

神经系统副肿瘤综合征迟诊1例并文献复习

燕兰云¹,黄菁菁²,武 茜¹,沈飞飞¹,万 琪¹,龚 洁^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院神经内科,江苏 南京 210029;²南京医科大学第二附属医院老年医学科,江苏 南京 210003

[关键词] 神经系统;副肿瘤综合征;亚急性小脑变性

[中图分类号] R730.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)03-418-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20180329

副肿瘤综合征是全身性或系统性恶性肿瘤通过自身免疫反应产生的远隔效应,并非由肿瘤转移或直接侵袭造成^[1]。副肿瘤综合征可影响体内的许多器官和组织,如内分泌、神经肌肉、结缔组织、血液系统和血管,导致相应器官组织的异常改变。其中,发生在神经系统如中枢神经、周围神经、神经肌肉接头或肌肉的病变,称之为神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)。PNS可发生在肿瘤发现之前、之后或与之同时发生,部分PNS甚至为恶性肿瘤的首发症状。PNS发生率较低,因肿瘤类型不同而异。由于其临床表现复杂,早期诊断困难,容易造成误诊和漏诊。本文回顾分析南京医科大学第一附属医院诊治的1例PNS的临床资料,结合文献进行分析,希望对早期诊断提供帮助,同时提高对本病的警惕。

1 病例资料

患者,女,67岁,因“头晕呕吐行走不稳6个月”于2015年7月31日入院。患者2015年2月出现头痛、头晕,症状逐渐加重,出现恶心、呕吐,行走不稳,当地医院查体:共济失调,腱反射消失和脑脊液蛋白细胞分离,诊断“吉兰-巴雷综合征(Mille-Fisher综合征)”,经治疗后,呕吐症状无好转,并出现烦躁、性格改变、言语减少、睡眠差等精神症状,继而出现视物成双,诊断“小脑炎、脑干炎”。查体:体温36.8℃,心率79次/min,呼吸18次/min,血压131/87 mmHg,神志清,精神差,明显消瘦,留置胃管。两肺呼吸音粗。专科查体:反应迟钝,计算力、

定向力、记忆力检查欠配合。吟诗样、爆破样语言,双眼左、右视时出现旋转性眼震,左侧鼻唇沟稍浅,口角右歪;双侧转颈、耸肩力弱,双上肢肌张力偏低,双下肢肌张力正常,右侧肢体肌力4级,左侧肢体肌力5级,四肢腱反射正常,双侧巴氏征(+);感觉系统正常;双侧指鼻试验、跟膝胫试验检查欠准确,脑膜刺激征(-)。

血常规、尿常规、大便常规正常;血生化:钠132.9 mmol/L,氯98.6 mmol/L,白蛋白36.1 g/L,余正常;肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA199、CA153)、甲状腺功能、乙肝5项、人免疫缺陷病毒抗体和梅毒抗体均正常;脑脊液常规:细胞数、潘氏试验均正常。脑脊液IgG 91.80 mg/L,脑脊液白蛋白378.00 mg/L。脑脊液生化:氯115.10 mmol/L,余指标在正常范围。脑脊液细胞学检查正常。脑脊液寡克隆带:血脑屏障轻度破坏,但未见伴鞘内IgG合成增加的证据。脑脊液神经节苷脂抗体(GQ1b、GM1)均正常。头颅MR平扫+增强显示多发腔梗,全腹部CT显示双肾结石,腰椎MR正常;胸部CT显示慢性支气管炎,双下肺支气管扩张;颈动脉超声显示双侧颈动脉硬化,右侧颈动脉斑块形成。脑电图提示慢波。

该患者病例特点:①老年女性;②隐匿起病、慢性进展;③临床表现为头晕呕吐、行走不稳,吟诗样、爆破样语言;④阳性体征:双侧眼震、双侧共济差,双侧巴氏征(+),定位运动长束和双侧小脑半球;⑤发病由淡漠表现至躁动不安再至淡漠,存在情感、精神障碍,且有语言组织能力减退、重复性语言,存在语言功能受损,定位于大脑皮层;⑥脑电图提示异常表现,脑脊液蛋白偏高。因患者长期呕吐,结合患者眼震、精神症状和共济失调,考虑维生素B₁缺乏导致的Wernicke脑病,予以补充维生素B₁

[基金项目] 国家自然科学基金(81600970)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gong_jie@126.com

治疗,效果不佳。因患者病程迁延,体征变化多样,治疗效果不佳,因此检查PNS相关抗体。抗Amphiphysin(-)、CV2(-)、PNMA2/Ta(-)、Ri(-),Yo(+++)、Hu(-)。据抗Yo强阳性,患者行PET/CT扫描,结果显示左侧乳腺占位伴多发淋巴结转移。患者行病理检查,确诊乳腺肿瘤,于乳腺外科继续治疗。

2 讨论

患者首次就诊因“眼震、共济失调、腱反射消失和脑脊液蛋白细胞分离”拟诊为Mille-Fisher综合征,给予丙种球蛋白治疗后,病情无明显改善。Mille-Fisher综合征病前多有消化道或上呼吸道感染的前驱症状,被认为与GQ1b抗体和空肠弯曲菌等感染有关。其致病性GQ1b抗体的沉积部位与临床表现眼肌麻痹有明显相关性。GQ1b抗体多集中在动眼神经、滑车神经、外展神经的结旁区。该患者无明显消化道或上呼吸道感染病史,GQ1b抗体阴性,且无明显眼肌麻痹,丙种球蛋白治疗效果不佳,在一定程度上不支持Mille-Fisher综合征的诊断,也说明眼肌麻痹症状在Mille-Fisher诊断中的重要性。随后患者病情进一步进展,出现严重精神症状,结合患者出现严重呕吐症状和共济失调,诊断进一步修正为Wernicke脑病。

Wernicke脑病是一种由于维生素B₁缺乏导致的中枢神经系统的代谢性疾病。典型的Wernicke脑病患者可出现3组特征性症状:眼肌麻痹、眼球震颤、精神异常和共济失调,这些症状可单独出现,但更常见的是它们以不同的组合方式出现。头颅MR有典型改变:乳头体、第三脑室和导水管周围有对称性异常信号,T1WI呈低信号,T2WI和Flair呈高信号,急性期增强扫描可有强化表现,而且乳头体萎缩被认为是Wernicke脑病特征性神经病理异常。该患者有长期呕吐,临床的3组症状虽支持Wernicke脑病的诊断,但是治疗效果不佳,且头颅MRI不具备Wernicke脑病的表现,在一定程度上又不支持Wernicke脑病的诊断。结合患者系老年女性,病程迁延,表现复杂,诊断困难,为此检查PNS抗体。患者PNS抗体中的抗Yo抗体强阳性,因此诊断进一步修正为PNS、亚急性小脑变性。

PNS发病机制复杂,至今没有明确机制来阐释这种疾病。肿瘤细胞与宿主神经细胞存在共同交叉抗原,肿瘤细胞作为始动抗原诱发机体产生高度特异性抗体,同时通过不同途径诱导体液免疫和细胞免疫,然后通过分子模拟机制对神经系统进行攻

击。在PNS患者血清和脑脊液中发现的自身抗体确定了免疫学在PNS发病机制中的作用,同时检测这些抗体可以帮助诊断PNS。血清中高滴度的神经系统自身抗体如Hu抗体、Yo抗体、Ri抗体、Tr抗体、ra抗体、CAR抗体、VGCC抗体、CV2抗体、Amphiphysin抗体等被认为是PNS的标记^[2]。下面简述两种和本病临床症状相关的有精神症状或小脑疾病表现的中枢神经系统PNS。

2.1 边缘叶脑炎(limbic encephalitis)

典型边缘叶脑炎以精神和行为症状为突出的临床表现,可表现为癫痫、短期记忆丧失、定向障碍和精神症状。患者人格改变和精神表现,包括幻觉、妄想、焦虑和抑郁,部分患者可误诊为精神病。病程通常是亚急性或隐匿性起病,在几天或几周之内进展,典型症状一般在3个月内出现。累及病灶除了边缘叶之外,还可累及脑干、小脑,出现周围神经病变、自主神经功能障碍,使得诊断变得更加困难和复杂^[3]。

多数患者的头颅MRI有异常表现,最突出的表现是单侧或双侧颞叶T2加权高信号,皮质受累明显,常常累及周边组织,T1可见到颞叶边缘区低信号或萎缩;脑脊液分析可能显示炎症等异常:蛋白质增加,脑脊液细胞数增多,寡克隆带出现。脑电图显示颞叶功能异常,但这些发现并不是边缘叶脑炎的特异性表现^[4]。

小细胞肺癌是引起边缘叶脑炎的最常见肿瘤,据统计50%~60%的边缘叶脑炎患者有小细胞肺癌,20%的患者有睾丸癌,8%的患者有乳腺癌,其他肿瘤包括胸腺瘤、卵巢畸胎瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤^[5]。不同类型的边缘叶脑炎和不同特异性的肿瘤神经元抗体相关,同时神经功能的预后取决于靶抗原的位置(细胞内或细胞表面或突触抗原)^[6]。抗hu抗体阳性的单纯型边缘叶脑炎常和小细胞肺癌相关,同时伴有多灶性的神经功能损害,预后相对较差;而抗Ma2抗体阳性累及小脑和脑干的变异型边缘叶脑炎与睾丸癌相关,具有相对较好的神经功能预后^[7]。

2.2 亚急性小脑变性(paraneoplastic cerebellar degeneration,PCD)

这是一种最常见的PNS,也是第1个被认识的PNS。病程常为急性或亚急性,进展期可维持数周甚至数月,然后进入稳定期,通常患者遗留严重的神经功能障碍,不能行走或不能执行精细运动,症状常在诊断肿瘤数年之前或诊断肿瘤之后出现。前驱症状类似感冒,有时可能会先于神经症状出现。典型

症状包括快速进展的严重小脑症状,包括躯干和四肢的运动失调、构音障碍、吞咽困难。视物模糊、眼球震颤和短暂斜视眼阵挛也可以出现^[8]。许多患者常伴有眩晕和复视,可以同时出现锥体束征、肌肉萎缩、面瘫、延髓麻痹、精神症状、智能减退,甚至痴呆。

早期CT和MRI检查大多无明显异常,晚期行CT或MRI检查可有小脑皮质萎缩。氟脱氧葡萄糖PET研究显示小脑代谢异常。低代谢状态与小脑皮层神经元丢失有关,而高代谢可能和相关炎症反应有关,多数研究发现小脑呈低代谢状态。脑脊液分析可能显示脑脊液细胞轻度增多和蛋白增高,通常与炎症或疾病的自身免疫本质相符,有助于和退行性小脑疾病区分^[9]。PCD在多种肿瘤中存在,以小细胞肺癌最多见,也见于乳腺癌、卵巢癌和霍奇金淋巴瘤等。因肿瘤类型不同,PCD发病率不同,不同肿瘤PCD的发病率在0.1%到26%之间^[10]。PCD的表现是小脑浦肯野细胞变性的结果。在尸检中发现小脑广泛萎缩和大量小脑皮层的浦肯野细胞丧失,神经胶质增生、神经纤维脱髓鞘以及广泛的血管周围淋巴细胞浸润。目前较为明确的PCD特异性抗体有anti-Yo和anti-Tr,但也有其他抗体被报道^[11]。Anti-Yo抗体(PCA-1)的出现是小脑浦肯野细胞的胞浆蛋白与cDR2(妇科肿瘤中高表达)之间的反应,也许直接导致浦肯野细胞死亡。Anti-Tr抗体出现在霍奇金淋巴瘤患者,抗体的发现一般在肿瘤诊断之后,患者预后也优于anti-Yo或anti-Hu抗体阳性的PCD患者^[12]。大多数PCD患者anti-Yo和anti-Tr阳性,其症状局限在小脑,而anti-Hu抗体阳性的PCD患者,往往是多病灶的,症状相对更严重,可能因为anti-Hu不是针对浦肯野细胞的特异性抗体。其他非特异性抗体,如存在细胞表面的抗电压门控型钙通道(VGCC)抗体,出现在小细胞肺癌和LEMS患者中;在乳腺癌患者中发现anti-Ri抗体,小细胞肺癌和胸腺瘤患者中发现anti-CV2抗体,乳腺癌、结肠癌和生殖细胞肿瘤中存在anti-Ma抗体,小细胞肺癌患者中发现Zic4抗体。

本例患者曾先后被诊断为Mille-Fisher综合征和Wernicke脑病,再次证明PNS早期临床表现多样化,临床上容易误诊。患者经外科治疗后,随访1年,神经系统症状趋于稳定。虽然PNS是少见病,且临床表现复杂,对PNS的认识可以帮助临床医生更好地识别潜在肿瘤。自身抗体检查可以指导临床医生寻找相对特定的肿瘤。发现和治疗肿瘤是稳定或改善患者病情的关键。免疫调节和免疫抑制是

重要的治疗方法,但目前无明确指南用于治疗PNS。对于中老年患者,表现为神经、精神症状等多种症状叠加,且不符合神经系统疾病的演变规律,常规治疗无效,需要警惕PNS可能。

[参考文献]

- [1] Martel S, De Angelis F, Lapointe EA, et al. Paraneoplastic neurologic syndromes: Clinical presentation and management[J]. *Curr Probl Cancer*, 2014, 38(4): 115-134
- [2] Albadareen R, Gronseth G, Goeden M, et al. Paraneoplastic autoantibody panels: sensitivity and specificity, a retrospective cohort[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(6): 531-538
- [3] Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(4): 388-391
- [4] Oyanguren B, Sanchez V, Gonzalez FJ, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(12): 1566-1570
- [5] Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 7): 1481-1494
- [6] McKeon A. Paraneoplastic and other autoimmune disorders of the central nervous system[J]. *Neurohospitalist*, 2013, 3(2): 53-64
- [7] Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 5): 1622-1638
- [8] Dalmau J, Gonzalez RG, Lerwill MF. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 4-2007. A 56-year-old woman with rapidly progressive vertigo and ataxia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(6): 612-620
- [9] Ducray F, Demarquay G, Graus F, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronetwork experience[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(5): 731-735
- [10] Rossato M, Zabeo E, Burei M, et al. Lung cancer and paraneoplastic neurologic syndromes. Case report and review of the literature[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(3): 301-309
- [11] Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121: 1159-1179
- [12] Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease[J]. *Neurology*, 2003, 60(2): 230-234

[收稿日期] 2016-07-18