

· 临床病理(例)讨论 ·

睡眠增多 四肢乏力八个月 加重一个月

孔维泽 刘彩燕 高山 郭毅 窦万臣 崔丽英

【关键词】 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 睡眠障碍; 病例报告

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Sleep disorders; Case reports

Hypersomnia and weakness of limbs for eight months, becoming aggravated for one monthKONG Wei-ze¹, LIU Cai-yan¹, GAO Shan¹, GUO Yi¹, DOU Wan-chen², CUI Li-ying¹¹Department of Neurology, ²Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@yahoo.com)

病历摘要

患者 男性,46岁。主因睡眠增多伴四肢乏力8个月、加重1个月,于2013年11月22日入院。患者8个月前开始出现睡眠增多,常于谈话过程中即入睡但易叫醒,伴双下肢沉重感;1个月后出现睡眠时间延长(17~18 h/d)、程度加深,不易被叫醒,但可自行苏醒,醒后反应迟钝、四肢乏力。外院头部CT显示右侧顶叶低密度影,肌电图呈肌源性损害,采取活血化瘀、营养神经等对症治疗(具体方案不详),但症状仍逐渐加重,而且日常生活不能完全自理;MRI增强扫描显示脑实质内多发异常信号,但无明显强化征象。腰椎穿刺脑脊液压力不详,白细胞计数 $12 \times 10^6/L$ [($0 \sim 5$) $\times 10^6/L$]、蛋白定量0.73 g/L(0.15~0.45 g/L)。经营养神经、改善循环治疗,病情无明显改善,予以地塞米松(具体剂量不详)约15 d后,症状有所改善,睡眠时间明显减少,可从事日常生活活动,但四肢乏力症状无明显好转,遂停用地塞米松。1个月前(2013年10月15日)无明显诱因突发四肢抽搐、呼之不应伴大小便失禁,持续时间不详。复查头部MRI显示病灶范围扩大,睡眠时间约为20 h/d,但可自行苏醒,醒后反应迟钝、缄默伴进食缓慢、行走不稳,偶有饮水呛咳,清醒30 min后复进入睡眠状态,为求进一步诊断与治疗入我院。患者自发病以来精神差、食欲尚可,嗜睡,偶有大小便失禁,体重无明显变化。

既往史 幼时曾患黄疸型肝炎,25岁时曾行阑尾切除

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.017

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经内科(孔维泽、刘彩燕、高山、郭毅、崔丽英),神经外科(窦万臣)

通讯作者:崔丽英(Email:pumchcuily@yahoo.com)

手术。否认其他重大疾病病史、传染病病史、药物过敏史,否认有毒、有害物质接触史。吸烟20余年,20支/d;饮酒20余年,100~200 g/d。

家族史 否认家族遗传性疾病病史及类似病史。

入院后体格检查 神志清楚、精神差,反应迟钝,注意力涣散;时间、人物定向力减退,地点定向力尚可,记忆力、计算力减退。脑神经检查无明显异常。双上肢肌力5级、双下肢肌力5级,左下肢轻瘫试验可疑阳性,四肢肌张力正常,腱反射对称引出。右侧Chaddock征,左侧Chaddock征、Babinski征阳性。双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验正常,快复轮替动作差,偶见左手静止性震颤。行走缓慢,转身动作不流畅,Romberg征可疑阳性,后拉试验阳性。深浅感觉对称引出,脑膜刺激征阴性。

辅助检查 (1)实验室检查:血、尿、便常规,以及肝肾功能试验、血清脂质、凝血功能试验、C-反应蛋白、乳酸、叶酸、维生素B₁₂、同型半胱氨酸等项指标均于正常值范围。临床感染免疫检测、肿瘤标志物阴性。血清乳酸脱氢酶254 U/L(0~250 U/L)、肌酸肌酶744 U/L(18~198 U/L)、红细胞沉降率18 mm/h(0~15 mm/h)。腰椎穿刺脑脊液压力正常,寡克隆区带(OB)、免疫学指标、病原学指标均呈阴性;白细胞计数 $36 \times 10^6/L$ 、单核细胞计数 $35 \times 10^6/L$ [($0 \sim 5$) $\times 10^6$]、蛋白定量1 g/L、乳酸2.47 mmol/L(0.50~1.60 mmol/L);细胞学检查呈淋巴细胞反应,白细胞计数2000/0.50 ml(<200/0.50 ml),淋巴细胞比例0.95、单核细胞比例0.05。曙红亚甲基蓝(EMB) II和迈-格-姬(MGG)染色可见个别异形性淋巴细胞。(2)影像学检查:MRI显示脑内多发点片状稍长T₁、长T₂信号,FLAIR成像呈高信号,扩散加权成像(DWI)呈稍高信号;增强扫描双侧侧脑室周围呈多发点片状强化(图1)。磁共振波谱(MRS)显示,左侧额叶、右侧顶叶和基底节区N-乙酰天冬氨酸(NAA)峰值略降低,胆碱(Cho)、肌酸(Cr)和肌醇(mI)峰值略升高,右侧基底节区可见异常乳酸(Lac)峰。

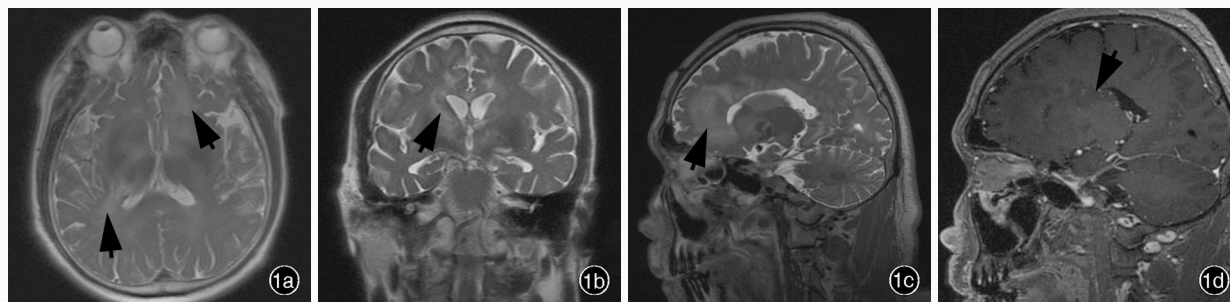


图 1 头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T₂WI 显示, 双侧额叶、侧脑室旁、尾状核头部、豆状核、胼胝体内高信号(箭头所示) 1b 冠状位 T₂WI 显示, 双侧额叶、侧脑室旁、尾状核头部、豆状核、胼胝体内高信号(箭头所示) 1c 矢状位 T₂WI 显示, 双侧额叶、侧脑室旁、尾状核头部、豆状核、胼胝体内高信号(箭头所示) 1d 矢状位增强 T₁WI 显示, 侧脑室周围散在点状强化灶(箭头所示)
Figure 1 Cranial MRI findings 8 months after onset. Axial, coronal and sagittal T₂WI revealed hyperintense in bilateral frontal lobes, periventricular area, head of caudate nucleus, lenticular nucleus and corpus callosum (arrows indicate, Panel 1a-1c). Sagittal enhanced T₁WI showed punctate enhancement of lesions in periventricular area (arrow indicates, Panel 1d).

MRA 和 MRV 检查均未见明显异常。胸、腹、盆腔 CT 检查未见占位性病变。(3)神经电生理学检查:肌电图未见神经源性或肌源性损害。鉴于临床表现及辅助检查结果,临床疑诊颅内恶性病变。

诊断与治疗经过 入院后 12 d(2013 年 12 月 3 日)于立体定向辅助下施行左侧额叶病变脑组织活检术。术后病理证实弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(活化 B 细胞来源)。免疫组织化学染色, CD20、CD30、CD3、MUM1、Bcl-2、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、神经微丝蛋白(NF)表达阳性, Ki-67 抗原标记指数约 80%, CD10、P53 蛋白、广谱细胞角蛋白(PCK)表达阴性。最终明确诊断为原发性中枢神经系统淋巴瘤之弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。入院后睡眠明显增加, 予甘油果糖 250 ml (1 次/12 h) 静脉滴注; 组织活检术后加用地塞米松 5 mg 静脉滴注(1 次/d), 连续治疗 1 周后改为 1.50 mg 口服(1 次/d), 嗜睡症状有所改善, 住院 20 d 后(2012 年 12 月 12 日)出院, 放弃进一步治疗。

临床讨论

神经内科主治医师 患者为中年男性, 隐匿发病, 逐渐进展, 表现为嗜睡、双下肢无力。曾于外院行糖皮质激素治疗 2 周, 症状略好转。既往无特殊病史。体格检查神志清楚, 精神差, 反应迟钝, 高级智能减退; 左下肢轻瘫试验可疑阳性, 双侧病理征阳性; 双侧快复轮替动作差, 行走缓慢, 转身有分解, Romberg 征可疑阳性, 后拉试验阳性。MRI 显示双侧额叶、侧脑室旁、小脑、延髓多发异常信号, 多次复查病灶范围逐渐扩大。定位诊断: 睡眠增多、高级智能减退、运动障碍, 定位于弥漫大脑灰质和白质。双下肢无力, 血清肌酸激酶水平升高, 外院肌电图呈肌源性损害、我院复查未见明显异常, 考虑周围神经损害。定性诊断: 病理检查明确诊断为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。该例患者自发病至明确诊断过程中, 鉴于临床症状和影像学表现, 考虑的诊断为: (1) 肿瘤性病变。颅内肿瘤首先考虑胶质瘤, 呈弥漫性生长者见于高级

别胶质瘤和大脑胶质瘤病, 前者水肿和占位效应明显, 常有增强效应; 后者广泛浸润大脑半球, 可累及 3 个或以上脑叶, 无强化或仅呈轻微片状结节样强化, 邻近脑膜可见强化并伴轻度水肿。其次考虑中枢神经系统淋巴瘤, 临床表现和影像学缺乏特异性, 病灶多位于中线结构, 增强后病灶呈均匀强化。明确诊断需行脑组织活检术。同时可疑肌源性损害者, 需考虑颅内转移瘤, 典型的颅内转移瘤可见占位效应和肿瘤周围水肿带, 伴结节样或花边样强化。肿瘤标志物和胸、腹、盆腔 CT 未发现明确占位表现, 可排除诊断。(2) 非肿瘤性病变。感染免疫筛查、营养筛查和血管筛查可初步排除感染、自身免疫性疾病、营养代谢性疾病、血管性疾病。线粒体脑肌病、肌营养不良所致脑白质病变均可出现中枢神经系统或肌肉病变, 但该例患者生长发育史及影像学改变与上述两种病变不相符。

神经科教授 该例患者经脑组织活检明确诊断为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。回顾其病程, 临床表现无特异性, 结合影像学所见幕上、幕下多发性病灶, 范围逐渐扩大, 糖皮质激素治疗效果不明显, 应首先考虑肿瘤。综合其既往史及其他实验室检查, 可疑大脑胶质瘤病或中枢神经系统淋巴瘤, 脑脊液细胞学检测可见异形淋巴细胞, 初步诊断为中枢神经系统淋巴瘤, 与病理结果相符。

神经外科医师 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的诊断需依靠组织活检病理结果。光学显微镜下可见淋巴细胞体积增大、有较丰富的胞质, 胞核呈圆形或卵圆形、核仁明显, 偶见核分裂象, 肿瘤细胞呈“袖套”样沿血管周围分布。MRI 显示病灶主要位于中线结构, 亦可累及脑膜、脊髓等, 增强后病灶呈均匀或不均匀强化。该例患者明确诊断为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(WHO IV 级)。以药物化疗为主要治疗方案, 治疗后 5 年生存率约为 50%。

讨论

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)为非霍奇金淋巴

瘤(NHL)之淋巴结外表现,缺乏全身性淋巴瘤证据。中枢神经系统淋巴瘤是少见的中枢神经系统肿瘤,仅占1%~3%^[1],好发于免疫功能低下人群,亦可见于免疫功能正常人群^[2],发病高峰年龄为45~70岁,无明显性别差异。原发性中枢神经系统淋巴瘤发病于20世纪60~90年代逐渐上升,至1995年达峰值,1998年后趋于稳定,归因于获得性免疫缺陷综合征(AIDS,又称艾滋病)发病率的控制和管理变化^[1,3]。艾滋病发病率在中青年男性中得到控制,而在65岁以上男性中仍稳步上升^[4,5]。除艾滋病和长期应用免疫抑制剂的患者发生原发性中枢神经系统淋巴瘤与EB病毒感染密切相关外^[6],免疫功能正常人群尚无明确病因。目前具有共识的假说为^[5,7-8]:(1)机体免疫系统清除其余部位肿瘤细胞后,因免疫豁免作用,允许肿瘤细胞在中枢神经系统增殖。(2)炎症反应吸引外周淋巴组织通过血-脑屏障,经单克隆增殖后发生恶性转变。(3)特异性细胞间黏附分子(VCAM)使淋巴细胞与脑组织内皮细胞产生亲和性。

原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床表现无特异性,与病灶浸润部位和严重程度相关。根据病变部位,可以分为4种类型^[9]:(1)实质肿块型,最为常见。(2)多发性室管膜下型,本文患者即属此型。(3)原发性脑膜淋巴瘤型。(4)眼型,极少有全身受累表现。经典的原发性中枢神经系统淋巴瘤病灶多位于中线结构,以单病灶多见、边缘清楚,T₁WI呈等或低信号、T₂WI为等或稍高信号、DWI可见高信号,增强后病灶呈均匀强化,表现为“缺口征”、“尖角征”、“握拳征”等^[10];原发性中枢神经系统淋巴瘤影像学表现多样,非典型的影像学结果不能排除淋巴瘤^[11-12]。

脑脊液细胞学检查具有重要诊断价值,MGG染色可见肿瘤细胞核/质比增加,与正常淋巴细胞间缺少过渡形态的淋巴细胞^[9],免疫细胞化学染色、淋巴细胞流式细胞术分析,以及基因重排检查共同成为诊断的重要依据。脑组织活检为明确诊断之金标准,原发性中枢神经系统淋巴瘤组织学分类以弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)为主。光学显微镜下可见网状纤维围绕肿瘤细胞呈放射状排列,肿瘤细胞弥漫分布、构成紧密,细胞外间隙小,围绕血管呈“袖套”样浸润^[13],瘤体中新生血管少见^[14]。这些病理学表现可以解释患者的相关影像学表现。免疫组织化学检测可见B细胞标志物和细胞增殖活性标记。胶质纤维酸性蛋白与肿瘤分化程度有关,高分化者以胶质纤维酸性蛋白表达阳性为主;Ki-67抗原标记指数为细胞增殖活性标记,其比例越高、肿瘤增殖越活跃;神经微丝蛋白主要存在于神经细胞内,为神经内分泌之标志物;广谱细胞角蛋白用于标记上皮和上皮组织肿瘤,可资与颅内转移瘤相鉴别。该例患者免疫组织化学染色胶质纤维酸性蛋白和神经微丝蛋白阳性、Ki-67抗原标记指数约80%,广谱细胞角蛋白表达阴性,考虑为增殖活跃的原发肿瘤。参照Hans等^[15]的肿瘤分型方法,根据肿瘤细胞表达CD10、Bcl-6、MUM1、CD138可将原发性中枢神经系统淋巴瘤分为生发中心来源的B细胞型(GCB)和活化的外周B细胞

型(ABC),GCB型表达CD10或Bcl-6、ABC型表达MUM1或CD138,前者预后更佳。根据该例患者免疫组织化学检测结果,考虑为ABC型,提示预后不良。

原发性中枢神经系统淋巴瘤具有高度浸润性,未经治疗者生存期短,中位生存期约为1.50个月,单纯外科手术治疗效果欠佳,一般以获取组织学标本辅助诊断为原则。目前主要以大剂量甲氨蝶呤为基础化疗方案,一般可使患者生存期提高至71个月^[16],但与相同类型的非霍奇金淋巴瘤相比,治疗效果和预后不良。多中心研究显示,年龄>60岁、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分>1分、血清乳酸脱氢酶水平升高、脑脊液蛋白定量升高、深部脑白质受累为患者预后不良的五项因素^[17]。因此,对于该例患者而言,年龄<60岁、ECOG评分>1分、血清乳酸脱氢酶水平升高、脑脊液蛋白定量升高、深部脑白质受累,提示预后不良。

参 考 文 献

- [1] Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, Kaplan RS, O'Neill BP. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer*, 2002, 95:1504-1510.
- [2] Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, Scheie D, Johannesen TB, Mella O, Espeland A. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer*, 2007, 110:1803-1814.
- [3] O'Neill BP, Decker PA, Tieu C, Cerhan JR. The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol*, 2013, 88:997-1000.
- [4] Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*, 2011, 105:1414-1418.
- [5] Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus*, 2006, 21:E1.
- [6] Bossolasco S, Cinque P, Ponzoni M, Vigano MG, Lazzarin A, Linde A, Falk KI. Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma. *J Neurovirol*, 2002, 8:432-438.
- [7] Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med*, 1993, 119:1093-1104.
- [8] Smith JR, Brazier RM, Paoletti S, Lipp M, Uguccioni M, Rosenbaum JT. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 2003, 101:815-821.
- [9] Guan HZ, Chen L, Liang ZY, Zhong DR, Li J, Cui W, Qian M, Ren HT, Ling Q, Wang X, Zhao YH, Guo YP. Role of cerebrospinal fluid cytology in diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Xie He Yi Xue Za Zhi*, 2012, 3:273-278. [关鸿志, 陈琳, 梁智勇, 钟定荣, 李剑, 崔巍, 钱敏, 任海涛, 凌庆, 汪玄, 赵燕环, 郭玉璞. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的脑脊液细胞学诊断. *协和医学杂志*, 2012, 3:273-278.]
- [10] Liu H, Liu L, Liu ML. Primary central nervous system lymphoma. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007,

- 7:565.[刘卉, 刘力, 刘梅丽. 原发性中枢神经系统淋巴瘤. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:565.]
- [11] Schwingel R, Reis F, Zanardi VA, Queiroz LS, França MC Jr. Central nervous system lymphoma: magnetic resonance imaging features at presentation. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70:97-101.
- [12] Adachi K, Yamaguchi F, Node Y, Kobayashi S, Takagi R, Teramoto A. Neuroimaging of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: comparison of recent and previous findings. *J Nippon Med Sch*, 2013, 80:174-183.
- [13] Li Z. Remarkable pitfalls in the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:59-60.[李智. 值得注意的原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断陷阱. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:59-60.]
- [14] Wang YX, Lu JB, Zhao C, Pan GQ, Wang CY, Yang Y, Zhang X. Clinicopathological characteristics and immunophenotypes of primary central nervous system lymphoma. *Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi*, 2012, 28:1322-1324.[王应霞, 陆建波, 赵川, 潘国庆, 王春艳, 杨莹, 张旋. 原发性中枢神经系统淋巴瘤 16 例临床病理特征及免疫表型分析. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28:1322-1324.]
- [15] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Brazier RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 2004, 103:275-282.
- [16] Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, Ricard D, Hoang-Xuan K. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Oncologist*, 2009, 14:526-539.
- [17] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*, 2003, 21:266-272.

(收稿日期:2014-07-05)

9th World Stroke Congress

Time: October 22–25, 2014

Venue: Istanbul, Turkey

Email: stroke@kenes.com

Website: <http://www2.kenes.com/stroke2014/pages/home.aspx>

The multi-faceted issues of stroke will be discussed on this Congress. Stroke is an important public health problem in Turkey, particularly as the average life expectancy has increased in the region. Although stroke patients receive optimal treatment in many accredited centers, there are difficulties in providing best-practice care because of the disparities of infrastructure between hospitals throughout the country.

This Congress will provide a cutting-edge educational and scientific experience, focusing on the latest developments in stroke prevention, acute management and restorative care after stroke. There will be a particular focus on challenges and strategies relevant to rapidly developing regions.

12th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2014)

Time: November 9–13, 2014

Venue: Mainz, Germany

Email: program@sfn.org

Website: <http://www.isniweb.org/congresses>

Organizer: International Society of Neuroimmunology (ISNI)

The 12th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2014) will be held in the Rheingoldhalle Mainz, Germany, November 9–13, 2014. The Organizing Committee, on behalf of the ISNI, has prepared a stimulating program that will inform participants about the latest advances in the field. The program will include plenary sessions, focused symposia and workshops. The ISNI was established in 1982, and has contributed greatly to the growing recognition of the different roles of the immune system in causing or modifying the severity of neurological disorders, and to the potential for new approaches to treatment.