

四肢麻木 无力 10 个月

张江涛 赵伟 倪俊 朱以诚 常晓燕 崔丽英

【关键词】 副肿瘤性多发性神经病; 神经节,感觉; 病例报告

【Key words】 Paraneoplastic polyneuropathy; Ganglia, sensory; Case reports

Numbness and weakness of limbs for 10 months

ZHANG Jiang-tao¹, ZHAO Wei¹, NI Jun¹, ZHU Yi-cheng¹, CHANG Xiao-yan², CUI Li-ying^{1,3}¹Department of Neurology, ²Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China³Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

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

病历摘要

患者 男性,61岁,主因四肢麻木、无力10个月,于2016年4月28日入院。患者10个月前(2015年7月)无明显诱因出现双下肢间断性瘙痒,可耐受,用力揉搓后缓解,未予特殊处理。自认为“血吸虫病”,自行服用吡喹酮7d(具体剂量不详);10d后出现双手、双足持续性麻木,无加重、缓解相关因素。8个月前(2015年9月)开始出现持续性双下肢乏力,行走稍困难,无其他伴随症状。外院行颈椎、胸椎和腰椎MRI检查均未见明显异常;肌电图检查显示左上肢周围神经源性损害;胸部X线检查显示双肺纹理增粗,左侧肺门阴影增浓。临床诊断为“周围神经病”,予以营养神经、改善微循环及抗焦虑和抑郁治疗2个月(具体方案不详),症状无明显改善,肢体麻木、无力症状仍呈进行性加重,逐渐出现行走不稳、需拄拐,自觉双腿似“木头”,双手精细活动明显减退,不能书写,自行服用中药制剂7个月(具体方案不详),症状仍呈进行性加重。为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊。患者自发病以来,精神、睡眠、饮食尚可,大小便无明显变化,体重减轻约10kg。

既往史、个人史及家族史 患者近3年间断出现视物黑影,未予处理;近1年间断出现咳嗽,痰中带血;饮白酒30余年、100~150g/d,吸烟30余年、20支/d。个人史和家族史无特殊。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.014

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[张江涛、赵伟(现在辽宁省大连市第二人民医院神经内科,邮政编码:116011)、倪俊、朱以诚、崔丽英],病理科(常晓燕);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:pumhcui@sina.com)

入院后体格检查 患者体温36.8℃,呼吸18次/min,心率76次/min,血压130/70mmHg(1mmHg=0.133kPa),体型消瘦,心、肺、腹部检查未见明显异常;神志清楚,语言流利,对答切题,计算力下降;双侧瞳孔不等大,左侧瞳孔直径约5mm、右侧约3.50mm,双侧直接和间接对光反射迟钝;伸舌居中,口角无歪斜,软腭上抬有力;双上肢肌力5级、肌张力均正常,双上肢精细动作差,平举时可见双手细颤;双下肢近端肌力5级、远端5级,肌张力均正常;双腕和双膝以下针刺觉减退、关节位置觉和复合感觉明显减退,尤以右侧显著;双上肢腱反射减退,双下肢膝腱跟腱反射未引出,病理征未引出,双侧指鼻试验和跟-膝-胫试验欠稳准,Romberg征阳性,可见共济失调步态、步基宽、直线行走不能;脑膜刺激征阴性。

辅助检查 实验室检查:血尿便常规、凝血功能试验、肝肾功能试验、甲状腺功能试验、血清脂质、糖化血红蛋白(HbA1c)、叶酸、维生素B₁₂、感染四项均于正常值范围;免疫学检测抗核抗体(ANA)阳性为1:80,内因子抗体、狼疮抗凝物(LA)、抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体、抗心磷脂抗体(ACA)谱、抗可提取性核抗原(ENA)抗体均于正常值范围;血清红细胞沉降率(ESR)5mm/h(0~15mm/h),血清IgA、IgG和IgM均呈阴性;血清肿瘤标志物筛查胃泌素释放肽前体(ProGRP)为332.10ng/L(0~50ng/L),神经元特异性烯醇化酶(NSE)为24.40ng/ml(0~16.30ng/ml),组织多肽特异性抗原(TPS)为117.68U/L(0~80U/L)。腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮、透明,压力130mmH₂O(1mmH₂O=9.81×10⁻³kPa,80~180mmH₂O),常规于正常值范围,蛋白定量510mg/L(150~450mg/L)、葡萄糖和氯化物均于正常水平,墨汁染色、抗酸染色和快速血浆反应素试验(RPR)均阴性。血清和脑脊液免疫荧光染色6项中抗Hu抗体阳性,抗Ri和Yo抗体、抗CV2/CRMP5抗体、抗PNMA2(Ma2/Ta)抗体、抗两性蛋

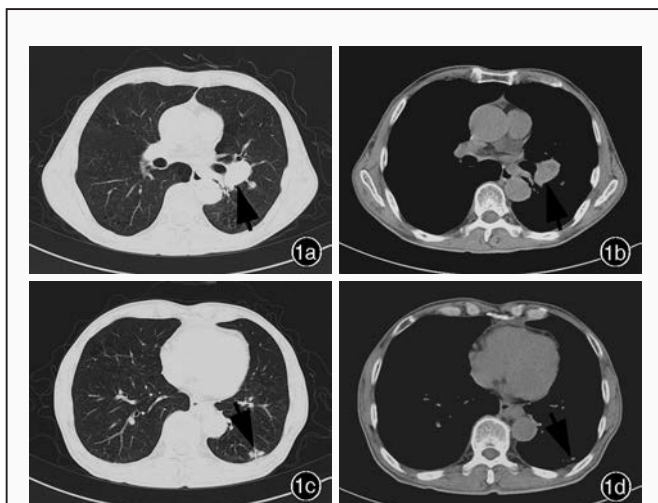


图1 胸部CT增强扫描所见 1a,1b 肺窗和纵隔窗可见左侧肺门团块影,左肺下叶支气管和左下肺静脉受累(箭头所示) 1c,1d 肺窗和纵隔窗可见左肺下叶不规则结节(箭头所示)

Figure 1 Contrast-enhanced lung CT findings Lung window and mediastinum window showed a large mass in the left pulmonary hilum, involving left lower lobe bronchia and pulmonary vein (arrows indicate; Panel 1a, 1b). Lung window and mediastinum window showed an irregular nodule in the left lower lobe (arrows indicate; Panel 1c, 1d).

白(amphiphysin)抗体均阴性。影像学检查:胸部、腹部和盆腔CT增强扫描显示,左侧肺门团块影,左肺下叶支气管和左下肺静脉受累,提示恶性肿瘤可能性大;左肺下叶结节,考虑肿瘤转移(图1);双肺气肿、多发结节,纵隔淋巴结肿大,心包增厚,双侧胸膜增厚,升主动脉增宽;左侧肾上腺增粗伴结节,不排除肿瘤转移;肝内多发囊肿;盆底少量积液。电生理学检查:肌电图呈四肢周围神经源性损害(感觉传入纤维),正中神经、尺神经感觉动作电位(SAPs)下降83%~94%,神经传导速度(NCV)基本正常,下肢未见肯定波形,无法测出感觉动作电位;四肢运动神经传导速度基本正常,F波出现率为100%;四肢交感皮肤反应(SSR)未见异常,重复神经电刺激(RNS)未见异常。

诊断与治疗经过 临床诊断为感觉神经元病。眼科会诊:双眼玻璃体混浊、双侧瞳孔不等大,考虑与原发疾病有关。胸外科和呼吸科会诊:纤维支气管镜检查显示左肺下叶新生物;纤维支气管镜刷片细胞学检查可见肿瘤细胞,提示小细胞肺癌(图2);纤维支气管镜取左肺下叶新生物6块组织行病理学检查,组织学形态可见支气管黏膜下异形细胞浸润(图3),免疫组织化学染色广谱细胞角蛋白(PCK)、CD56、突触素(Syn,图4a)、甲状腺转录因子-1(TTF-1,图4b)阳性,嗜铬素A(CgA)散在阳性,CD3、CD20阴性,Ki-67抗原标记指数约70%(图4c),最终病理诊断为小细胞肺癌。明确诊断后转入呼吸科进行治疗。

临床讨论

神经内科主治医师 患者老年男性,慢性病程,总病程为

10个月,以四肢远端感觉和运动障碍发病,感觉障碍症状相对突出,病情进行性加重无缓解,病程中双侧症状不对称,以右侧显著,体重下降明显,近1年间断性咳嗽且痰中带血。定位诊断:“手套-袜套”样感觉障碍,深感觉障碍突出,呈非传导束性,定位于周围神经,但该例患者肌力、肌张力尚可,肌电图未见运动神经损伤,考虑后根神经节-感觉神经元病变,大纤维受累为主。患者有眼前视物黑影史,双侧瞳孔不等大、对光反射迟钝(呈强直性瞳孔),定位于副交感神经。定性诊断:老年男性,隐匿起病,病情进展迅速,体重减轻,临床以深感觉障碍为主,血清和脑脊液抗Hu抗体阳性,影像学检查提示肺部占位效应,考虑肿瘤转移,病理学诊断为小细胞肺癌。定性诊断首先考虑副肿瘤综合征,感觉神经元病;该例患者存在肺部肿瘤,肺内外多发转移,中枢神经系统未见肿瘤转移证据,临床症状以深感觉障碍突出,肌电图支持诊断。入院时应鉴别营养障碍、免疫介导、感染或中毒等因素。(1)营养障碍:如脊髓亚急性联合变性(SCD),是维生素B₁₂缺乏导致的中枢和周围神经变性,病变累及脊髓后索、侧索和周围神经致深感觉缺失、感觉性共济失调、痉挛性瘫痪和周围神经病变;该例患者深感觉障碍突出,有长期饮酒史,但无锥体束症状,无明显贫血,服用B族维生素症状无明显改善,无偏食,内因子抗体和胃壁细胞抗体均呈阴性,故不支持。(2)免疫介导相关周围神经病:如干燥综合征(SS)、系统性红斑狼疮(SLE)等,可引起中枢和周围神经病变,该例患者免疫系统病变背景(口眼干、关节痛、光过敏和雷诺现象等)不突出,免疫学检查未见异常,故不支持。(3)特殊感染:如梅毒螺旋体感染导致的脊髓痨可以引起脊髓后索病变,该例患者血清和脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体呈现阴性,故不支持。(4)中毒因素:该例患者曾服用吡喹酮,目前尚无吡喹酮引起周围神经病变的相关文献报道,且停药后临床症状仍呈进行性加重,故不支持;同时患者否认其他毒物和化学物品接触史,暂不考虑中毒因素。

神经科教授 患者老年男性,慢性进展性病程,以四肢远端感觉和运动障碍发病,深感觉障碍突出,双侧不对称,以右侧显著,体重下降明显,体格检查存在副交感神经纤维受损的瞳孔改变、以深感觉为主的感觉障碍和轻度下运动神经元损害的运动障碍,共济失调步态。血清和脑脊液抗Hu抗体阳性,肌电图显示感觉纤维受累,影像学 and 病理学提示小细胞肺癌,不排除左肺下叶和左侧肾上腺转移,副肿瘤性感觉神经元病。获得性感觉神经元病的鉴别诊断需考虑副肿瘤性、免疫介导、感染性、医源性、营养障碍和特发性因素。特发性常为慢性迁延病程,且为除外性诊断,目前不予考虑;病史和实验室检查不支持干燥综合征、未分类结缔组织病、自身免疫性肝炎(AIH)或意义不明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)等免疫因素;无人免疫缺陷病毒(HIV)、EB病毒(EBV)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、荨麻疹和人类嗜T淋

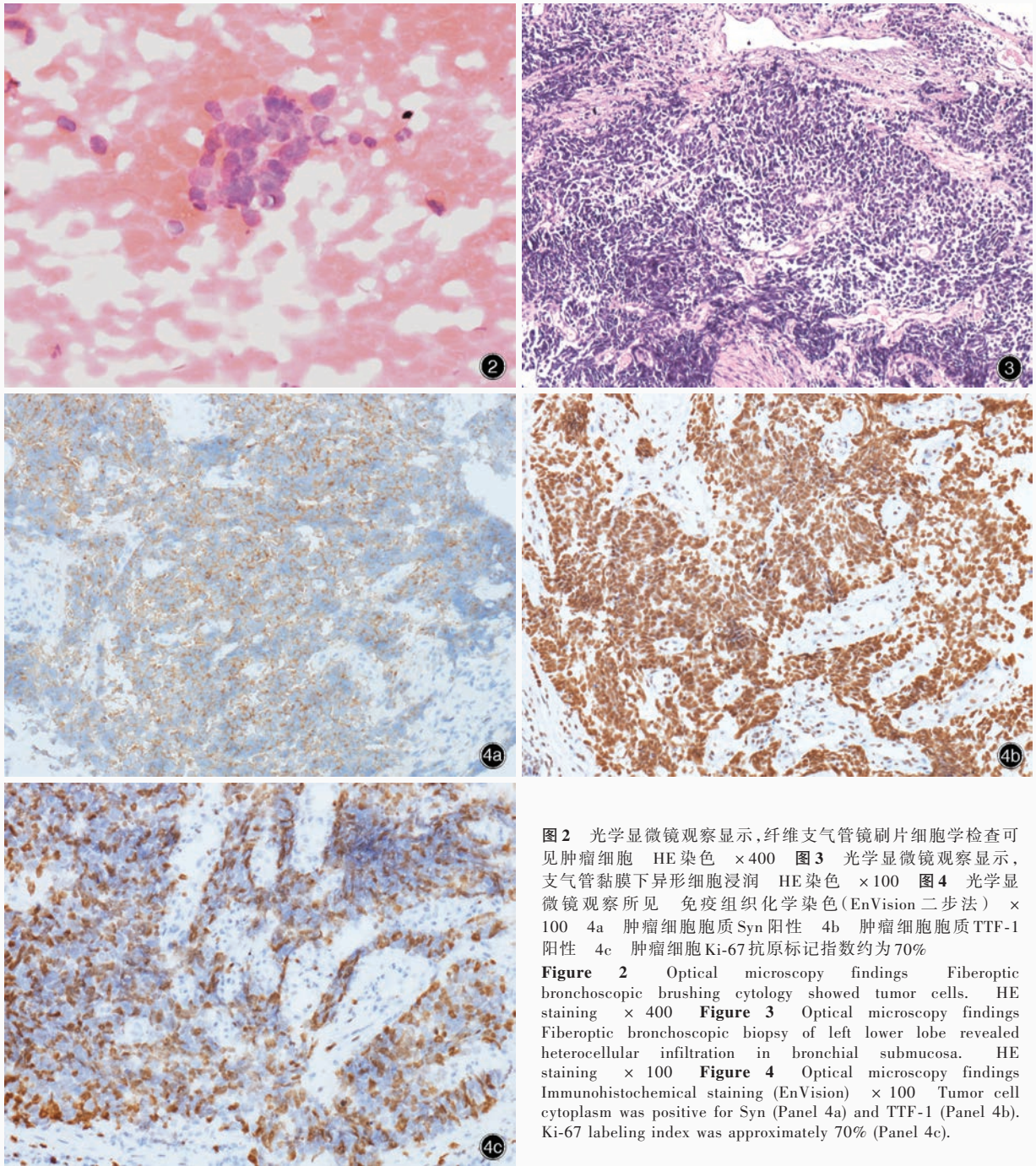


图2 光学显微镜观察显示,纤维支气管镜刷片细胞学检查可见肿瘤细胞 HE染色 ×400 图3 光学显微镜观察显示,支气管黏膜下异形细胞浸润 HE染色 ×100 图4 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×100 4a 肿瘤细胞胞质Syn阳性 4b 肿瘤细胞胞质TTF-1阳性 4c 肿瘤细胞Ki-67抗原标记指数约为70%

Figure 2 Optical microscopy findings Fiberoptic bronchoscopic brushing cytology showed tumor cells. HE staining × 400 Figure 3 Optical microscopy findings Fiberoptic bronchoscopic biopsy of left lower lobe revealed heterocellular infiltration in bronchial submucosa. HE staining × 100 Figure 4 Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) × 100 Tumor cell cytoplasm was positive for Syn (Panel 4a) and TTF-1 (Panel 4b). Ki-67 labeling index was approximately 70% (Panel 4c).

巴细胞逆转录病毒(HTLV)前驱感染史及相关证据;无化疗药物、青霉素类药物应用等医源性因素和铊中毒可能,无吡哆醇中毒或其他维生素缺乏证据,同时存在血清和脑脊液抗Hu抗体阳性以及影像学和病理学提示小细胞肺癌,副肿瘤综合征病因明确。治疗方面,感觉神经元病目前尚缺乏有效治疗手段,部分患者对免疫治疗(如静脉注射免疫球蛋白或激素)有效,家属不同意免疫治疗,转至当地医院呼吸科进一步治疗小细胞肺癌。

讨 论

感觉神经元病(SNN)又称为感觉神经节病(sensory ganglionopathy),是一组由后根神经节(DRG)和三叉神经节感觉神经元原发性导致的周围神经病变^[1-2]。感觉神经元病病因方面具有明显异质性,近半数患者不能明确病因(特发性),其余可分为遗传性和获得性感觉神经元病。获得性病因主要包括副肿瘤性、自身免疫性、感染性、中毒性和医原

表 1 感觉神经元病诊断标准^[16]**Table 1.** Diagnostic criteria for SNN^[16]

Diagnostic criteria
In a patient with a clinically pure SNN, a diagnosis of SNN is considered as possible if score > 6.50 point
Ataxia in the lower or upper limbs at onset or full development (3.10 point)
Asymmetrical distribution of sensory loss at onset or full development (1.70 point)
Sensory loss not restricted to the lower limbs at full development (2.00 point)
At least one SAP absent or 3 SAP < 30% of the lower limit of normal in the upper limbs, not explained by entrapment neuropathy (2.80 point)
Less than 2 nerves with abnormal motor nerve conduction studies in the lower limbs (3.10 point)
A diagnosis of SNN is probable if the patient's score is > 6.50 point and if:
The initial workup does not show biological perturbations or ENMG findings excluding SNN
And the patient has one of the following disorders: onconeural antibodies or a cancer within 5 years, cisplatin treatment, SS
Or MRI shows high signal in the posterior column of the spinal cord
A diagnosis of SNN is definite if dorsal root ganglia degeneration is pathologically demonstrated although dorsal root ganglia biopsy is not recommended

SNN, sensory neuronopathy, 感觉神经元病; SAP, sensory action potential, 感觉动作电位; ENMG, electroneuromyography, 神经肌电图; SS, Sjögren's syndrome, 干燥综合征

性等^[1-5]。关于副肿瘤性感觉神经元病(PSN)的文献报道较早^[6], 1948年 Denny-Brown^[7]首次报告2例支气管肺癌患者的尸检结果, 即后根神经节选择性受累的多发性感觉神经元病; 而副肿瘤性感觉神经元病临床罕见; 近年来, 随着实验室和影像学技术的发展, 其诊断越来越引起临床医师的重视。

感觉性假单极神经元胞体位于三叉神经节, 于椎间孔(即三叉神经压迹)分别发出周围突和中枢突, 负责感觉信息的收集和传导; 自胞体起病后其周围突轴索损伤常从近端向远端进展。从纤维类型区分, 此处包含两类神经元, 大神经元发出髓鞘发达的A型 β 和 δ 纤维, 传递深感觉和精细触觉, 小神经元发出无髓C型纤维, 传递痛温觉。后根神经节毛细血管密集、血供丰富, 血-神经屏障结构疏松, 使其具有抗体或毒素易感性^[1]。

尽管副肿瘤性感觉神经元病的具体发病机制尚不完全明确, 但免疫因素具有重要作用; 关于其发病机制研究主要集中于抗Hu抗体综合征^[8-13]; 在该类由肿瘤远隔效应导致的神经综合征中, 肿瘤细胞表达的神经元抗体或免疫介导的交叉免疫反应作用于神经元, 诱发神经元或轴突损伤; 而包括肿瘤本身及其转移、相关代谢营养障碍等在内的众多其他因素均与发病无直接关联性^[11]。抗Hu抗体与神经元内抗原间的具体作用途径目前尚不清楚, 尸检结果显示, 后根神经节感觉神经元内IgG沉积物和抗Hu抗体阳性, 提示可能是存活神经元摄取抗Hu抗体后在胞内与抗原相结合导致神经元凋亡^[13]。其免疫机制由细胞毒性T细胞介导: 与抗Hu抗体作用的蛋白分子, 如HuD、HuC和HuB仅表达于神经元, 与信使RNA(mRNA)结合; 主要组织相容性复合物I(MHC I)类分子仅在抗Hu抗体阳性的肿瘤细胞中表达; 当神经元和肿瘤细胞表达同类分子时, CD8⁺T细胞可通过识别MHC I类分子迁移至神经元^[12, 14-15], 例如, HuD分子在小细胞肺癌肿瘤

细胞呈高表达, 可能是启动副肿瘤神经系统病变交叉免疫的始动环节^[12]。

感觉神经元病患者多中年起病, 无明显性别差异; 临床表现因受累神经元不同而异^[1-2, 14, 16-17]; 大纤维病变引起本体感觉障碍、感觉性共济失调; 可出现眼震, 可能与眼外肌或前庭系统本体觉传入障碍相关; 严重时可能出现假性手足徐动症。中、小纤维受累则表现为不对称性刺激性症状, 如烧灼样疼痛、感觉过敏等, 有时呈多灶性表现。副肿瘤性感觉神经元病作为感觉神经元病的常见类型, 具有以下特点: 如最常见于抗Hu抗体综合征(对潜在肿瘤诊断的灵敏度为82%、特异度为99%), 部分可合并抗核抗体阳性^[14-15]; 小细胞肺癌是最常伴发的肿瘤, 也见于乳腺癌、卵巢癌、霍奇金淋巴瘤(HL)、膀胱移行细胞癌、前列腺癌、神经内分泌肿瘤、恶性Mullerian肿瘤和肉瘤^[2, 14]; 以感觉性共济失调为主要表现, 可合并小纤维受累的疼痛; 或同时存在运动系统、小脑、脑干和边缘系统症状; 可伴神经-肌肉接头(NMJ)突触前膜病变致Lambert-Eaton肌无力综合征(LEMS)^[18]。自主神经受累可出现强直性瞳孔、体位性低血压、肠麻痹、干燥综合征和性功能障碍^[14]。

近半数患者常规影像学不能发现潜在恶性病变, 此时推荐¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET; 对于高度怀疑副肿瘤性感觉神经元病者, 即使上述检查未见异常, 仍建议3~6个月后复查, 之后每6个月复查一次, 连续4年^[14, 16]; 腰椎穿刺脑脊液检查白细胞计数增加和蛋白定量升高, 有时可见寡克隆区带。电生理学检查可见感觉动作电位降低甚至消失, 而神经传导速度正常或仅轻度下降; 一般不伴运动神经受累^[8, 19]; 部分患者上肢症状重于下肢, 可作为本病的特征性表现^[5]。

获得性感觉神经元病的诊断主要依据2009年Camdessanché等^[16]提出的标准(表1)。在建立该项

表2 副肿瘤综合征诊断标准^[6]Table 2. Diagnostic criteria for PNS^[6]

Diagnostic criteria
Definite PNS
A classical syndrome and cancer that develops within 5 years of the diagnosis of the neurological disorder
A non-classical syndrome that resolves or significantly improves after cancer treatment without concomitant immunotherapy, provided that the syndrome is not susceptible to spontaneous remission
A non-classical syndrome with onconeural antibodies (well characterized or not) and cancer that develops within 5 years of the diagnosis of the neurological disorder
A neurological syndrome (classical or not) with well characterized onconeural antibodies (anti-Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5, Ma2/Ta or amphiphysin), and no cancer
Possible PNS
A classical syndrome, no onconeural antibodies, no cancer but at high risk to have an underlying tumor
A neurological syndrome (classical or not) with partially characterized onconeural antibodies and no cancer
A non-classical syndrome, no onconeural antibodies, and cancer present within 2 years of diagnosis

PNS, paraneoplastic neurological syndrome, 副肿瘤综合征。Classical syndromes included encephalomyelitis, limbic encephalitis (LE), subacute cerebellar degeneration (SCD), opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS), subacute sensory neuropathy (SNN), chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO), Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and dermatomyositis

诊断标准的长期病例对照研究中,研究者同时纳入临床表现、神经电生理学检查和脊椎影像学检查等指标进行评价,具有较高的灵敏度(90.3%)和特异度(85.2%),可操作性较强。既往有研究将运动神经受累作为感觉神经元病的排除性指标^[16],但目前的诊断标准不做要求。感觉神经元病应与感觉神经病相鉴别,后者往往呈对称性,缓慢进展,多为营养障碍或代谢相关,电生理学检查可见长度依赖性改变^[2]。由Graus等^[6]于2004年提出的副肿瘤综合征(PNS)诊断标准目前广泛应用于临床(表2)。

副肿瘤性感觉神经元病临床罕见,尚缺乏随机对照临床试验指导临床治疗;即使未来技术条件成熟,前瞻性大样本随机对照试验仍存在一定困难。以下是根据有限的文献报道和专家共识整理的治疗方案^[8,11-12,20-21]:肿瘤治疗、免疫调节治疗(激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换疗法、环磷酰胺、利妥昔单抗和西罗莫司等)、对症处理^[21]。尽管早期和轻症患者用药后症状有所改善,但具体疗效尚无定论。若患者未发现肿瘤,而抗Hu抗体或抗CV2/CRMP5抗体阳性,应尽早开始大剂量激素冲击治疗和(或)静脉注射免疫球蛋白,之后序贯环磷酰胺治疗。一项纳入200例抗Hu抗体阳性的多发性神经病患者的研究显示,肿瘤治疗可能会使病情稳定或有所改善,但总体预后效果不佳,患者中位生存期<1年,而3年生存率仅为20%;其中,对于>60岁,入组时改良Rankin量表(mRS)评分更高、未予治疗且存在1个及以上神经系统受累部位的患者,预后更差^[11]。

综上所述,本文病例临床表现为以深感觉障碍为主的感觉神经病变,进行性加重,以右侧显著,合并自主神经受累表现,电生理学检查明确感觉神经受累,感觉动作电位明显下降甚至消失;血清和脑脊液抗Hu抗体阳性,影像学提示肺部占位效应和可疑肺内外转移,病理学检查证实为小细胞肺癌。患者存在经典的神经综合征,且伴相关肿瘤和特异性抗

神经元抗体,副肿瘤性感觉神经元病诊断明确。回顾病程,患者神经系统症状出现前曾有咳嗽和痰中带血表现,外院胸部X线提示肺门团块影,若能尽早完善相关检查,可能提前明确诊断、早期治疗。

参 考 文 献

- [1] Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron diseases. *Lancet Neurol*, 2005, 4:349-361.
- [2] Gwathmey KG. Sensory neuropathies. *Muscle Nerve*, 2016, 53:8-19.
- [3] Camdessanche JP, Jousserand G, Franques J, Pouget J, Delmont E, Creange A, Kuntzer T, Maisonobe T, Abba K, Antoine JC; French CIDP Study Group. A clinical pattern-based etiological diagnostic strategy for sensory neuropathies: a French collaborative study. *J Peripher Nerv Syst*, 2012, 17:331-340.
- [4] Martinez AR, Nunes MB, Nucci A, França MC Jr. Sensory neuropathy and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis*, 2012; ID873587.
- [5] Antoine JC, Robert - Varvat F, Maisonobe T, Créange A, Franques J, Mathis S, Delmont E, Kuntzer T, Lefaucheur JP, Pouget J, Viala K, Desnuelle C, Echaniz-Laguna A, Rotolo F, Camdessanché JP; French CIDP Study Group. Testing the validity of a set of diagnostic criteria for sensory neuropathies: a francophone collaborative study. *J Neurol*, 2014, 261:2093-2100.
- [6] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:1135-1140.
- [7] Denny - Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1948, 11:73-87.
- [8] Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, Michel D. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti - Hu antibodies: clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain*, 2002, 125(Pt 1): 166-175.

- [9] Dalmau J, Furneaux HM, Cordon - Cardo C, Posner JB. The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Am J Pathol*, 1992, 141:881-886.
- [10] Dick DJ, Harris JB, Falkous G, Foster JB, Xuereb JH. Neuronal anti-nuclear antibody in paraneoplastic sensory neuronopathy. *J Neurol Sci*, 1988, 85:1-8.
- [11] Graus F, Keime - Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, Escaramis G, Delattre JY. Anti - Hu - associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*, 2001, 124(Pt 6):1138-1148.
- [12] Pignolet BS, Gebauer CM, Liblau RS. Immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-Hu antibodies: a beneficial antitumor immune response going awry. *Oncoimmunology*, 2013, 2:E27384.
- [13] Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood B, Clardy SL, Tsunoda I, Jaskowski TD, Carlson NG. Neuronal uptake of anti-Hu antibody, but not anti-Ri antibody, leads to cell death in brain slice cultures. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:160.
- [14] Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system. *Presse Med*, 2013, 42(6 Pt 2):E235-244.
- [15] Antoine JC. Peripheral neuropathies associated with antibodies directed to intracellular neural antigens. *Rev Neurol (Paris)*, 2014, 170:570-576.
- [16] Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, Vial C, Petiot P, Honnorat J, Antoine JC. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain*, 2009, 132(Pt 7):1723-1733.
- [17] Marquez-Infante C, Murphy SM, Mathew L, Alsanousi A, Lunn MP, Brandner S, Yousry TA, Blake J, Reilly MM. Asymmetric sensory ganglionopathy: a case series. *Muscle Nerve*, 2013, 48: 145-150.
- [18] Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol*, 2007, 6:75-86.
- [19] Hormigo A, Luis ML, Alves M, de Mendonça A. Electrophysiologic evaluation of the paraneoplastic syndrome in early stages. *Muscle Nerve*, 1993, 16:1419-1420.
- [20] Vrethem M, Dahle C, Lindvall B. Subacute neuronopathy in a young man: a possible association with tetracycline treatment. *Neurol Int*, 2011, 3:E16.
- [21] Antoine JC, Camdessanché JP. Treatment options in paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system. *Curr Treat Options Neurol*, 2013, 15:210-223.

(收稿日期:2016-07-05)

Comparison between the 2007 and the 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system (IV)

The 2007 edition

Embryonal tumours

Medulloblastoma

- Desmoplastic/nodular medulloblastoma
- Medulloblastoma with extensive nodularity
- Anaplastic medulloblastoma
- Large cell medulloblastoma

CNS primitive neuroectodermal tumour

- CNS Neuroblastoma
- CNS Ganglioneuroblastoma
- Medulloepithelioma
- Ependymoblastoma

Atypical teratoid/rhabdoid tumour

The 2016 edition

Embryonal tumours

Medulloblastomas, genetically defined

- Medulloblastoma, WNT-activated
- Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutant
- Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-wildtype
- Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH
- Medulloblastoma, group 3 (provisional)*
- Medulloblastoma, group 4 (provisional)*

Medulloblastomas, histologically defined

- Medulloblastoma, classic
- Medulloblastoma, desmoplastic/nodular
- Medulloblastoma with extensive nodularity
- Medulloblastoma, large cell/anaplastic

Medulloblastoma, NOS

- Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered
- Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS (provisional)*
- Medulloepithelioma
- CNS neuroblastoma
- CNS ganglioneuroblastoma
- CNS embryonal tumour, NOS
- Atypical teratoid/rhabdoid tumour
- CNS embryonal tumour with rhabdoid features (provisional)*