

# 抗 CV2/CRMP5 抗体阳性副肿瘤综合征脑脊髓炎型 1 例报道

王莉 许文花 余少华 曹杰 宋晓南

【中图分类号】 R744 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)06-0728-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.06.027

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)是发生在一些恶性肿瘤患者身上的一种罕见的疾病。在肿瘤转移之前即影响其远隔器官及系统,从而引起相应的功能障碍。据统计,发生神经系统副肿瘤综合征的恶性肿瘤患者仅占有肿瘤患者的 1% 左右<sup>[1]</sup>。本研究现将本院收治的 1 例抗 CV2/CRMP5 抗体阳性且合并小细胞肺癌的副肿瘤综合征脑脊髓炎型患者报道如下。

## 1 临床资料

患者,男,67 岁,务农,因双下肢无力 20 d,双眼睑下垂 8 d,尿便不能 3 d 于 2017 年 11 月 26 日入本院。既往史:前列腺炎 4 年,偶有排尿困难;脑梗死病史 3 年,遗留构音障碍及左侧中枢性面瘫。查体:神志清楚,构音障碍,双眼睑下垂(左侧为著),左眼外展位,双眼向上、向右侧活动欠充分且伴有水平眼震,双侧额纹对称等深,左侧鼻唇沟浅,双上肢肌力 5 级,双下肢肌力 3 级,双下肢肌张力增高(左侧为著),双侧腱反射减弱(右侧为著),双侧 Babinski 征、Chaddock 征阳性,双侧指鼻试验欠稳准,大小便障碍,余神经系统查体未见明显异常。腰穿:脑脊液压力 180 mmH<sub>2</sub>O,脑脊液无色透明,蛋白 0.42 g/L,葡萄糖 3.7 mmol/L,氯 118.0 mmol/L,潘氏反应(+),白细胞  $3 \times 10^6$ 。抗 CV2/CRMP5(+)(血清、脑脊液)。抗神经节苷脂抗体(血+脑脊液)(-)。头及全脊髓 MRI:均未见明显异常。肺 CT:考虑双肺散在炎变。肌电图:示上下肢周围神经损害表现,以上肢所测神经 F 波延长显著,考虑神经近端损害明显。PET/CT:提示左侧上叶尖后段支气管开口高代谢灶,考虑中心型肺癌,灶周少许阻塞性炎症;支气管镜病理检查:(左肺上叶)形态考虑小细胞癌。临床诊断:副肿瘤综合征脑脊髓炎型;左肺小细胞肺癌。治疗:丙种球蛋白(400 mg/kg/d,连用 5 d)及激素冲击后肢体无力及眼睑下垂好转,但吞咽困难及呼吸困难加重,且患者血及脑脊液抗 CV2/CRMP5(+),后查 PET/CT 及支气管镜病理检查提示左肺小细胞肺癌,遂转至本院肿瘤科,给予【EC】化疗方案,后患者病情好转出院。

## 2 讨论

PNS 一般认为由肿瘤的远隔效应,而不是由肿瘤本身的占位效应、转移、感染、营养因素或抗肿瘤治疗所引起。有

文献指出,机体在攻击肿瘤的同时错误地攻击了中枢、周围神经或肌肉,从而表现出多重的临床表现。近年来研究认为 PNS 的发病机制与自身免疫介导有关,包括抗体介导学说和细胞免疫机制。抗体介导学说一般是指肿瘤细胞表面所表达的抗原激发机体产生相对特异性抗体,该抗体在攻击肿瘤细胞的同时也会攻击表达与肿瘤抗原决定簇相似的神经细胞,从而产生神经系统受损的症状。此外,肿瘤细胞本身会分泌一些生物活性物质比如激素、酶、细胞因子等,从而引起一系列炎症反应。

PNS 主要依靠临床病史,脑脊液及血清学检查、脑电图、肌电图等来诊断,容易出现漏诊及误诊,为了进一步规范 PNS 的诊断,Graus 等于 2004 年首次提出国际公认的 PNS 诊断标准,并将 PNS 分为肯定的及可能的 PNS。

引起中枢神经系统异常综合征的抗体根据作用抗原的不同分为抗细胞内抗原抗体和抗细胞膜表面抗体,抗细胞内抗原抗体包括抗 Hu 抗体、抗 Ma2 抗体、抗 CV2/CRMP5 抗体、抗 Ri 抗体、抗两性蛋白抗体;抗细胞膜表面抗体包括抗 VGKC 抗体、抗 NMDAR 抗体、抗 AMPAR 抗体、抗 GABA-R 抗体。抗细胞内抗原抗体通常可引起副肿瘤综合征,对免疫治疗一般效果较差;相比抗细胞膜抗原抗体阳性的患者来说,抗细胞内抗原抗体阳性患者预后更差,因为后者通常与肿瘤、细胞毒性 T 细胞相关,可引起神经细胞不可逆性损伤。

PNS 脑脊髓炎型可累及边缘叶、脑干、脊髓及后根神经节,不同部位受累可出现不同的临床表现,主要表现为边缘叶脑炎(主要侵犯大脑边缘叶,特征性表现为进行性痴呆及明显的记忆力障碍,特别是近事记忆障碍,远事记忆力损害一般较轻)、脑干脑炎(是发生于脑干的炎性脱髓鞘病变,临床少见,主要表现为颅神经损害、共济失调、病理征(+)、意识障碍等,脑脊液检查蛋白轻度升高)、脊髓炎(很少单独出现,临床表现为肌无力、肌萎缩、肌束颤动、自主神经功能失调等);患者临床表现虽多种多样,但影像学一般无阳性表现。

抗 CV2/CRMP5 抗体阳性患者最常合并的肿瘤为小细胞肺癌,也可见于胸腺瘤、子宫肉瘤等;临床主要表现为脑脊髓炎、舞蹈症、副肿瘤性小脑变性等;临床上抗 CV2/CRMP5 抗体阳性通常见于 60 岁左右、女性、有吸烟史、出现共济失调及眼球运动障碍患者。

本例患者为老年男性,病变范围较广,双眼向右侧活动欠充分且伴有水平眼震,左眼外展位,左侧中枢性面瘫(既往

(下转第 732 页)

(上接第 728 页)

遗留),双下肢肌力 3 级,双下肢肌张力高,右侧肢体腱反射减弱,双侧 Chaddock 征阳性,且伴有大小便不能,肌电图提示周围神经改变,说明病变累及脑干、周围神经、脊髓,由于患者累及部位广泛,且无法从影像学上看出病灶,考虑多发硬化的可能性不大;患者脑脊液及血清抗神经节苷脂抗体(-),根据患者症状及体征,考虑病变累及脊髓,而 GQ1b 抗体几乎不分布于脊髓,因此考虑抗 GQ1b 抗体综合征可能性不大。腰穿脑脊液压力正常,蛋白轻度升高,抗 CV2/CRMP4 抗体(+),PET/CT 及支气管镜提示小细胞肺癌,头

MRI 未见明显异常,排除肿瘤转移所致,且丙种球蛋白及激素治疗有效,最终诊断为副肿瘤综合征脑脊髓炎型。

综上所述,当临床上出现不能用单一部位病变解释的神经系统异常表现时,应考虑到副肿瘤综合征的可能性,应查血清及脑脊液相应抗体,并做相应肿瘤学筛查,当相应抗体(+),而未发现肿瘤时应进行定期随访,因为 PNS 的临床症状大多先于肿瘤发生。此外,肿瘤的早期检出及治疗在很大程度上决定着副肿瘤综合征患者的预后。

(2018-04-23 收稿)