

## · 临床病理(例)讨论 ·

## 手足麻木 记忆力减退 1 年 加重 3 个月

李亦 周祥琴 李宏杰 崔丽英

【关键词】 脑炎; 边缘系统; 癌,神经内分泌; 受体,GABA; 病例报告

【Key words】 Encephalitis; Limbic system; Carcinoma, neuroendocrine; Receptors, GABA; Case reports

## Numbness of hands and feet, memory loss for one year, aggravating for three months

LI Yi<sup>1</sup>, ZHOU Xiang-qin<sup>1</sup>, LI Hong-jie<sup>1</sup>, CUI Li-ying<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China<sup>2</sup>Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

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

## 病历摘要

患者 女性,60 岁。因手脚麻木多汗、嗜睡、记忆力减退 1 年余、加重 3 个月,于 2015 年 4 月 15 日入院。患者 1 年前无明显诱因出现手足麻木、肿胀,并从足底逐渐进展至小腿、掌心进展至肘关节,持续存在,伴全身多汗,以手足和头部显著。近 3 个月来,病情明显加重,尤以近记忆力减退明显,不能独自外出,但饮食正常。外院血常规、肝肾功能试验和甲状腺功能试验均无异常,直立倾斜试验阴性,头部 CT 未见明显异常,脑电图呈现中度异常,临床拟诊“癫痫”,予卡马西平(得理多)100 mg(2 次/d)和神经营养药(具体方案不详)口服治疗,症状无明显改善。为求进一步诊断与治疗,于 2015 年 3 月 16 日至我院门诊就诊。体格检查:粗测远、近记忆力尚可,瞬时记忆减退,“100-7=93-7=86-7=79”反应略慢,常识判断、时间和空间定向力尚可,余均无异常。实验室检查:血清  $\gamma$ -氨基丁酸受体(GABA<sub>R</sub>)抗体阳性,抗 Hu、Yo、Ri 抗体阴性。影像学检查:头部 MRI 显示双侧内侧颞叶和海马异常信号(图 1),遂以“边缘性脑炎”收入院。患者自发病以来,精神尚可、食欲正常、睡眠增多(12~14 h/d)、大小便正常、体重无明显变化,无发热、头痛等症状,否认口干、眼干等症状。

既往史、个人史及家族史 “癫痫”病史 50 余年,自幼即有发作性恶心、呕吐,继之双眼上翻、缓慢倒地、四肢抽搐、呼之不应,偶伴大小便失禁,持续 2~3 min,每年发作 3~4 次,

也可数年不发作,未予特殊处理。其家族中母、兄、姊、妹均有相似发作史。

入院后体格检查 体温 36.6 °C,呼吸 22 次/min,脉搏 100 次/min,血压 135/85 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。右侧下颌触及大小约 1.50 cm × 1.50 cm 结节,质地较韧,活动度可,无压痛;神志清楚,语言流利,对答切题,理解力、计算力、定向力正常,瞬时记忆下降,简易智能状态检查量表(MMSE)评分 21 分;脑神经检查未见明显异常;四肢肌力和肌张力正常,双侧上肢腱反射对称引出、下肢对称减弱;双侧病理征未引出;四肢“手套-袜套”样针刺觉减退,音叉振动觉、关节位置觉、皮质复合觉正常;双侧指鼻试验、快复轮替动作和跟-膝-胫试验稳准,Romberg 征阴性,行走姿势和步态正常,脑膜刺激征阴性。

诊断与治疗经过 实验室检查:血尿便常规和便潜血、红细胞沉降率(ESR)、临床感染四项、肝肾功能试验均于正常值范围;D-二聚体 1.14 mg/L(0~0.55 mg/L);抗核抗体(ANA)谱(18 项)中 ANA IgG 型滴度为 1:160(<1:40);补体 C3 和 C4,免疫球蛋白 IgG、IgM 和 IgA,以及抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)谱、抗可提取性核抗原(ENA)抗体均呈阴性;血清肿瘤标志物均于正常值范围;胃泌素、胃泌素释放肽前体、促甲状腺激素、甲状腺功能试验、甲状旁腺激素、生长激素、空腹胰岛素、胰岛素原均于正常值范围。腰椎穿刺脑脊液检查蛋白定量 0.46 g/L(0.15~0.45 g/L),细胞学涂片白细胞 200/0.50 ml,淋巴细胞比例 0.80、单核细胞比例 0.20,提示以淋巴细胞反应为主的轻度炎症反应;GABA<sub>R</sub> 抗体强阳性,电压门控性钾离子通道受体(VGKCR)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体,以及抗 Hu、Yo、Ri 抗体均为阴性。辅助检查:24 h 长程视频脑电图监测捕捉到数十次临床发作,表现为失神伴或不伴右手自动症,持续 50~60 s;同步脑电图可见右前颞区起源的尖波节律,提示复杂部分性发作;发作间期脑电图呈现中度异常,提示局灶性癫痫,疑为颞叶

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.017

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(李亦,周祥琴,李宏杰,崔丽英);100730 北京,中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者:崔丽英(Email: pumchcuily@sina.com)

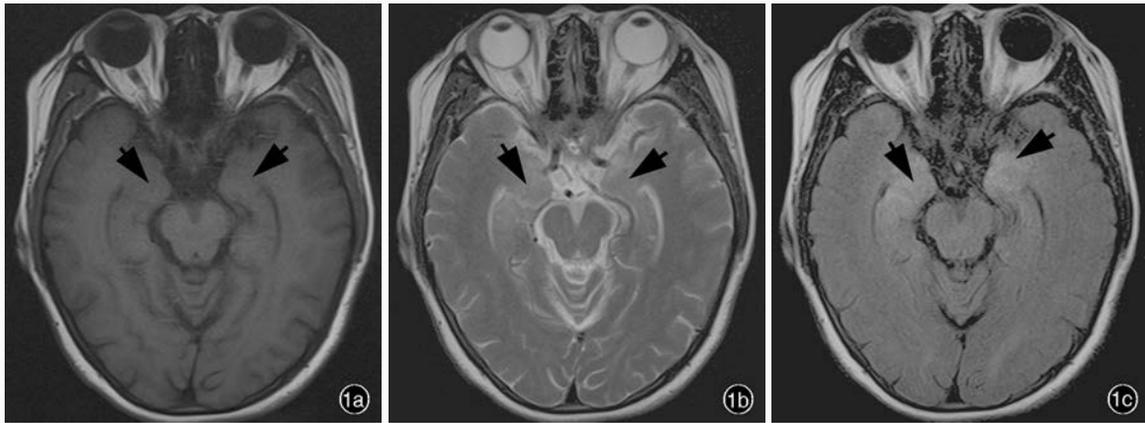


图1 头部MRI检查所见 1a 横断面T<sub>1</sub>WI显示,双侧内侧颞叶和海马略低或等信号(箭头所示) 1b 横断面T<sub>2</sub>WI显示,双侧内侧颞叶和海马略高信号(箭头所示) 1c 横断面FLAIR成像显示,双侧内侧颞叶和海马高信号(箭头所示)

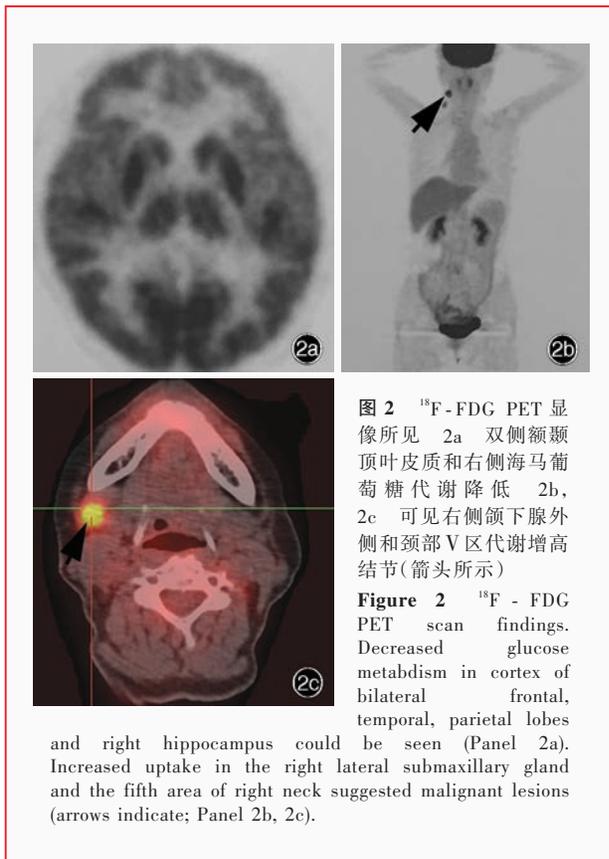
**Figure 1** Cranial MRI findings. Axial T<sub>1</sub>WI showed slightly hypointensity and isointensity signs of bilateral medial temporal lobes and hippocampus (arrows indicate, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>WI showed slightly hyperintensity signs of bilateral medial temporal lobes and hippocampus (arrows indicate, Panel 1b). Axial FLAIR showed hyperintensity signs of bilateral medial temporal lobes and hippocampus (arrows indicate, Panel 1c).

癫痫;发作期脑电图显示异常脑电活动可能起源于右前颞区。肌电图显示四肢周围神经损害,以感觉纤维为主。胸部X线检查心肺膈未见明显异常。腹部B超可见肝右叶钙化灶。子宫、双侧附件、乳腺和腋窝淋巴结B超未见明显异常。甲状腺和颈部淋巴结B超显示,甲状腺呈多发囊实性结节,呈良性倾向;甲状腺右叶实性结节伴钙化。胸、腹、盆腔CT显示,盆腔和双侧腹股沟多发小淋巴结。<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)PET扫描,双侧额颞叶皮质和右侧海马代谢降低,考虑边缘性脑炎;右侧颌下腺外侧、右侧颈部V区可见代谢增高结节,不排除恶性病变;双侧颈部Ⅱ~Ⅲ区淋巴结呈炎症反应(图2)。临床诊断:边缘性脑炎,抗GABAR抗体相关自身免疫性脑炎。遂予维生素B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>和叶酸营养神经治疗,谷维素改善自主神经症状,卡马西平400 mg(2次/d)控制癫痫发作,静脉注射免疫球蛋白(IVIg)0.40 g/(kg·d),连续治疗5 d后患者近记忆力和手足麻木症状略有改善,复查血清GABAR抗体呈阴性。入院第16天于全身麻醉下行右侧颌下淋巴结活检术,术后病理证实右侧颌下淋巴结转移性低分化神经内分泌癌(图3)。免疫组织化学染色,淋巴细胞表达广谱细胞角蛋白(PCK)、突触素(Syn)、甲状腺转录因子-1(TTF-1)、CD56和嗜铬素A(CgA),不表达细胞角蛋白(CK)20、CK7、P40和P63, Ki-67抗原标记指数约为50%。住院约1个月后症状好转后出院(2015年5月12日),出院时记忆力正常,肢体麻木症状消失。

#### 临床讨论

**神经内科主治医师** 患者为中老年女性,慢性发病,进展性病程,病程逾1年。临床表现为手足麻木,多汗(以双手和头部显著),渐进性记忆力减退,尤其是瞬时记忆,癫痫发作前兆症状为腹部不适,恶心、呕吐;既往癫痫病史50余年,且

有类似家族史。双眼上翻、缓慢倒地(是否有一侧头眼偏转不详),偶伴四肢抽搐、大小便失禁、呼之不应(持续5~6分钟),定位于新皮质;记忆力减退、睡眠增多、多汗,定位于边缘系统,并可见与其紧密联系的自主神经系统受累表现;可疑四肢“手套-袜套”样针刺觉减退、双下肢腱反射对称性减弱和手足麻木定位于周围神经。该例患者为中老年女性,慢性病程,发作性症状频率增加、瞬时记忆减退明显、多汗、手足麻木,血清GABAR抗体阳性,MRI显示双侧内侧颞叶和海马长T<sub>1</sub>、长T<sub>2</sub>信号,FLAIR成像高信号,故定性诊断首先考虑抗GABAR抗体相关的边缘性脑炎。GABAR主要存在于海马、下丘脑、小脑,故临床以认知功能障碍、记忆障碍、行为改变、癫痫发作为主要表现。其中50%患者可合并小细胞肺癌,抗Hu抗体阳性的抗GABAR抗体相关的边缘性脑炎患者病情进展迅速,且伴感觉性周围神经病。该例患者血清抗Hu抗体阴性,难以用自身免疫性脑炎解释周围神经受累,需警惕副肿瘤综合征。中枢神经系统感染如单纯疱疹病毒性脑炎也可累及边缘系统,出现癫痫发作,但该例患者发病前无发热、精神症状,病程迁延,辅助检查未见病毒感染的病原学证据,故不支持中枢神经系统感染。结缔组织病如系统性红斑狼疮、白塞病、干燥综合征也可有边缘系统受累症状与体征,但该例患者为中老年女性,非上述疾病好发年龄,慢性病程,临床无免疫系统受累表现,辅助检查也未见有意义的免疫指标异常,故不支持结缔组织病的诊断。该例患者自发病以来,无明显诱因癫痫发作频率显著增加,但发作性症状无明显变化,考虑为边缘性脑炎相关发作性症状增加,但仍需密切关注发作时表现,结合24小时长程视频脑电图观察有无新增发作性症状。在完善24小时长程视频脑电图监测期间,患者有右手自动症表现,可用MRI显示的右侧内侧颞叶和海马异常信号解释,考虑为边缘性脑炎致症状性部分性



癫痫。肌电图显示四肢周围神经损害,但根据目前的文献报道尚未发现 GABAR 抗体作用于周围神经系统的证据,故仅以边缘性脑炎难以解释疾病全貌。回顾体格检查右侧颌下腺结节,且  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 显示右侧颌下腺放射性  $^{18}\text{F}$ -FDG 增高结节,应警惕副肿瘤综合征,需进一步完善病理学检查。

**口腔科医师** 该例患者右侧颌下淋巴结活检术后病理诊断为右侧颌下淋巴结转移性低分化神经内分泌癌。免疫组织化学染色,淋巴细胞 PCK、Syn、TTF-1、CD56 和 CgA 阳性,CK20、CK7、P40 和 P63 阴性,Ki-67 抗原标记指数约为 50%。神经内分泌癌原发灶多见于胃肠道、甲状腺、胰腺、垂体等,边缘性脑炎合并副肿瘤综合征的原发灶以肺部和乳腺常见。详细询问病史,患者并无相关疾病的临床症状,且激素测定、B 超、胸腹盆腔 CT、PET 亦未见转移性低分化神经内分泌癌原发灶。

**肿瘤科医师** 可行生长抑素受体显像和胃镜(食管、胃部、十二指肠)、结肠镜检查。该例患者转移性低分化神经内分泌癌诊断明确,一般状况良好,应进行药物化疗。由于生长抑素受体显像未见明显异常,患者及其家属拒绝行胃肠镜检查,且对于药物化疗态度不积极,要求出院。

**神经科教授** 该例患者脑脊液 GABAR 抗体强阳性,结合血清 GABAR 抗体阳性,抗 GABAR 抗体相关的边缘性脑炎诊断明确。除抗接触蛋白相关蛋白-2(Caspr2)抗体相关的自身免疫性脑炎具有周围神经系统受累表现外,其余自身免疫性脑炎较少累及周围神经。该例患者既往无糖尿病病史,

亦无叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏症状,否认毒物接触史,故不考虑上述原因引起的周围神经病变。右侧颌下淋巴结活检术后病理学诊断为转移性低分化神经内分泌癌,高度提示副肿瘤综合征致“手套-袜套”样周围神经系统受累,应进一步寻找肿瘤原发灶。治疗原则应继续以免疫治疗为主,辅以神经营养治疗,同时积极寻找肿瘤原发灶,若有手术指征,可积极实施手术治疗。

## 讨 论

GABAR 为 G 蛋白耦联受体,属中枢神经系统抑制性突触蛋白,分布于中枢和周围神经系统,主要位于海马、丘脑和小脑。根据 Zuliani 等<sup>[1]</sup>提出的自身免疫性脑炎诊断标准,血清或脑脊液相关抗体阳性、对免疫治疗有效即可明确诊断。抗 GABAR 抗体相关的自身免疫性脑炎临床主要表现为认知功能障碍、记忆力减退、行为改变、癫痫发作;中位发病年龄 60 岁,无性别差异,约 50% 患者合并小细胞肺癌,血清抗 Hu 抗体可呈阴性。抗 Hu 抗体阳性的抗 GABAR 抗体相关的边缘性脑炎患者病情进展迅速,且伴感觉性周围神经病<sup>[2]</sup>。边缘性脑炎较少合并周围神经损害,除特殊类型自身免疫性脑炎,如抗 Caspr2 抗体相关性脑炎可合并周围神经损害<sup>[3]</sup>,但该例患者抗 Caspr2 抗体阴性,神经系统检查四肢“手套-袜套”样针刺觉减退,肌电图呈现以感觉纤维为主的四肢周围神经损害,经免疫治疗后症状消失,结合右侧颌下淋巴结活检术后病理结果,考虑周围神经受累为副肿瘤综合征所致。

神经内分泌癌是源于黏膜上皮细胞和黏膜下腺体上皮细胞的神经内分泌细胞恶性肿瘤,能够合成和分泌儿茶酚胺、5-羟色胺和多肽激素等,在所有恶性肿瘤中的比例不足 1%。神经内分泌癌好发于消化道和肺部,常见发病部位包括胃部(胃类癌)、肺部(小细胞肺癌)、胰腺(胰岛细胞瘤)和甲状腺(甲状腺髓样癌)<sup>[4]</sup>。该例患者临床诊断为抗 GABAR 抗体相关的自身免疫性脑炎合并转移性低分化神经内分泌癌,故首先考虑合并小细胞肺癌,但并无相关临床表现,体格检查亦未见异常,B 超、胸腹盆腔 CT、生长抑素受体显像和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 均未见肿瘤原发灶。生长抑素受体显像对原发灶不明的低分化神经内分泌癌敏感性和特异性均较低,目前推荐  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 联合胸腹盆腔 CT 寻找肿瘤原发灶<sup>[5-6]</sup>。原发灶不明的低分化神经内分泌癌包括小细胞癌和大细胞癌,恶性程度高,病情进展迅速,以铂剂为基础的药物化疗可发挥延缓病情进展的作用,前者 5 和 10 年生存率分别为 5% 和 1%~2%,后者 5 年生存率为 13%~57%。小细胞癌经放射治疗和药物化疗后临床症状短暂性好转,但极易复发,并于 1~2 年内发生全身转移<sup>[7]</sup>。该例患者以四肢麻木、肿胀和近记忆力明显减退发病,多汗、睡眠增多,但大小便无明显异常。既往有癫痫家族史,但此次入院后 24 小时长程视频脑电图监测显示发作性症状为右手自动症等复杂部分性发作,与以往的全面性发作不同,故考虑此新发症状为与自身免疫性脑炎相关的症状性部分性发作,抗癫痫药物控制欠佳,但免疫

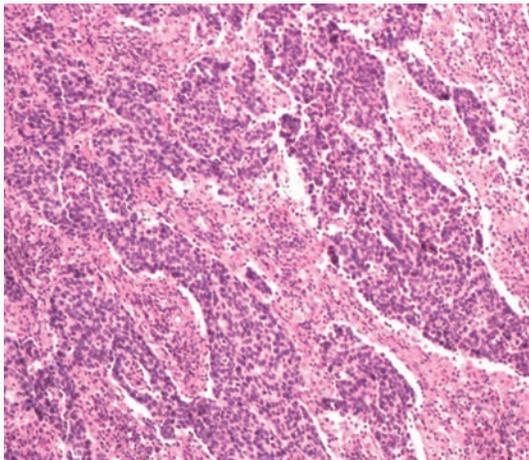


图 3 光学显微镜观察显示,淋巴细胞体积小而均匀,呈巢状分布,胞核深染,细胞异型性明显,正常淋巴结结构破坏 HE 染色  $\times 400$

**Figure 3** Optical microscopy showed small and homogeneous volume of lymphocytes with heavy-stained nuclei and obvious cellular atypia, which distributed like nest. Normal lymph node structure was damaged. HE staining  $\times 400$

治疗效果明显<sup>[1]</sup>;患者静脉注射免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d)后,四肢麻木感有所好转,记忆力略改善;复查血清 GABAR 抗体呈阴性。

综上所述,以记忆力(尤其是近记忆力)减退隐匿发病、MRI 表现为边缘系统异常信号的中老年女性,应考虑自身免疫性脑炎;若合并四肢远端麻木等周围神经病症状与体征者则高度怀疑肿瘤,积极寻找肿瘤原发灶并及时治疗对改善预

后至关重要,遗憾的是,该例患者因经济原因未能完成进一步检查和治疗。抗 GABAR 抗体相关的自身免疫性脑炎合并周围神经病和神经内分泌癌临床罕见,病程中的“癫痫发作”极易误诊误治,值得引起神经科同道的注意。

### 参 考 文 献

- [1] Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:638-645.
- [2] Kim TJ, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JI, Shin YW, Lee KJ, Jung KH, Kim YS, Park KI, Chu K, Lee SK. Clinical manifestations and outcomes of the treatment of patients with GABAB encephalitis. *J Neuroimmunol*, 2014, 270(1/2):45-50.
- [3] Song ZH, Liu L, Wang JW. Clinical study on antibody-associated limbic encephalitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:5-11.[宋兆慧,刘磊,王佳伟.新型边缘性脑炎的临床思考. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:5-11.]
- [4] Zheng GF, Ying HF, Zhou SH. Neuroendocrine cancer in head and neck region. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015, 50:260-264.[郑国峰,应红芳,周水洪.头颈部神经内分泌癌. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50:260-264.]
- [5] Santhanam P, Chandramahanti S, Kroiss A, Yu R, Ruzsiewicz P, Kumar R, Ta'eb D. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42:1144-1155.
- [6] Bergsland EK, Nakamura EK. Neuroendocrine tumors of unknown primary: is the primary site really not known? *JAMA Surg*, 2014, 149:889-890.
- [7] Rossi G, Bisagni A, Cavazza A. High-grade neuroendocrine carcinoma. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20:332-339.

(收稿日期:2015-06-16)

## · 小 词 典 ·

### 中英文对照名词词汇(八)

胰岛素抵抗 insulin resistant(IR)

胰岛素样生长因子 insulin-like growth factor(IGF)

遗忘型轻度认知损害

amnesic mild cognitive impairment(aMCI)

乙型肝炎病毒表面抗原 hepatitis B surface antigen(HbsAg)

乙型肝炎病毒核心抗体 hepatitis B core antibody(HbcAb)

乙型肝炎病毒 e 抗体 hepatitis B e antibody(HbeAb)

异柠檬酸脱氢酶 1 isocitrate dehydrogenase 1(IDH1)

意向治疗 intention to treat(ITT)

诱导型多能干细胞 induced pluripotent stem cells(iPSCs)

语义性痴呆 semantic dementia(SD)

原发性进行性失语 primary progressive aphasia(PPA)

运动神经元病 motor neuron disease(MND)

载脂蛋白 E apolipoprotein E(ApoE)

早老素 1 presenilin-1(PS-1)

早老素 2 presenilin-2(PS-2)

正电子发射断层摄影术 position emission tomography(PET)

脂肪间充质干细胞

adipose tissue-derived stem cells(ADSCs)

致死性家族性失眠症 fatal familial insomnia(FFI)

中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版

Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders in China Third Edition(CCMD-3)

中国知识基础设施工程

China National Knowledge Infrastructure(CNKI)

中位生存期 median survival time(MST)

重型颅脑创伤 severe traumatic brain injury(sTBI)

蛛网膜下隙出血 subarachnoid hemorrhage(SAH)

总胆固醇 total cholesterol(TC)