

## · 临床病理(例)讨论 ·

## 头晕恶心 2 个月 加重伴呕吐 行走不稳 20 天

姚远 袁晶 朱以诚 崔丽英

【关键词】 副肿瘤性小脑变性; 颅内高压; 病例报告

【Key words】 Paraneoplastic cerebellar degeneration; Intracranial hypertension; Case reports

## Progressive dizziness and nausea for two months, vomiting and gait instability for 20 days

YAO Yuan, YUAN Jing, ZHU Yi-cheng, CUI Li-ying

Department of Neurology, 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 女性, 62 岁。主因头晕、恶心 2 个月, 加重伴呕吐、行走不稳 20 d, 于 2014 年 9 月 11 日入院。患者 2 个月前(2014 年 7 月)无明显诱因出现头晕, 症状呈渐进性加重, 伴轻度恶心; 1 个月前(2014 年 8 月)症状明显加重并伴呕吐、行走不稳, 表现为步基增宽、向右倾倒且逐渐加重至站立不稳。外院头部 MRI 显示, 大脑半球、侧脑室后角旁斑片状长 T<sub>2</sub> 信号; 颈椎 MRI 显示 C<sub>5-6</sub> 椎间盘突出、脊髓受压。予甘露醇降低颅内压以及抑酸药、止吐药、神经营养药治疗 2 周, 恶心、呕吐症状逐渐缓解, 头晕、站立不稳未见改善。数日前(2014 年 8 月底)出现情绪低落、反应迟钝、构音障碍、语速减慢, 但言语内容正常, 自觉右下肢肌力略减弱, 遂至我院门诊就诊(2014 年 9 月 10 日), 以“共济失调待查”收入院。患者自发病以来情绪低落、失眠、纳差, 近 1 个月体重下降 5 kg。

既往史 眼干、口干病史数年, 进干食需水送服。10 年前曾行胆囊切除术。糖尿病病史 10 年, 皮下注射胰岛素控制血糖, 发病后停药。高血压病史 4 年, 血压最高时达 190/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 不规则服用苯磺酸氨氯地平(络活喜)。1 个月前外院体格检查发现血脂水平升高(具体不详)。个人史、家族史无特殊。

入院后体格检查 神志清楚, 粗测近记忆力、计算力、理解力、注意力减退, 反应略迟钝, 构音欠清晰, 余脑神经无明显异常。双上肢肌力 5 级, 右下肢近端肌力 5 级、远端 5 级, 左下肢肌力 5 级, 四肢肌张力均正常; 双上肢腱反射对称减

退、双下肢未引出; 右下肢 Babinski 征阳性; 针刺觉正常, 双髌及以下音叉振动觉减退; 左侧指鼻试验、跟-膝-胫试验欠稳准、恢复轮替动作笨拙, 睁、闭眼无区别; 右侧正常; Romberg 征不能完成, 站立时步基宽, 无法独自站稳; 反击征阴性; 无颈项抵抗。

诊断与治疗经过 动脉血气分析: 脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)95%(95%~100%)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)67.80 mm Hg(83~108 mm Hg)、二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)为 41 mm Hg(35~45 mm Hg)、碳酸氢根 24.90 mmol/L(22~27 mmol/L), pH 值 7.40。血常规、肝肾功能试验、血脂、胰淀粉酶和脂肪酶、叶酸和维生素 B<sub>12</sub>、甲状腺功能试验, 以及血清甲状腺抗体均于正常值范围。纤维蛋白原 5.57 g/L(1.80~3.50 g/L)、D-二聚体 0.98 mg/L(0~55 mg/L), 超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)为 14.18 mg/L(0~3 mg/L), 红细胞沉降率(ESR)为 67 mm/h(0~20 mm/h)。风湿免疫学检测: 狼疮抗凝物、抗核抗体(ANA)19 项、抗可提取性核抗原(ENA)抗体、抗心磷脂抗体(ACA)、β<sub>2</sub>-糖蛋白 1(β<sub>2</sub>-GP1)抗体、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)均呈阴性反应。肿瘤标志物: 糖链抗原(CA)242 27.50 U/ml(0~20 U/ml)、CA19-9 47.10 U/ml(0~34 U/ml); 血清蛋白电泳呈阴性。尿常规提示泌尿系统感染。腰椎穿刺脑脊液检查: 外观澄清、透明, 压力 > 330 mm H<sub>2</sub>O(1 mm H<sub>2</sub>O = 9.81 × 10<sup>-3</sup> kPa, 80~180 mm H<sub>2</sub>O), 白细胞计数 1 × 10<sup>9</sup>/L, 单核细胞计数 1 × 10<sup>6</sup>/L, 蛋白定量、葡萄糖、氯化物均于正常值范围; 风疹病毒、巨细胞病毒、弓形体、单纯疱疹病毒(TORCH)IgM, 以及细菌培养、真菌培养、抗酸染色、墨汁染色、隐球菌抗原呈阴性; 细胞学检测未见异常。血清和脑脊液电压门控性钾离子通道(VGKC)抗体、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体、神经节苷脂 GM1 抗体、抗 Hu-Yo-Ri 抗体呈阴性。头部常规 MRI 和磁敏感加权成像(SWI)未见明显异常; MRV 检查下矢状窦未显影, 其余无异常。甲状腺和颈部淋巴结超声显示, 右侧锁骨上窝淋巴结异常增大(第 IV 区即

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.01.018

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者: 崔丽英(Email: pumchcuily@yahoo.com)

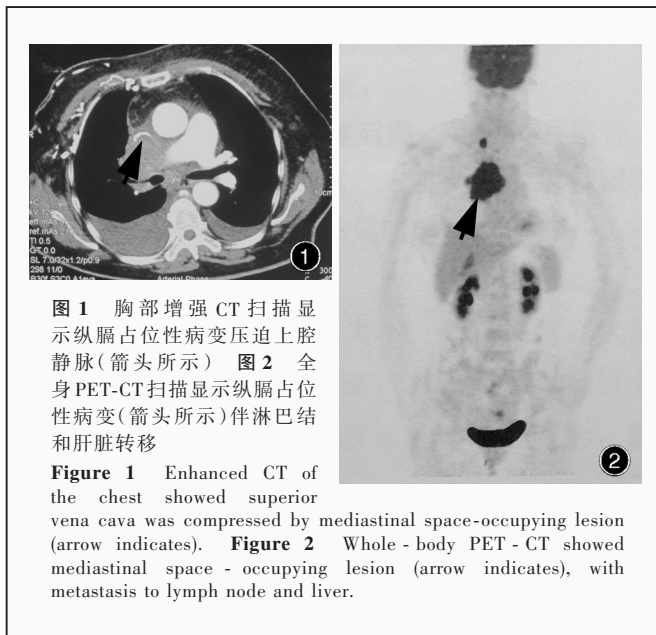


图 1 胸部增强 CT 扫描显示纵膈占位性病变压迫上腔静脉(箭头所示) 图 2 全身 PET-CT 扫描显示纵膈占位性病变(箭头所示)伴淋巴结和肝脏转移

**Figure 1** Enhanced CT of the chest showed superior vena cava was compressed by mediastinal space-occupying lesion (arrow indicates). **Figure 2** Whole - body PET - CT showed mediastinal space - occupying lesion (arrow indicates), with metastasis to lymph node and liver.

颈内静脉淋巴结下组),并可见双侧颈部淋巴结。乳腺超声可见双侧腋下淋巴结,左侧淋巴结部分回声减低。胸腹盆腔 CT 增强扫描显示,纵膈多发性占位性病变,考虑恶性病变;上腔静脉综合征;双侧胸腔积液,双肺受压膨胀不完全;双侧胸膜增厚;心包积液(图 1)。全身 PET-CT 扫描可见右上纵膈代谢异常增高的不规则肿块,堵塞右主支气管和右上叶尖段支气管,呈恶性改变,考虑中央型肺癌伴邻近肺门和纵膈淋巴结转移、右侧锁骨下淋巴结转移;第 IV 肝段代谢轻度增高,考虑肿瘤转移;心包积液、双侧胸腔积液;右肺膨胀不完全(图 2)。临床诊断:纵膈多发性占位性病变,考虑恶性病变可能;上腔静脉受压;颅内压增高;副肿瘤综合征。入院后予甘露醇 125 ml 和甘油果糖 250 ml(1 次/12 h)静脉滴注以降低颅内压,同时予鼻导管吸氧、肠内营养等对症治疗。

### 临床讨论

**神经内科主治医师** 该例患者为中老年女性,呈亚急性病程,病情逐渐加重。临床主要表现为头晕、恶心、呕吐、行走不稳。体格检查提示低氧,广泛高级智能减退;右下肢肌力减退、病理征阳性;构音障碍,左侧指鼻试验、快复轮替动作完成较差,步基增宽、无法独立站稳;四肢腱反射减弱、消失,双下肢音叉振动觉减弱。实验室各项肿瘤标志物、炎症反应指标明显升高;MRI 显示,大脑半球、侧脑室后角旁斑片状长 T<sub>2</sub> 信号;C<sub>5</sub>、椎间盘突出、脊髓受压。定位诊断:共济失调(睁、闭眼无区别)伴构音障碍,定位于小脑或其联系纤维;下肢音叉振动觉减退,定位于后索或周围神经,但感觉性共济失调难以解释疾病全貌,考虑定位于周围神经;四肢腱反射减退、消失定位于周围神经,右下肢肌力减退、病理征阳性定位于左侧皮质脊髓束;高级智能减退定位于额颞叶皮质或边缘系统。定性诊断:该例患者为老年女性,突出表现为亚急

性发病的共济失调和全身消耗症状,伴肿瘤标志物、炎症反应指标升高,故首先考虑副肿瘤性小脑变性合并边缘性脑炎,可解释高级智能减退。此外,共济失调出现于恶心、呕吐后,考虑营养缺乏性疾病如维生素 B<sub>12</sub>、B<sub>1</sub>、维生素 E、血清铜离子缺乏等,不支持点为恶心、呕吐停止后共济失调仍持续加重且无法解释发病初期的头晕、恶心。其他可以导致小脑共济失调的疾病,包括感染后非特异性炎症、中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病、脑血管病或遗传代谢性疾病,但发病年龄、病程不符或缺乏相关证据支持。如果以副肿瘤综合征解释周围神经病,一般有麻木主诉,而该例患者主客观体格检查均无浅感觉障碍,故不支持。长期糖尿病,也可导致周围神经病。结合颈椎 MRI 所示椎间盘突出可以解释右下肢无力和锥体束征。诊断与治疗过程中出现颅内压明显升高,眼科会诊提示双侧视乳头水肿。颅内压升高可以解释发病初期出现的恶心、呕吐,但患者并无明显头痛、视力减退症状,故入院时未予考虑。结合病史、副肿瘤综合征的诊断,以及脑脊液病原学、自身抗体、细胞学检查均未见异常,考虑颅内压升高之病因可能为:(1)脑膜癌。呈消耗状态,肿瘤标志物明显升高,外院头部 MRI 未见明显占位性病变,应考虑恶性肿瘤累及脑膜致梗阻性脑积水、颅内压升高;但 MRI 增强扫描无脑膜强化表现。(2)颅内静脉血栓形成。肿瘤可致高凝状态,应考虑其致脑脊液循环障碍、进而导致颅内压升高可能,但 MRV 和 SWI 均无血栓形成证据。(3)颅外静脉回流受阻或脑脊液循环障碍。如颈静脉受压、椎管内占位性病变等。胸腹盆腔增强 CT 和全身 PET-CT 扫描提示纵膈多发性占位性病变,压迫上腔静脉和支气管,考虑中央型肺癌伴转移可能,证实颅外静脉回流受阻致颅内压升高,亦支持副肿瘤综合征致共济失调、高级智能减退。

**胸外科医师** 首先应考虑恶性肿瘤并发生转移,目前尚无手术指征,可考虑纵膈镜下组织活检术。

**呼吸科医师** 建议请普外科行右侧锁骨下淋巴结活检术、肿瘤介入科行纵膈旁肿物穿刺术以明确诊断,必要时可于支气管镜下行肺组织活检术。鉴于患者目前已存在呼吸道受压狭窄症状,手术前应向患者及其家属详细交代支气管镜操作的风险。

**普外科医师** 该例患者体格检查过程中未触及右侧锁骨上淋巴结,难以行组织活检术。

**肿瘤介入科医师** 该例患者上腔静脉受压,右侧胸壁血管迂曲扩张,若行纵膈旁肿物穿刺术,出血风险极大。

**超声科医师** 右侧锁骨上增大的淋巴结位于颈内静脉正后方,不宜行超声引导下穿刺术。

**肿瘤内科医师** 该例患者需待组织活检术后再决定是否行药物治疗。

**放疗科医师** 建议明确病理诊断,若病理证实为恶性病变,可行姑息性放射治疗以缓解症状。但该例患者病情已至晚期,即使行放射治疗也预后欠佳。

**神经科教授** 该患者临床表现为多种症状,包括全身消耗症状、以小脑共济失调和高级智能减退为表现的副肿瘤综合征,以及压迫上腔静脉造成的颅内高压。在诊断思路,亚急性小脑共济失调应考虑副肿瘤性小脑变性;颅内占位性病变更致静脉回流受阻是颅内压升高的罕见原因,在颅内高压的鉴别诊断中不应忽视。该例患者颅内压升高仅表现为恶心、呕吐,不伴头痛、视力下降,这种不典型表现可见于老年人。此外,一些临床上的蛛丝马迹,如入院时  $SpO_2$  和  $PaO_2$  低于正常水平,也应予以注意。治疗原则:警惕呼吸衰竭、循环衰竭、心包填塞、咯血、血胸等危及生命的病情变化;监测  $SpO_2$ ,若发生低氧血症则停用镇静催眠药;继续予以脱水降低颅内压治疗;同时行组织活检术以明确肿瘤分型并予以相应治疗。由于患者及其家属拒绝组织活检术,主动要求出院。1 个月后电话随访,呼吸困难加重,持续鼻导管吸氧。

## 讨 论

成人散发性小脑共济失调由多种遗传性或获得性疾病组成,其中呈急性或亚急性发病者有:Wernicke 脑病(WE),部分酒精性小脑变性也可呈亚急性病程;除酒精外的其他中毒性疾病,如锂、苯妥英钠、胺碘酮、甲苯、氟尿嘧啶、阿糖胞苷等;副肿瘤性小脑变性(PCD);感染后自身免疫性炎症,如 Miller-Fisher 综合征(MFS)、Bickerstaff 脑干脑炎;缺血性或出血性卒中;中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病;中枢神经系统感染性疾病,如单纯疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、柯萨奇病毒、单核细胞增生李斯特菌感染,莱姆病,Whipple 病;共济失调型散发性 Creutzfeldt-Jacob 病(ataxic variant of sCJD)等<sup>[1-2]</sup>。该例患者无酗酒史、药物中毒史或感染史,共济失调呈渐进性加重,因此主要考虑副肿瘤性小脑变性。

副肿瘤性小脑变性可伴发于几乎所有肿瘤,最常见者为小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌和霍奇金淋巴瘤(HL)<sup>[1]</sup>。一般而言,共济失调多出现于发现肿瘤之前,患者呈亚急性发病,表现为单纯小脑共济失调,常在 12 周内快速进展至重症。但也可合并其他副肿瘤综合征(PNS),如 Lambert-Eaton 综合征(LES)、副肿瘤性脑脊髓炎(PEM)、副肿瘤性感觉神经元病(PSN)、副肿瘤性斜视性眼肌阵挛-肌阵挛综合征(POMS)等<sup>[1,3]</sup>。该例患者表现为明显的高级智能减退,考虑合并边缘性脑炎(LE)的可能;头部 MRI 未见明显异常。副肿瘤性小脑变性后期可出现小脑萎缩,脑脊液检查常可见炎症反应证据<sup>[1]</sup>。大多数患者可检出肿瘤相关抗体,如抗 Yo 抗体(与生殖系统肿瘤和乳腺癌相关)、抗 Hu 抗体(与小细胞肺癌相关)、抗 Tr 抗体(与霍奇金淋巴瘤相关)、代谢型谷氨酸受体 1(mGluR1)抗体、CV2/CRMP5 抗体、ZIC4 单克隆抗体和电压门控性钙离子通道(VGCC)抗体等<sup>[1,4]</sup>。对于此类患者,无论抗体检测是否呈阳性反应,均应进一步行胸、腹、盆腔 CT 或全身 PET-CT 扫描以筛查肿瘤<sup>[5]</sup>。该例患者上述抗体虽为阴性,但 PET-CT 扫描发现纵膈占位性病变更,故副肿瘤性小脑变性诊断明确。副肿瘤性小脑变性患者在发病初期数月内施

行血浆置换疗法、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)或激素治疗可能有效<sup>[6]</sup>,但总体而言,免疫抑制剂或针对肿瘤的治疗效果均欠佳<sup>[7]</sup>。

由于颅内高压性头痛、恶心、呕吐并无特异性,视觉障碍也极少为首发症状<sup>[8]</sup>,故成人颅内高压早期表现有时难以识别。值得引起警惕的症状与体征,包括卧位加重或晨起加重的头痛、双侧外展神经麻痹,以及早期持续数秒的单侧波动性视物模糊<sup>[8]</sup>。成人颅内高压的病因包括<sup>[8-9]</sup>:(1)颅内占位性病变更。(2)颅脑创伤。(3)缺血性卒中。(4)各种原因引起的非创伤性颅内出血。(5)颅内感染(脑膜炎、脑脓肿)。(6)脑积水(梗阻性或交通性)。(7)静脉回流受阻,诸如中心静脉压升高(心功能衰竭、中心静脉梗阻、机械通气致胸内压升高、颈静脉受压等),静脉窦血栓形成,颅内或硬脑膜动-静脉瘘。(8)低氧血症和(或)高二氧化碳血症。(9)药物或代谢因素所致,如四环素、罗非考昔、双丙戊酸钠或铅中毒,低钠血症或其他电解质失衡。(10)其他原因导致的弥漫性脑水肿,如急性肝肾功能衰竭、严重高血压、子痫等。(11)可加重颅内高压的情况,如发热、癫痫发作。(12)急性或慢性炎性脱髓鞘性周围神经病(脑脊液蛋白定量升高致脑脊液循环障碍)。(13)特发性颅内高压。该例患者头部 MRV 未见异常,无颅内占位性病变更、脑卒中、感染、脑积水等常见病因。此时应考虑颅外静脉回流受阻、代谢性、中毒性和全身疾病等罕见原因。

## 参 考 文 献

- [1] Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*, 2010, 9:94-104.
- [2] McCarthy CL, McColgan P, Martin P. Acute cerebellar ataxia due to Epstein-Barr virus. *Pract Neurol*, 2012, 12:238-240.
- [3] Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valldeoriola F, Antoine JC, Rosenblum MK, Rosenfeld MR, Newsom-Davis J, Posner JB, Dalmau J. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*, 1997, 120(Pt 8):1279-1300.
- [4] Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, Vecht C, Sillevs Smitt P. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*, 2003, 126(Pt 6):1409-1418.
- [5] Linke R, Schroeder M, Helmlinger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology*, 2004, 63:282-286.
- [6] David YB, Warner E, Levitan M, Sutton DM, Malkin MG, Dalmau JO. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin: a case report. *Cancer*, 1996, 78:2153-2156.
- [7] Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, Honnorat J, Sillevs Smitt PA, Verschuuren JJ, Voltz R; Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*, 2006, 13:682-690.
- [8] Sadun AA, Currie JN, Lessell S. Transient visual obscurations with elevated optic discs. *Ann Neurol*, 1984, 16:489-494.
- [9] Yuh EL, Dillon WP. Intracranial hypotension and intracranial hypertension. *Neuroimaging Clin N Am*, 2010, 20:597-617.

(收稿日期:2015-01-07)