않는 OMS 의 경우 리툽시맵 치료가 안전하고 효과적으로 사용될 수 있음을 확인하였다.

**주요어:** Opsoclonus-myooclonus ataxia syndrome, OMS, Rituximab, 예후인자, 치료, 신경모세포종, 신경학적 예후

**학번:** 2015-22261

# 목차

국문초록 .....	i
목차 .....	iii
서론 .....	1
대상 및 방법 .....	3
결과 .....	7
고찰 .....	14
참고문헌 .....	24
표와 그림 .....	29
색인 .....	41
영문 초록 .....	42

# 서론

Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome (OMS)는 매우 드문 자가면역성 질환으로 순간대경련 (opsoclonus), 근간대경련 (myoclonus), 운동 실조 (ataxia)와 과민반응, 수면 장애 등으로 나타나는 행동 장애 (behavioral changes)가 동반되는 질환이다. 1962년 Marcel Kinsbourne이 Kinsbourne encephalitis로 명명하고 근간대경련과 순간대경련을 동시에 보이는 환자의 임상 양상을 처음으로 보고한 이래<sup>1)</sup> 이와 동일한 증상을 가진 환자들의 증례가 차례로 보고 되어 왔고, 소아의 경우 약 50%의 OMS 환자에서 neuroblastoma가 동반되어 있는 것으로 알려져 있으며<sup>2)</sup> 소아의 신경학적 질병 중 드물게 면역조절 물질 치료에 반응을 하는 질환으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 세포면역과 체액성 면역 체계가 모두 병태생리에 관여하는 것으로 알려져 있으나 희귀한 질환으로 세계적인 연구가 아직

부족하여 뚜렷한 병태생리학적 기전은 밝혀 지지 않은 상태이다<sup>4)</sup>. 이에 대한 치료로는 스테로이드가 고식적으로 사용되어 왔으나 장기간 스테로이드 사용에 의한 부작용을 최소화 할 목적으로<sup>5,6)</sup> 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin, IVIG) 치료와 항 CD20 항체인 리툽시맙 (Rituximab) 치료의 사용에 관한 연구가 늘고 있다<sup>7,8)</sup> 본 연구에서는 단일 기관에서 후향적으로 분석한 OMS 환자의 임상 양상, 치료 방법, 치료 반응 및 불량 예후 인자에 대한 분석을 시행하여 어린이에서 발생하는 OMS 환자의 임상 양상을 정리하고 치료 방침을 제시하고자 본 연구를 진행하였다.



## 대상 및 방법

본 연구는 2005 년 5 월 부터 2015 년 7 월까지 서울대학교 어린이병원 뇌신경센터를 방문하였던 환자 중 OMS 로 진단되어 치료 받은 15 명의 환자를 대상으로 후향적 의무 기록 분석을 시행 하였다. 환자의 성별, 나이, 발병 전 감염 유무, 종양 동반 유무, 초기 증상, 증상 발생부터 치료까지 걸린 시기, 치료 방법, 치료에 대한 반응 그리고 예후에 대한 조사를 시행 하였다. OMS 의 진단 기준으로는 눈간대경련, 근간대경련, 운동실조, 행동장애, 신경모세포종 네 개의 진단 기준 중 최소 3 개를 만족시키는 환자를 대상으로 분석을 시행하였으며 이를 만족시키지 못하는 환자는 분석에서 제외 하였다. 신경모세포종 진단을 위하여 OMS 가 의심되는 환자에서 혈청 neuron specific enolase, 24 시간 vanillylmandelic acid/creatinine 비 및 복부 초음파로 스크린 검사를

시행하였고 필요할 경우 복부 Computed Tomography/Magnetic Resonance Imaging (CT/MRI) 및 Meta-Iodo-Benzyl-Guanidine (MIBG) scan 을 시행하였다.

신경학적 예후에 대한 분석으로는 OMS 중증도 평가표 (OMS severity scale)<sup>9)</sup> 를 사용하여 평가하였고 치료 반응 평가는 치료 종료 4 주 후 OMS 중증도 평가표를 이용하여 완전 반응, 부분 반응, 반응 없음으로 평가하였다. 최종 신경학적 예후에 대한 평가는 마지막 추적관찰 외래에서 시행하였으며 지능은 5 세 이상의 경우 웨슬러 아동지능검사 (KEDI-WISC)를 이용하여 Full Scale Intellectual Quotient 를 측정하였고 50-69 는 경증, 35-49 는 중간, <34 은 중증의 지적 장애로 분류하였고 검사를 적용할 수 없는 경우 신경학적 검진 및 문진을 통하여 임상적으로 분류 하였다. 운동 기능은 신경학적 검진 후 OMS 중증도 평가표를 이용하여 경증, 중간, 중증의 운동장애로 분류하였다 (Table 1).

본 연구에서의 치료 protocol 은 methylprednisolone 을 30mg/kg/day 로 총 3 일간 투약 후 4 주 뒤 신경학적 평가를 시행하였으며 반응이 있는 경우 환자의 증상의 재발 및 임상경과에 따라 최대 4 cycle 더 시행하였다. 반응이 불량한 경우 Immunoglobulin 을 1g/kg/day 로 총 이틀 투약 후 4 주 뒤 신경학적 평가를 시행하였으며 반응이 있는 경우 4 주 간격으로 최대 4 cycle 을 더 시행하였다. 반응이 불량한 경우 Rituximab 을 375mg/m<sup>2</sup>/day 로 투약하였고 4 주 뒤 신경학적 평가를 시행하였으며 4 주 간격으로 총 4 회 투약 후 신경학적 평가를 재시행 하였고 신경학적 평가가 불량한 경우 MIBG scan 을 포함한 신경모세포종에 대한 평가를 재시행 하였다 (Fig. 1)

본 연구에서는 OMS 환자의 신경학적 예후와 치료 반응에 대한 분석을 하기 위해 임상 증상 발생 시부터 치료까지 걸린 기간을 6 개월로 나누어 두 군간의 차이의 통계학적으로 유의미한 인자 들에

대한 분석을 시행하였다. 또한 최종적인 신경학적 예후와 나이, 성별, 중앙 동반 유무, 감염 동반 유무 등의 통계학적 상관 관계를 분석하였고 원인 인자에 대한 분석으로는 X<sup>2</sup> 검정과 Fisher 의 정확 검정 법을 사용하였으며 *p* value 가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의미한 것으로 분석하였다. 통계학적 분석은 SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Il, USA)로 분석하였다.

## 결과

### 1) 임상 양상과 치료

2005~2015년간 서울대학교 어린이병원에서 진단된 OMS 환자는 총 15명이었으며 남녀 비는 9:6, 발병 나이의 평균값은 20.9개월이었다 (범위 13~28개월). 모든 환자에서 급성기 증상 발생 시 뇌 MRI를 시행하였으며 이상 소견을 보인 환자는 관찰되지 않았다. 이 중 4명 (27%)의 환자에서 신경모세포종 또는 신경절아세포종이 발견 되었고, 3명 (20%)의 환자에서 선행되는 감염 병력이 관찰되었으며 8명 (53%)의 환자에서 뚜렷한 선행 원인이 관찰되지 않았다. 초기 증상으로는 14명이 운동실조 증상 (93%), 15명이 눈간대경련 증상 (100%), 12명이 근간대경련 (80%)의 증상을 보였다. OMS로 진단된 환자의 초기 치료로는 10명의 환자에서 스테로이드 펄스 치료, 2명의 환자에서

면역글로불린, 3명의 환자에서 수술 또는 병행 항암 치료를 시행 하였고 4주 간격으로 치료 반응을 평가하여 반응이 없는 경우 2차로 면역글로불린 또는 리톡시맙, 이에도 반응이 없는 경우 최종적으로 리톡시맙 치료를 적용하였다. 초기 치료로는 10명에서 (67%) 스테로이드 (methylprednisolone pulse therapy) 치료를 시행하였고 2명의 환자에서 (13%) 면역글로불린 (IVIG), 그리고 신경모세포종이 발견된 4명의 환자 중 3명의 환자 (20%) 에서는 수술적 치료 또는 병행 항암 치료를 시행하였고 1명은 스테로이드 초기 치료 후 증상이 재발되어 시행한 MRI, MIBG scan 상 신경절아세포종이 발견되어 추후 이에 대한 수술적 절제를 시행하였다 (Table 2).

## 2) 치료 반응

초기 치료로 스테로이드 치료를 받은 10명의 환자 중 2명의 환자에서

(20%) 완전 반응 소견을 보였으며 2명의 환자에서 (20%) 부분 반응, 6명의 환자에서 (60%) 반응 없음 소견이 관찰되었다. 초기 치료로 면역글로불린을 선택 한 2명의 환자 (100%) 모두에게서 완전 반응이 관찰되었고, 신경모세포종이 관찰되어 이에 대한 수술적 절제 또는 병행 항암 치료를 시행한 환자 3명 중 2명의 환자에서 (67%) 완전 반응, 1명의 환자에서 (33%) 반응 없음이 관찰되었다. 최종 치료로 스테로이드 치료를 받은 환자는 없었으며 3명의 면역글로불린 치료를 받은 환자 중 2명의 환자에서 (67%) 완전 반응, 1명의 환자에서 (33%) 부분 반응 소견을 보였고 리튬시럽 치료를 받은 8명의 환자 중 6명의 환자에서 (75%) 완전 반응, 2명의 환자에서 (25%) 부분 반응이 관찰되었다. Table 5, 6에서 5번째 환자의 경우 리튬시럽 치료 이후에도 부분 반응을 보이고 이후 증상이 악화되는 소견을 보여 추적 관찰한 복부 MRI 및 MIBG 검사 상 초기 MRI와 달리 신경절아세포종이 발견되어 최종적인 수술적

치료 후 완전 반응을 보였다. 리튬시럽을 사용한 환자 군에서 중증도의 이상 반응은 관찰되지 않았다 (Table 3)

15명의 환자 중 7명의 환자에서 (47%) 치료 이후에도 신경학적 증상이 남아 있었고 이 중 3명의 환자에서 (20%) 순간대경련, 1명의 환자에서 (6%) 근간대경련, 5명의 환자에서 (33%)에서 운동실조가 보였다. 마지막 외래에서 평가한 운동 및 지능의 경우 11명의 환자에서 (73%) 정상 및 경증의 운동 기능 저하를 보였고 3명의 환자에서 (20%) 중간 정도의 운동 기능 저하를 보였으며 1명의 환자에서 (6%) 중증도의 운동기능 저하 소견을 보였다. 지능의 경우 11명의 환자에서 (73%) 정상 및 경증 지능 저하 소견을 보였으며 3명의 환자에서 (20%) 중간 정도의 지능 저하를 보였으며 1명의 환자에서 (6%) 중증도의 지능 저하 소견을 보였다 (Table 4).



### 3) 예후 인자 분석

재발 및 초기 치료 반응 불량 예후 인자를 분석하기 위해 15명 환자의 개개인 별 다양한 임상 양상과 초기 치료 반응, 신경학적 예후를 분석하였다 (Table 5, 6) 성별, 발병 나이, 종양 동반 유무, 감염 동반 유무는 초기 치료에 대한 반응과 통계학적으로 유의미한 관계가 관찰되지 않았으며 최종 신경학적 예후와도 유의미한 상관관계를 보이지 않았다.

증상 발병부터 치료까지 걸린 기간을 6개월 미만, 6개월 이상으로 구분하여 이에 대한 분석을 시행하였다. 증상 발병 시점부터 치료가 6개월 이내에 이뤄진 경우 초기 치료에 대한 반응이 완전 또는 부분 반응을 보인 환자는 총 9명 중 7명 (78%) 이었으며 2명은 (22%) 초기 치료에 반응하지 않았다. 증상 발병 시점부터 치료까지 6개월 이상이

걸린 군에서 완전 또는 부분 반응을 보인 환자는 총 6명 중 1명 (17%) 뿐이었으며 5명의 (83%) 환자에서 초기 치료에 반응하지 않았다. 두 군간의 차이는 통계학적으로 유의미한 상관관계를 보여 ( $p$  value < 0.05) 발병 시점부터 치료가 6개월 이상 걸린 경우 초기 치료에 잘 반응하지 않고 재발할 확률이 높아 추가적인 2차, 3차 치료가 필요하였음을 알 수 있었다 (Fig. 2A). 치료 기간까지 걸린 기간을 12개월로 나누어 분석하였을 때에는 통계학적인 유의미한 결과가 도출되지 않았다.

또한 신경학적인 불량 예후 인자에 대한 분석을 하기 위해 최종 OMS 중증도 점수를 산출하여 유의미한 결과를 보인 인자를 분석하였다. OMS 중증도 점수의 경우 치료 반응 불량 예후 인자와 마찬가지로 발병 시점부터 치료까지 걸린 기간이 6개월 미만인 군과 이상인 군으로 분류하여 1-2점의 OMS 중증도 점수를 가진 군과 3-4점의 점수를 가진 군을 비교하여 보았을 때 치료가 6개월 이상 늦어 진 경우 유의미하게

최종 OMS 중증도 나빠지는 것이 관찰되어 ( $p$  value  $<0.05$ ) 증상 발병 후 치료가 늦어 질수록 최종 신경학적 예후가 나쁨을 알 수 있었다. 또한 치료 지연 개월 수와 OMS 중증도 점수는 양의 상관관계를 보였으나 표본 크기의 제한으로 통계학적으로 유의미한 상관관계를 보이지 않았다 (Fig. 2B).

## 고찰

본 연구는 국내에서는 처음으로 비교적 많은 수의 OMS 환자에 대한 분석을 시행한 연구로 여러 중요한 임상적 의미를 가지고 있다. OMS는 영국의 경우 매년 백만 명 당 0.18명<sup>10)</sup>, 일본의 경우 0.24명<sup>11)</sup>으로 매우 드문 희귀질환에 속한다. 이전 연구에서와 마찬가지로 본 연구에서도 유사한 호발 연령을 보였고 남녀 차이를 보이지 않았으며 신경모세포종이나 감염 등의 선행 증상이 동반되었고 스테로이드, 면역글로불린, 리톡시맙 등의 치료에 대해 동일한 반응이 관찰되었다. 흥미로운 점은 영국이나 일본 등에서 발표된 논문과 마찬가지로 본 연구에서도 증상 발병부터 치료까지 걸린 기간이 2-4.4개월로<sup>10-12)</sup> 본 연구에서와 동일하며 전세계적으로 OMS의 희귀성 때문에 진단이 늦어 지는 경우가 드물지 않음을 알 수 있었다. 특히

소뇌성운동실조증으로 진단 되어 신경모세포종에 대한 평가가 늦어 지는 경우가 보고된 바 있어<sup>12)</sup> 운동 실조 증상이나 소뇌 기능 이상이 있는 경우와 함께 눈간대경련을 보이는 경우, 수면 장애 또는 행동 불안 증상이 동반 되는 경우, OMS를 조기에 의심하는 것이 필요하며 동반된 종양에 관한 평가를 동시에 진행하는 것이 중요할 것으로 사료된다.

OMS의 경우 약 50%의 환자에서 신경모세포종이나 신경절아세포종<sup>2)</sup>이 선행되는 것으로 알려져 있고 가장 최근 일본에서 시행한 전국적 조사에서도 43.5%의 환자에서<sup>11)</sup> 신경모세포종이나 신경절아세포종이 관찰되었다. 본 연구에서는 15명의 환자 중 4명의 환자에서 (27%) 신경모세포종이나 신경절아세포종이 관찰되어 이에 대한 항암치료 또는 수술적 절제를 시행하였다. 이 중 1명의 환자는 운동실조, 눈간대경련, 근간대경련을 보여 OMS로 진단 후 복부 MRI, Neuron specific enolase을 포함한 초기 검사에서 이상 소견이 없어

스테로이드, 면역글로블린, 리톡시맙 치료를 단계적으로 시행하였던 환자이다. 첫 번째 리톡시맙 치료 종료 후에도 증상의 뚜렷한 호전이 없어 MIBG scan을 포함한 신경모세포종에 대한 검사를 다시 시행하였고 초기 치료 시점부터 6개월이 지난 시점에서 신경절아세포종이 발견되어 이에 대한 수술적인 절제 및 추가적인 리톡시맙 치료 후 증상이 호전된 바 있다. 이전 보고된 문헌과 비교하였을 때, 본 연구에서 분석된 환자군에서 암의 비율이 적은 이유는 잔존하는 암이 발견되지 않은 경우도 배제할 수 없으나<sup>13)</sup>, 본 연구가 어린이 암센터를 운영하는 중증의료기관에서 진행되어 초기 증상이 OMS의 증상이 뚜렷하지 않고, 첫 증상이 복부 종양으로 확진된 환자의 경우 본 연구에 포함되지 않았을 가능성이 높음을 고려할 때, 표본선정편파 (selection bias)가 개입되었을 가능성을 배제할 수 없다. 하지만 세계적으로 OMS 환자에서 신경모세포종 및 신경절아세포종에 대한 초기 진단과 추적관찰에 대한

가이드라인이 확립되어 있지 않은 상태이며 인도에서 진행된 전국적 조사에서도 11명 중 4명 (36%)<sup>14)</sup>에서 암이 관찰되는 등 암에 대한 초기 평가 방법에 따라 진단율이 달라질 수 있고, 본 환자와 같이 추가적인 MIBG 검사에서 신경절아세포종이 발견되는 경우도 있으므로, OMS 환자에서 증양에 대한 초기 평가 방법과 추적 관찰 방법에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료되며 기존의 단계별 치료에 반응하지 않는 경우 추적 관찰 시 악성 증양에 관해 MIBG 스캔을 포함하는 재평가가 필요할 것으로 생각된다.

최근 초기 치료에 반응하지 않는 OMS 환자에서 리툽시맙을 사용한 경우 좋은 치료 반응을 보인 보고가 증가하고 있다<sup>15-19)</sup>. 리툽시맙은 항 CD20 항체로 CD20 양성 B 세포를 제거하여 항체 의존성 세포독해작용 (antibody dependent cellular cytotoxicity) 와 보체 매개성 세포독해작용 (complement mediated cytotoxicity)를 억제시킬 수 있다. OMS 환자의

혈청과 뇌척수액에서 B 세포의 분화가 증가되어 있고 Serum IgM의 증가가 관찰되었으며 이를 감소 시키는 경우 유의미하게 증상을 호전시킬 수 있다는 보고가 발표됨에 따라<sup>17)</sup> 많은 OMS 환자에서 리톡시맵을 사용하기 시작하였다. 2015년 미국에서 발표한 10명의 환자에서 리톡시맵을 적용한 경우 부작용 없이 좋은 신경학적 예후를 보였고<sup>18)</sup> 일본에서 2016년에 보고한 증례의 경우도 신경모세포종과 함께 발생한 OMS 환자에서 스테로이드 치료 후 리톡시맵을 투약하여 좋은 신경학적 예후를 보인 결과를 발표하였다<sup>19)</sup>. 본 연구에서도 15명의 환자 중 8명의 환자에서 2차 또는 3차 치료제로 리톡시맵을 사용하였으며 모두 부분 또는 완전 반응을 보였고 중증의 약물 유해반응은 관찰되지 않았다. 이전 문헌들에 대한 고찰과 본 연구의 결과를 종합하였을 때 소아 OMS 환자에서 리톡시맵은 안전하고 효과적으로 선택할 수 있는 2차 면역 치료제로 사료된다.



본 연구에서 분석한 결과 발병 시점부터 치료까지 걸린 기간이 6개월 이상인 경우 최종 신경학적 예후가 좋지 않았고 또한 초기 치료 반응이 좋지 않아 추가적인 2차, 3차 치료가 필요하였다 (Figure 1A, 1B). 특히 치료가 가장 늦어서 발병 시점부터 치료까지 24개월이 걸린 환자에서 가장 좋지 않은 신경학적 예후가 관찰되었다. 이와 같은 결과를 종합하였을 때 OMS의 조기 진단 및 치료가 좋은 치료 반응과 예후를 얻는데 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다. OMS에서 조기 치료의 중요성은 다양한 연구에서 제시되고 있으며 유럽에서 발표한 10명의 환자에서는 조기 치료를 받은 환자가 최종적으로 운동실조가 적게 나타나는 것을 보고 하였고<sup>15)</sup> 미국에서 발표한 다양한 연구에서도 조기치료가 최종 신경학적 예후에 영향을 주는 것으로 보고되었다<sup>20-21)</sup>. 2015년 일본에서 분석한 23명의 환자에서 역시 조기치료와 최종 신경학적 예후가 연관이 있는 것으로 분석되었으나<sup>11)</sup> 다른 연구에서는

연관성이 없는 것으로 나타나<sup>2)</sup> 이에 대한 전향적인 후속 연구가 필요하다고 사료된다.

OMS는 자가면역성 신경학적 질환으로 자가면역성 뇌염을 포함한 다양한 자가면역성 질환과 마찬가지로 조기 치료가 최종 예후에 매우 중요한 질환이다<sup>22-23)</sup>. 자가면역성 치매의 경우 조기치료를 한 경우 사후 뇌조직 검사에서 염증 반응과 아밀로이드 뇌혈관병증이 적은 것으로 보고되었으<sup>23)</sup>, 전신성홍반루푸스 (Systemic lupus erythematosus)의 경우 Fas 매개성 세포자멸 (Fas-mediated apoptosis)이 지속적으로 줄어든 상태가 오랜 기간 유지되는 경우 질환을 발생시키며 동물실험에서 이를 조기 차단하는 경우 질병을 예방할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>24)</sup>. OMS의 경우 아직 정확한 기전이 밝혀지지 않아 조기 치료의 효과에 대한 동물 연구가 진행되진 않았으나 이와 같은 후속연구를 통해 연관성을 밝혀낼 수 있을 것으로 추측된다. 본 연구 뿐

아니라, 다른 연구<sup>15, 20-21)</sup>에서도 질환의 희귀성 및 증상의 모호성으로 인해 다른 질환으로 오인하여 진단이 늦어지는 경우가 보고된 바 있고, 조기 진단 및 조기치료가 예후에 중요함을 고려할 때 임상적으로 의심될 경우 자세한 문진과 신경학적 검진을 기반으로 조기진단을 위한 노력이 필요할 것으로 사료된다..

최근까지, 리톡시맵은 치료에 반응하지 않거나 임상경과가 좋지 않은 OMS 에서 효과적인 치료방법으로 제시되고 있으며, 초기 치료제인 스테로이드, 면역글로불린 단독 치료 만으로는 쉽게 증상을 소실 시키고 재발을 막을 수 없는 것으로 알려져 있고<sup>25)</sup>. 또한 최근 연구에 따르면, 면역 억제제 조합을 이용하여 면역억제를 강화하는 경우 치료 효과가 좋다는 결과를 보고하고 있다 <sup>26)</sup> .

최근 보고된 문헌에 의하면 anti-Ri, anti-Ma2 in 3, anti-Zic4 in 1, anti-

CV2/CRMP5 in 1, anti-GlyR, anti- $\gamma$ -aminobutyric acid type B receptor, anti-N-methyl-d-aspartate receptor, anti-dipeptidyl-peptidase-like protein 등이 종양이 동반된 OMS와 특발성 OMS에서 면역화학적 기법을 통해 동정되었고 이로 인한 치료 반응의 차이와 함께 OMS의 기전에 대해 새로운 가능성을 제시하였다<sup>27)</sup>. 본 연구에서는 이와 같은 정량적, 정성적 분석을 시행하지 못하였으나 이와 같은 기법을 통해 OMS 에 대한 기전과 치료 예후를 예측할 수 있는 다양한 후속연구가 진행될 수 있을 것으로 생각되며, 질환의 희귀성으로 대규모 연구결과를 기대하기 어려우므로 네트워크를 통해 치료 효용성 및 안정성에 관한 지속적이고 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다

본 저자들은 지난 10년간 OMS 환자들의 임상 양상과 치료 방침, 예후를 추적관찰 하였으며, 그 결과 OMS에 대한 조기 진단과 조기 치료가 치료 반응과 예후에 중요한 역할을 하였음을 확인하였고, 진단시

뿐 아니라 추적 관찰 시에도 신경모세포종 또는 신경절아세포종과 동반된 OMS의 가능성을 염두에 두고 임상경과를 자세히 추적관찰함과 동시에 의심될 경우 재평가 해야 할 필요성이 있음을 알게 되었다. 또한 재발성 또는 초기 치료에 잘 반응하지 않는 OMS의 경우 리튬시럽 치료가 안전하고 효과적으로 사용될 수 있음을 확인하였다.

## 참고문헌

1. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1962;25:271-6.
2. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, de Sousa C. Outcome and prognostic features in opsoclonus–myoclonus syndrome from infancy to adult life. *Pediatrics* 2011;128:e388–94.
3. Desai J, Mitchell WG. Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis and opsoclonus–myoclonus syndrome. *J Child Neurol* 2012;27:1482–8.
4. Pranzatelli MR. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:186-228.
5. Krug P, Schleiermacher G, Michon J, Valteau-Couanet D, Brisse H, Peuchmaur M, et al. Opsoclonus-myoclonus in children associated or not with neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:400–9.
6. Pohl KR, Pritchard J, Wilson J. Neurological sequelae of the dancing eye syndrome. *Eur J Pediatr* 1996;155:237–44.
7. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, Barbosa J, Bergamini RA, Civitello

- L, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:585–93.
8. Pranzatelli MR, Tate ED, Swan JA, Travelstead AL, Colliver JA, Verhulst SJ, et al. B cell depletion therapy for new-onset opsoclonus-myoclonus. *Mov Disord* 2010; 25:238 –42.
  9. Gorman MP. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus–myoclonus–ataxia syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:745–50.
  10. Pang KK, de Sousa C, Lang B, Pike MG. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:156-61.
  11. Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, Inoue H, Momonaka H, Oka M, et al. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev* 2015;37:656-60.
  12. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, de Sousa C. Outcome and prognostic features in opsoclonus-myoclonus syndrome from infancy to adult life. *Pediatrics* 2011;128:e388-94.

13. Matthay KK, Blaes F, Hero B, Plantaz D, De Alarcon P, Mitchell WG, 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;228:275-82.
14. Singhi P, Sahu JK, Sarkar J, Bansal D. Clinical profile and outcome of children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Child Neurol* 2014;29:58-61.
15. Klein A, Schmitt B, Boltshauser E. Long-term outcome of ten children with opsoclonus–myoclonus syndrome. *Eur J Pediatr* 2007;166:359–63.
16. Battaglia T, De Grandis E, Mirabelli-Badenier M, Boeri L, Morcaldi G, Barabino P, et al. Response to rituximab in 3 children with opsoclonus–myoclonus syndrome resistant to conventional treatments. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:192–5.
17. Pranzatelli MR, Tate ED, Swan JA, Travelstead AL, Colliver JA, Verhulst SJ, et al. B cell depletion therapy for new-onset opsoclonus-myoclonus. *Mov Disord* 2010;25:238–42.
18. Mitchell WG, Wooten AA, O'Neil SH, Rodriguez JG, Cruz RE, Wittern R. Effect of Increased Immunosuppression on Developmental Outcome of Opsoclonus Myoclonus Syndrome (OMS). *J Child Neurol*. 2015;30(8):976-82.



19. Toyoshima D, Morisada N, Takami Y, Kidokoro H, Nishiyama M, Nakagawa T, et al. Rituximab treatment for relapsed opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain Dev.* 2016;38(3):346-9.
20. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, Aller SK, Burger E, Turkel SB, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002;109:86-98.
21. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR. et al. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2005;22:8-19.
22. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Carol G, Lizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2012;12-2:157-165.
23. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Boeve B, Trenerry M, Tan K, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:881-897.
24. Thompson, Craig B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science.* 1995; 267.5203:1456.

25. Pranzatelli M, Tate E. Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain Dev.* 2016;38.5:439-448.
26. Mitchel W, Wooten A, O'Neil S, Rodriguez J, Cruz R, Wittern R. Effect of increased immunosuppression on developmental outcome of opsoclonus myoclonus syndrome (OMS). *J Child Neurol.* 2015;30:976-982.
27. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol* 2016;73:417-24.

**Table 1. OMS severity scale**

<b>Stance</b>	<b>Gait</b>	<b>Arm and hand function</b>	<b>Opsoclonus</b>	<b>Mood/behavior</b>
0: standing and sitting balance normal for age	0: walking normal for age	0: normal for age	0: none	0: normal
1: mildly unstable standing for age, slightly wide based	1: mildly wide-based for age but able to walk indoors and outdoors independently	1: mild infrequent tremor or jerkiness without functional impairment	1: rare or only when elicited by change in fixation	1: mild increase in irritability but consolable and/or mild sleep disturbance but easily settled
2: unable to stand without support but can sit without support	2: walks only or predominantly with support from person or equipment	2: fine motor function persistently impaired for age but less precise manipulative tasks normal or almost normal	2: frequent, interfering frequently with fixation and/or tracking	2: irritability and sleep disturbance, interfering substantially with child and family life
3: unable to sit without using hands to prop or other support	3: unable to walk even with support from person or equipment	3: major difficulty with all age-appropriate manipulative tasks	3: persistent, interfering continuously with fixation and tracking	3: persistent severe distress

**Table 2: Clinical characteristics and treatment modalities of Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome patients**

<b>Clinical characteristics</b>	<b>Number of patients</b>
<b>Total number of patients</b>	<b>15</b>
<b>Gender (Male : Female)</b>	<b>9:6</b>
<b>Onset age (months, median; range)</b>	<b>20.9; 13~28</b>
<b>Cause</b>	
Tumor	<b>4 (27%)</b>
Previous infection	<b>3 (20%)</b>
Unclear	<b>9 (53%)</b>
<b>Symptom onset to treatment (months, median; range)</b>	<b>4.5; 1-24</b>
<b>Initial treatment</b>	
Methylprednisolone	<b>66.6% (10/15)</b>
Immunoglobulin	<b>13.3% (2/15)</b>
Rituximab	<b>0% (0/15)</b>
Chemotherapy or surgical resection	<b>20% (3/15)</b>
<b>Final treatment</b>	
Methylprednisolone	<b>0% (0/15)</b>
Immunoglobulin	<b>20% (3/15)</b>
Rituximab	<b>53% (8/15)</b>
Chemotherapy or surgical resection	<b>26.6% (4/15)</b>

**Table 3: Response to initial and final treatment in Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome patients****Treatment response**

	<b>Complete response</b>	<b>Partial response</b>	<b>No response</b>
<b>Initial treatment</b>			
Methylprednisolone (n=10)	<b>20% (2/10)</b>	<b>20% (2/10)</b>	<b>60% (6/10)</b>
Immunoglobulin (n=2)	<b>100% (2/2)</b>	<b>0% (0/0)</b>	<b>0 (0/0)</b>
Rituximab (n=0)	<b>None</b>	<b>None</b>	<b>None</b>
Chemotherapy or surgical resection (n=3)	<b>66.6% (2/3)</b>	<b>0% (0/3)</b>	<b>33.3% (1/3)</b>
<b>Final treatment</b>			
Methylprednisolone (n=0)	<b>None</b>	<b>None</b>	<b>None</b>
Immunoglobulin (n=3)	<b>66.6% (2/3)</b>	<b>33.3% (1/3)</b>	<b>0% (0/3)</b>
Rituximab (n=8)	<b>75% (6/8)</b>	<b>25% (2/8)</b>	<b>0% (0/8)</b>
Chemotherapy or surgical resection (n=1)	<b>100% (1/1)</b>	<b>0% (0/1)</b>	<b>0% (0/1)</b>

**Table 4: Neurological outcome of Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome patients**

<b>Neurologic outcome</b>	<b>Number of patients</b>
<b>Final remaining symptom (Multiple symptoms are possible)</b>	
Opsoclonus	<b>20% (3/15)</b>
Myoclonus	<b>6% (1/15)</b>
Ataxia	<b>33% (5/15)</b>
Behavioral changes	<b>0% (0/15)</b>
No symptoms	<b>53% (8/15)</b>
<b>Motor function</b>	
Normal to mild	<b>73% (11/15)</b>
Moderate	<b>20% (3/15)</b>
Severe	<b>6% (1/15)</b>
<b>Intellectual function</b>	
Normal to mild	<b>73% (11/15)</b>
Moderate	<b>20% (3/15)</b>
Severe	<b>6% (1/15)</b>

**Table 5: Clinical characteristics of 15 Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome patients (\*Male, †Female, ‡Neuroblastoma)**

<b>Patient number</b>	<b>Gender</b>	<b>Onset age (months)</b>	<b>Cause</b>	<b>Initial main symptom</b>	<b>Symptom to treatment (months)</b>	<b>Remaining main symptom</b>	<b>Motor dysfunction</b>	<b>Intellectual dysfunction</b>
1	M*	14	Unclear	Ataxia, myoclonus	1	Myoclonus	Normal	Normal
2	F†	19	Unclear	Ataxia, opsoclonus	7	None	Normal	Mild
3	M	34	Unclear	Ataxia, myoclonus	3	None	Normal	Normal
4	M	27	GanglioNBL‡	Ataxia, myoclonus	0	None	Normal	Normal
5	F	21	GanglioNBL	Myoclonus, ataxia	0	None	Normal	Normal
6	F	13	NBL	Opsoclonus, myoclonus	1	None	Normal	Normal
7	F	17	Unclear	Opsoclonus, ataxia	2	Ataxia	Normal	Normal
8	M	17	Infection	Ataxia, opsoclonus	24	Ataxia	Severe	Severe
9	F	15	Infection	Ataxia, opsoclonus	2	None	Normal	Normal
10	M	28	Unclear	Ataxia, opsoclonus	4	None	Normal	Normal
11	M	12	Unclear	Opsoclonus, ataxia	12	Ataxia,	Moderate	Moderate

12	M	27	NBL	Opsoclonus, ataxia	7	opsoclonus Ataxia	Moderate	Mild
13	M	27	Unclear	Ataxia, myoclonus	6	Ataxia, opsoclonus	Moderate	Moderate
14	M	15	Infection	Ataxia, myoclonus, opsoclonus	1	Opsoclonus	Mild	Moderate
15	F	28	Unclear	Ataxia, myoclonus	6	None	Normal	Normal



**Table 6: Treatment methods and treatment outcomes of 15 OMS patients**

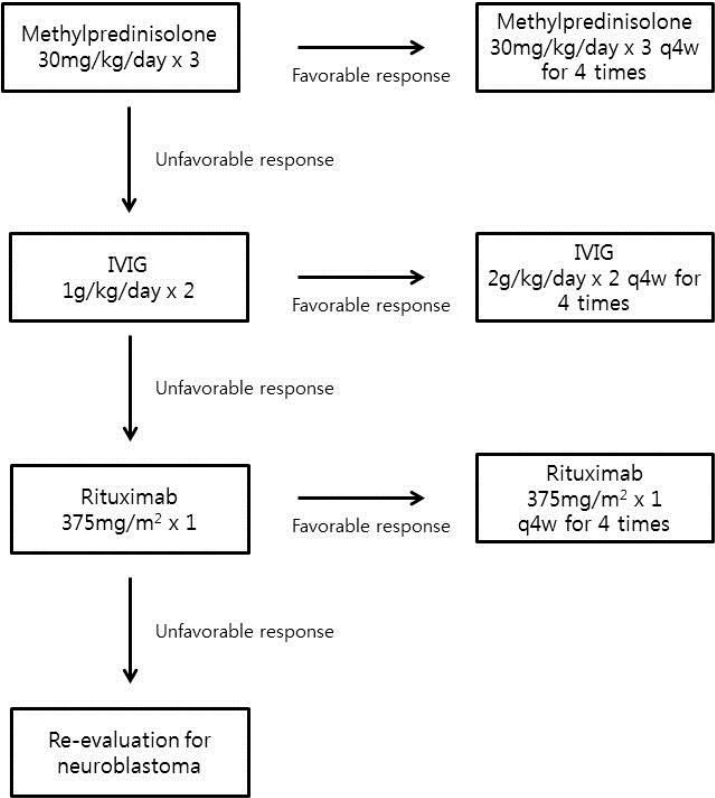
Patient number	Initial treatment	Response to 1 <sup>st</sup> treatment	Second treatment	Response to 2 <sup>nd</sup> treatment	Third treatment	Response to 3 <sup>rd</sup> treatment	CD19 titer (µl, %) (before Rituximab: after Rituximab)	OMS severity scale at final follow up
1	MethylPd*	CR†	IVIG‡	PR§	N/A	N/A	N/A	1
2	MethylPd	NR¶	IVIG	PR	Rituximab	CR	721/µl, 24%: 0/µl, 0%	1
3	IVIG	CR	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1
4	Surgical resection	CR	IVIG	CR	N/A	N/A	N/A	1
5	MethylPd	CR	IVIG	PR	Rituximab ► Surgical resection	CR	N/A	1
6	Surgical resection	CR	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1
7	MethylPd	NR	IVIG	PR	Rituximab	CR	1944/µl, 25%: 0/µl, 0%	1

8	MethylPd	NR	Rituximab	PR	N/A	N/A	445/ $\mu$ l, 12%: 0/ $\mu$ l, 0%	4
9	MethylPd	NR	IVIG	PR	Rituximab	CR	1760/ $\mu$ l, 41%: 0/ $\mu$ l, 0%	1
10	IVIG	CR	Rituximab	CR	N/A	N/A	853/ $\mu$ l, 32%: 3/ $\mu$ l, 0.1%	1
11	MethylPd	NR	IVIG	CR	N/A	N/A	N/A	3
12	Chemotherapy and surgical resection	NR	IVIG	NR	Continued chemotherapy	CR	N/A	2
13	MethylPd	NR	IVIG	PR	Rituximab	PR	1424/ $\mu$ l, 28%: 0.41/ $\mu$ l, 0.01%	3
14	MethylPd	PR	IVIG	PR	Rituximab	CR	739/ $\mu$ l, 36%: 0/ $\mu$ l, 0%	2

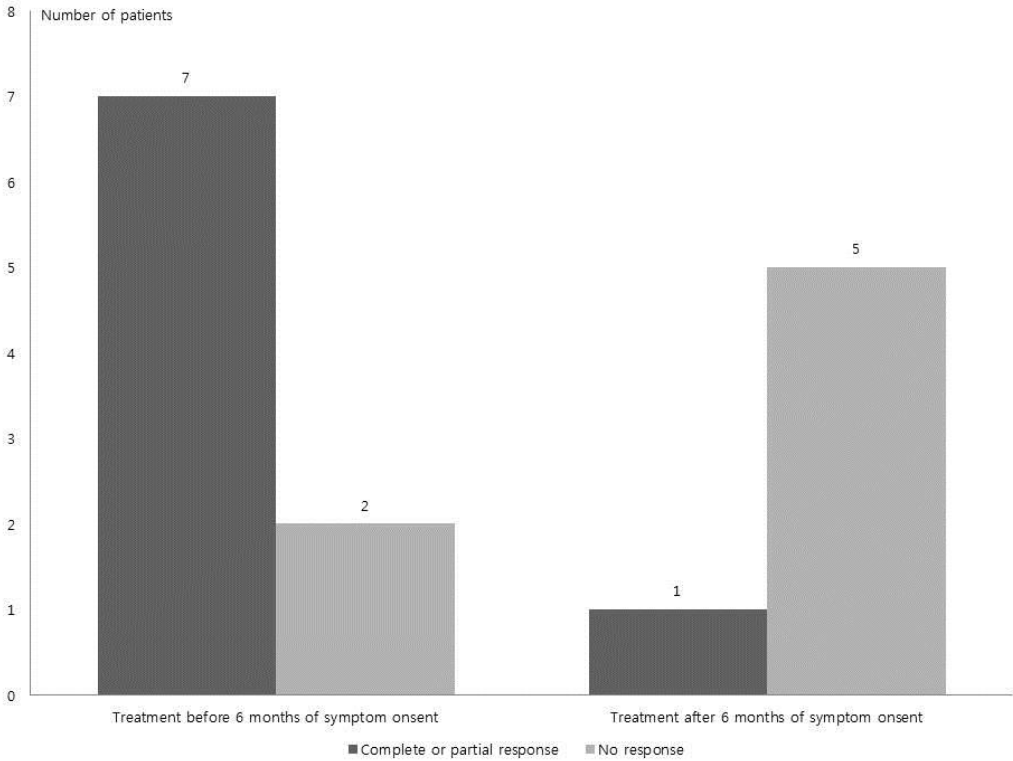
15	MethylPd	PR	IVIG	PR	Rituximab	CR	396/ $\mu$ l, 26%: 0// $\mu$ l, 0.04%	1
----	----------	----	------	----	-----------	----	--	---

**\*Methylprednisone, †Complete response, ‡Intravenous immunoglobulin, §Partial response, ¶Not applicable, ¶¶No response**

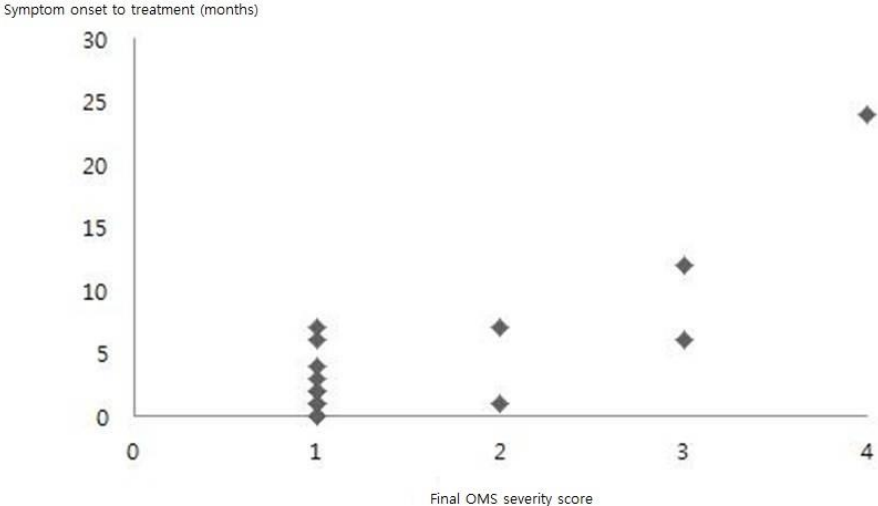
**Fig. 1.**



**Fig. 2A.**



**Fig. 1B.**



## **Legend**

**Fig. 1. Treatment protocol of OMS patients in Seoul National University Children's Hospital**

**Fig. 2A. Differences in response to initial treatment between early and late treatment group**

Response to initial treatment was significantly worse in a group treatment 6 months after the symptom onset than those treated within 6 months of symptom onset. ( $p$  value  $< 0.05$ )

**Fig. 2B. Differences in final Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome Severity Score between early and late treatment group**

Final OMS severity score was significantly worse in a group treatment 6 months after the symptom onset than those treated within 6 months of symptom onset

## Abstract

# Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome in Children: Clinical Characteristics and Treatment Response

Jae So Cho

Department of Clinical Medical Sciences

The Graduate School

Seoul National University

**Purpose:** Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia syndrome (OMS) is a rare neurological disease associated with opsoclonus, myoclonus, ataxia and behavioral changes. The purpose of this study was to investigate the clinical features of OMS and identify possible risk factors of unfavorable prognosis. **Methods:** We retrospectively reviewed 15 patients who were diagnosed and treated as OMS at Seoul National University Children's Hospital from May 2005 ~ July 2015.

**Results:** 15 Patients were diagnosed and treated as OMS. The median ages at the disease onset were 20.9 months (range 13~28 months). The average time from symptom onset to treatment was 5 months (range 0-24 months). 4 patients (27%) were associated with neuroblastoma or ganglioneuroblastoma. The treatment for



OMS included steroids, intravenous immunoglobulin and Rituximab and/or operation for underlying tumor. Ten patients received steroid for initial treatment and 2 patients (20%) showed complete response, 2 (20%) showed partial response and 6 (60%) showed no response. For final line treatment, Rituximab was used in 8 patients without side effects. Of the 8 patients, 6 (75%) showed complete response and 2 (25%) showed partial response. Patients who were treated 6 months after the symptom onset showed unfavorable response to the first line treatment ( $p < 0.05$ ). At the latest follow up, poor neurological outcomes were observed ( $p < 0.05$ ) in patients who started their first treatment 6 months after the symptom onset than those treated in early phase of the disease.

**Conclusion:** Early detection and treatment of OMS patient is crucial in favorable first line treatment response as well as neurological outcomes.

**Key words:** Opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome, OMS, dancing eye syndrome, Rituximab, prognostic factor, treatment, opsoclonus, myoclonus, ataxia, neuroblastoma, neurological sequelae

**Student Number: 2015-22261**