

克-雅病合并神经系统副肿瘤综合征一例

仲秀艳 聂尧婷 唐仁芸 李艳 吴远华 蔡静

【关键词】 克-亚综合征； 副肿瘤综合征，神经系统； 病例报告

【Key words】 Creutzfeldt-Jakob syndrome; Paraneoplastic syndromes, nervous system; Case reports

Creutzfeldt-Jakob disease with paraneoplastic neurological syndrome: one case report

ZHONG Xiu-yan¹, NIE Yao-ting², TANG Ren-yun³, LI Yan⁴, WU Yuan-hua¹, CAI Jing¹

¹Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou, China

²Grade 2021, ³Grade 2020, The First Clinical Medical College of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, Guizhou, China

⁴Department of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Sixth Hospital Corporation Limited, Guiyang 550002, Guizhou, China

Corresponding author: CAI Jing (Email: 21328315@qq.com)

This study was supported by Science and Technology Plan Project of Guizhou (No. Guizhou Science and Technology Cooperation Foundation-ZK [2022] General 519), and Natural Science Project of Graduate Education Innovation Plan of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine (No. YCXZR2021008).

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 58 岁。因记忆力减退 15 天余, 于 2021 年 5 月 13 日首次入院。患者入院前 15 天无明显诱因出现记忆力减退, 表现为忘记关车门、服药, 烹饪能力下降, 买菜、打麻将时计算力下降, 伴夜间双下肢及背部肌肉疼痛, 无头痛、恶心、呕吐, 无饮水呛咳, 无视物旋转, 至我院门诊就诊, 门诊以“痴呆”收入院。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食欠佳, 大小便正常, 体重无明显变化。既往有高血压病史 8 年余, 血压最高达 160/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 规律服用硝苯地平 (30 mg/d) 和厄贝沙坦氢氯噻嗪 (150 mg/d), 血压控制在 120/80 mm Hg; 缺血性卒中病史 1 年余, 曾于 2019 年 8 月在我院住院治疗, 头部 MRI 显示左侧放射冠-基底节区急性梗死灶, 服用氯吡格雷 75 mg/d 以及静脉滴注参芎葡萄

糖 200 ml/d、奥拉西坦 4 g/次 (3 次/d) 2 周后症状缓解, 其后规律服用阿司匹林 100 mg/d 和阿托伐他汀 20 mg/晚。

首次入院诊断与治疗经过 体格检查: 体温 36.3 °C, 心率 20 次/min, 呼吸为 74 次/min, 血压为 119/60 mm Hg, 心、肺、腹部检查无明显异常。神经系统检查: 神志清楚, 时间定向力、记忆力、计算力下降, 读写能力差, 部分运动性失语; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 无眼震; 双侧额纹对称, 右侧鼻唇沟变浅, 伸舌居中; 右侧肢体肌力 4 级、左侧 5 级, 四肢肌张力正常; 左侧指鼻试验、误指试验、跟-膝-胫试验欠稳准, 双侧快复轮替动作欠稳准, 右侧肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡骨膜反射、膝腱反射、跟腱反射活跃; 双侧浅感觉减退, 深感觉正常, 左侧 Babinski 征可疑阳性、右侧呈阳性, 颈部柔软, 脑膜刺激征阴性。影像学检查 (5 月 14 日): 胸部 CT 显示右肺上叶结节, 纵隔及右肺门多发淋巴结肿大; 头部 DWI 显示左侧额顶叶及右侧顶叶局部皮质高信号, 左侧放射冠、双侧基底节区、脑桥、左侧丘脑及半卵圆中心多发软化灶伴神经胶质增生, T₂WI 显示脑白质呈稍高信号, 增强扫描未见强化征象 (图 1)。脑电图可见广泛性弥漫性慢波活动, 双侧顶区尖慢复合波, 异常脑电地形图。临

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.04.012

基金项目: 贵州省科技计划项目 (项目编号: 黔科合基础-ZK [2022]—一般 519); 贵州中医药大学研究生教育创新计划自然科学项目 (项目编号: YCXZR2021008)

作者单位: 550001 贵阳, 贵州中医药大学第一附属医院脑病内科 (仲秀艳, 吴远华, 蔡静); 550002 贵阳, 贵州中医药大学第一临床医学院 2021 级 (聂尧婷), 2020 级 (唐仁芸); 550002 贵州省贵阳市第六医院有限公司中医科 (李艳)

通讯作者: 蔡静, Email: 21328315@qq.com

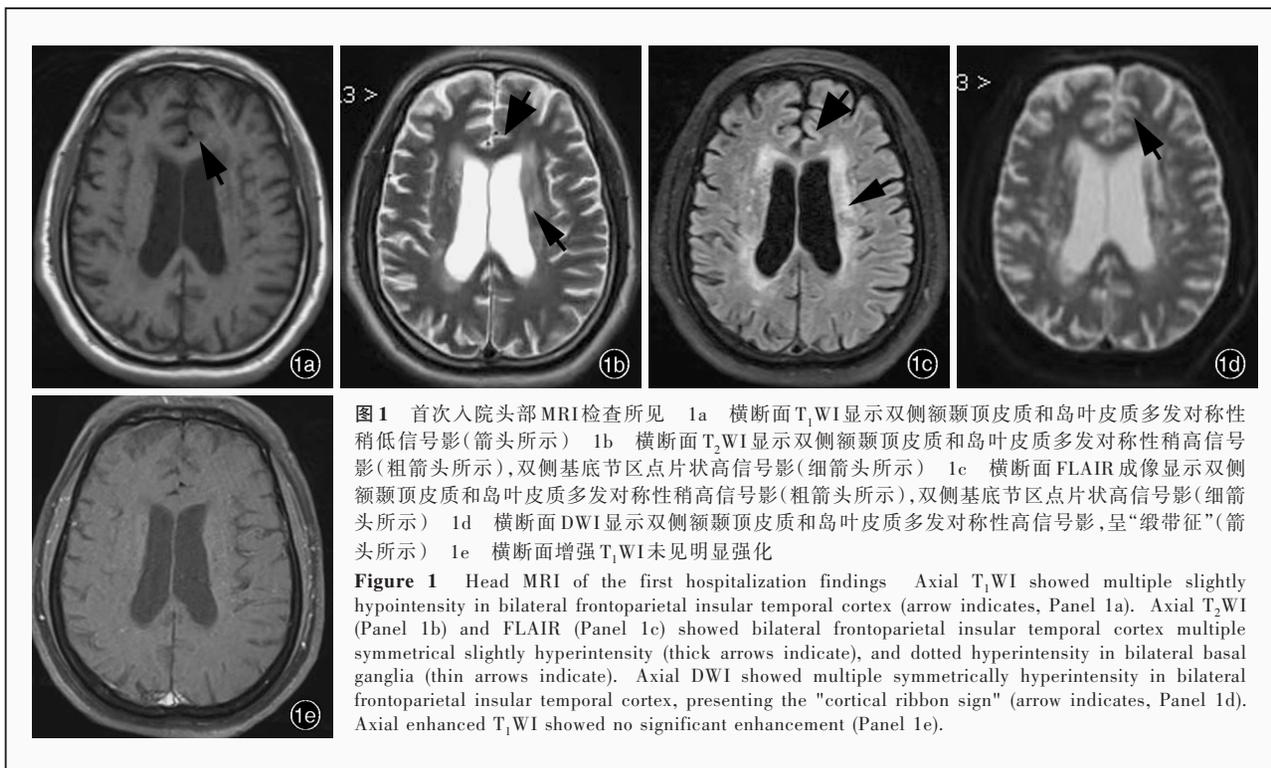


图1 首次入院头部MRI检查所见 1a 横断面T₁WI显示双侧额颞顶皮质和岛叶皮质多发对称性稍低信号影(箭头所示) 1b 横断面T₂WI显示双侧额颞顶皮质和岛叶皮质多发对称性稍高信号影(粗箭头所示),双侧基底节区点片状高信号影(细箭头所示) 1c 横断面FLAIR成像显示双侧额颞顶皮质和岛叶皮质多发对称性稍高信号影(粗箭头所示),双侧基底节区点片状高信号影(细箭头所示) 1d 横断面DWI显示双侧额颞顶皮质和岛叶皮质多发对称性高信号影,呈“缎带征”(箭头所示) 1e 横断面增强T₁WI未见明显强化

Figure 1 Head MRI of the first hospitalization findings Axial T₁WI showed multiple slightly hypointensity in bilateral frontoparietal insular temporal cortex (arrow indicates, Panel 1a). Axial T₂WI (Panel 1b) and FLAIR (Panel 1c) showed bilateral frontoparietal insular temporal cortex multiple symmetrical slightly hyperintensity (thick arrows indicate), and dotted hyperintensity in bilateral basal ganglia (thin arrows indicate). Axial DWI showed multiple symmetrically hyperintensity in bilateral frontoparietal insular temporal cortex, presenting the "cortical ribbon sign" (arrow indicates, Panel 1d). Axial enhanced T₁WI showed no significant enhancement (Panel 1e).

床考虑神经系统副肿瘤综合征,克-雅病(CJD)待查。入院当日为预防缺血性卒中复发,口服阿司匹林 100 mg/d 抗血小板聚集、阿托伐他汀 20 mg/晚调脂,以及静脉滴注三七总皂苷 0.45 g/d 改善脑循环、脑肽节苷脂 6 ml/d 营养脑神经,治疗期间患者记忆力减退进一步加重。入院第 6 天(5 月 19 日)腰椎穿刺脑脊液检查,外观清亮、透明,压力为 160 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O),白细胞计数、蛋白定量、葡萄糖、氯化物、乳酸等均未见异常。采集患者脑脊液 15 ml 和肘静脉血 4 ~ 5 ml,脑脊液副肿瘤综合征抗体呈阴性,14-3-3 蛋白呈阳性,第二代测序技术(NGS)检测病原微生物呈阴性;血清副肿瘤综合征抗体(抗 Yo、Titin 抗体)呈阳性;脑脊液和血清自身免疫性脑炎抗体呈阴性。再次采集患者肘静脉血 5 ml,行全基因组测序(WGS),患者存在 *POLG* 基因(NM_001126131)c.2884G > A 杂合错义突变以及 *WNK4* 基因(NM_032387)c.2177deIT 杂合移码突变。根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)分级,*POLG* 基因 c.2884G > A 杂合错义突变为致病性(PS4 + PM1 + PM2 + PP3),患者临床症状不能以该基因变异导致的线粒体病解释,但与线粒体脑病表型较吻合,暂不排除致病性变异可能;*WNK4* 基因 c.2177deIT 杂合移码突变为疑似致病性(PVS1 + PM2),该基因变异导致假性醛

酮减少症,患者无相关临床表现,予以排除。入院第 10 天(5 月 23 日)认知功能恶化,表现为不识家人,完全不能生活自理,同时出现烦躁不安、幻觉、妄想,间断出现发作性意识障碍伴四肢抽搐。24 小时长程视频脑电图(LT-VEEG)显示背景活动异常,广泛性弥漫性三相波,可见枕区、顶区尖慢复合波,并扩散至邻近脑区。增加卡马西平 0.40 g/d 和奥氮平 10 mg/d 口服抗癫痫。至外院行全身¹⁸F-FDG PET 检查(5 月 25 日)显示,右肺尖占位性病变,大小约 2.20 cm × 1.60 cm,最大标准化摄取值(SUV_{max})为 9.70,代谢增高;右侧肺门、右侧锁骨区、纵隔多发淋巴结肿大(最大者短径约 3 cm, SUV_{max} 为 9.40),代谢增高;直肠上段局部管壁增厚(大小约 1.70 cm × 1.30 cm, SUV_{max} 为 5.40),代谢增高。结合临床表现及辅助检查,诊断为克-雅病;神经系统副肿瘤综合征;肺癌。患者共住院 26 天,出院后至外院行纤维支气管镜检,病理诊断为肺腺癌,未予抗肿瘤治疗,外院住院期间逐渐出现意识模糊至昏迷,昏迷次日(6 月 21 日)再次转入我院。

二次入院诊断与治疗经过 体格检查:体温 36.2 °C、心率为 101 次/min、呼吸为 22 次/min、血压 137/77 mm Hg;持续植物状态,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,对光反应迟钝,四肢肌力检查不配合,肌张力稍高,右侧 Babinski 征阳性。影像学检查:头

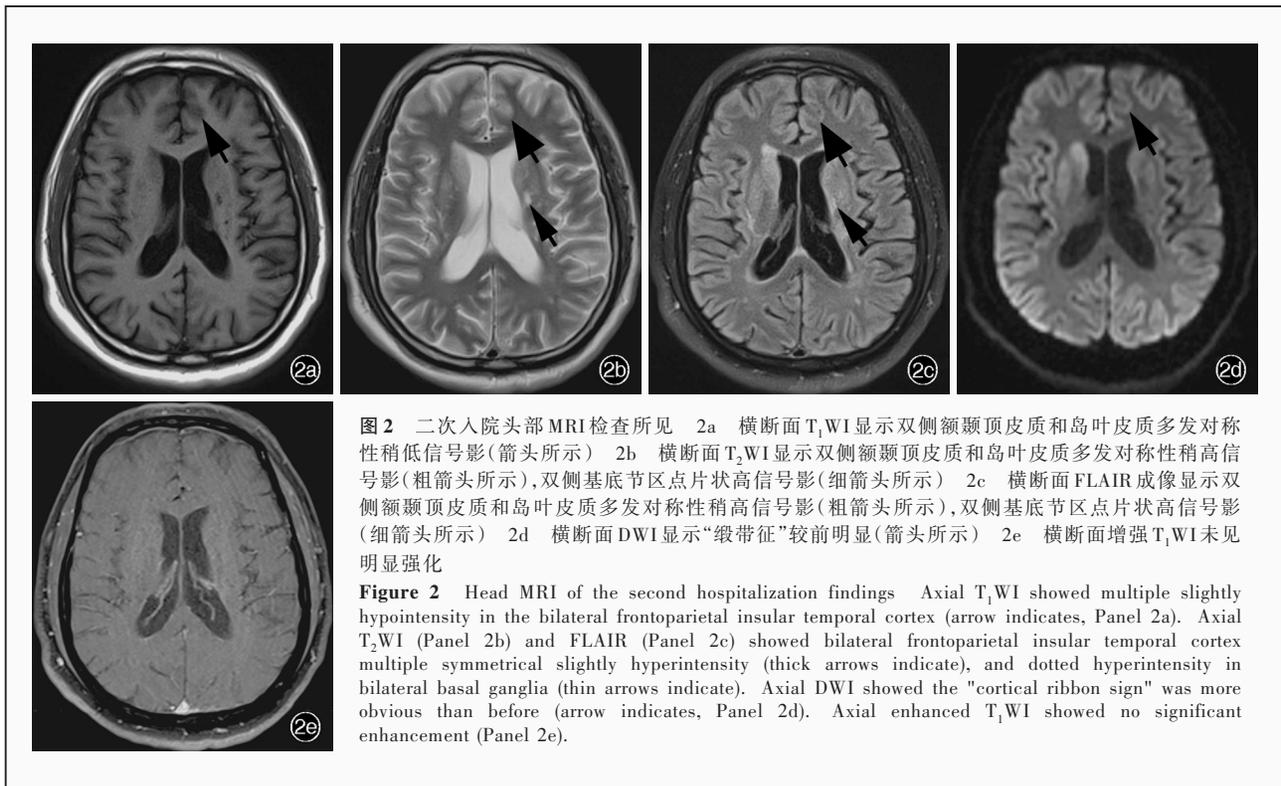


图2 二次入院头部MRI检查所见 2a 横断面T₁WI显示双侧额颞顶皮质和岛叶皮质多发对称性稍低信号影(箭头所示) 2b 横断面T₂WI显示双侧额颞顶皮质和岛叶皮质多发对称性稍高信号影(粗箭头所示),双侧基底节区点片状高信号影(细箭头所示) 2c 横断面FLAIR成像显示双侧额颞顶皮质和岛叶皮质多发对称性稍高信号影(粗箭头所示),双侧基底节区点片状高信号影(细箭头所示) 2d 横断面DWI显示“缎带征”较前明显(箭头所示) 2e 横断面增强T₁WI未见明显强化

Figure 2 Head MRI of the second hospitalization findings Axial T₁WI showed multiple slightly hypointensity in the bilateral frontoparietal insular temporal cortex (arrow indicates, Panel 2a). Axial T₂WI (Panel 2b) and FLAIR (Panel 2c) showed bilateral frontoparietal insular temporal cortex multiple symmetrical slightly hyperintensity (thick arrows indicate), and dotted hyperintensity in bilateral basal ganglia (thin arrows indicate). Axial DWI showed the "cortical ribbon sign" was more obvious than before (arrow indicates, Panel 2d). Axial enhanced T₁WI showed no significant enhancement (Panel 2e).

部MRI(6月23日)显示双侧额颞顶皮质和岛叶皮质、豆状核、壳核、尾状核多发对称性FLAIR成像及DWI高信号;脑白质T₂WI和FLAIR成像高信号;蝶窦及双侧筛窦黏膜增厚呈稍长T₂信号影;双侧中耳乳突小房内多发斑片状稍长T₁、T₂信号影,边界不清;增强扫描未见强化征象(图2)。患者频繁出现四肢抽搐伴牙关紧闭,考虑全面性发作,予左乙拉西坦0.50 g/次(2次/d)口服,癫痫发作时肌肉注射地西洋10 mg/次,同时静脉注射免疫球蛋白(IVIg)0.40 g/(kg·d)连续5天抗免疫炎症反应以及哌拉西林他唑巴坦4.50 g/次(3次/d)静脉滴注抗感染治疗,意识无明显改善,仍呈昏迷状态,家属拒绝放射治疗(抗肿瘤)。住院期间癫痫发作频繁,肺部感染加重,4月余后(10月16日)持续发热,体温波动于38.5~39.3℃,静脉滴注硫酸依替米星100 mg/d和哌拉西林他唑巴坦4.50 g/次(3次/d)抗感染治疗,仍反复发热。实验室检查(10月20日):血气分析显示二氧化碳分压34.40 mm Hg(35~45 mm Hg),乳酸1.90 mmol/L(0.50~1.60 mmol/L),标准碳酸氢根离子22.20 mmol/L(22.50~26.50 mmol/L),氧浓度为5.30 mmol/L(8.40~9.90 mmol/L),二氧化碳浓度19.90 mmol/L(24~32 mmol/L),平均肺泡氧分压142.70 mm Hg(99~101 mm Hg);血常规红细胞计数

为 $3.43 \times 10^{12}/L$ [($3.50 \sim 5.50$) $\times 10^{12}/L$],血红蛋白为89 g/L(130~175 g/L),红细胞压积28.30%(40%~50%),中性粒细胞比例81.70%(40%~75%),血清总蛋白58.23 g/L(65~85 g/L)、白蛋白30.55 g/L(40~55 g/L)、丙氨酸转氨酶(ALT)74.52 U/L(9~50 U/L)、天冬氨酸转氨酶(AST)146.27 U/L(15~40 U/L),碱性磷酸酶(ALP)691.17 U/L(45~125 U/L), γ -谷氨酰转氨酶(GGT)1923.80 U/L(10~60 U/L),乳酸脱氢酶(LDH)1989.40 U/L(120~250 U/L), β 2-微球蛋白(β 2-MG)5.57 mg/L(1~3 mg/L),血清钙2.03 mmol/L(2.11~2.52 mmol/L),血清铁4.86 μ mol/L(10.60~36.70 μ mol/L)。抗感染治疗方案升级为亚胺培南西司他丁1 g/次(3次/d)静脉滴注,体温无明显下降,于2021年10月24日死亡。

讨 论

克-雅病是朊病毒感染引起的传染性海绵状脑病,属于神经系统变性疾病^[1-2],年发病率为(1.0~1.5)/100万^[3],其中85%~90%为散发性克-雅病(sCJD),高峰发病年龄55~75岁,预后较差,平均生存期6~12个月,多数患者于1年内死亡^[4-6]。散发性克-雅病临床主要表现为快速进展性痴呆(RPD)、睡眠障碍、人格改变、共济失调、失语症、视觉障碍、

虚弱和肌阵挛^[1], 约有 84% 的患者疾病早期以痴呆和共济失调为最常见表现^[7]。诊断主要依据快速进展性痴呆表现, 以及 DWI 序列显示的大脑皮质“缎带征”、脑电图周期性三相波、脑脊液 14-3-3 蛋白阳性^[4]。脑组织活检是散发性克-雅病的诊断“金标准”, 但因其可能导致医源性播散且家属不配合等原因, 本文患者未行该项检查, 但临床表现及辅助检查结果均支持克-雅病的诊断。

克-雅病可由遗传因素、医源性感染或进食被朊病毒污染的牛肉引起, 散发性克-雅病的传播途径和致病机制尚不明确, 有研究发现, *PRNP* 基因变异或翻译错误、外源性朊病毒感染均可使朊蛋白 (PrP) 在神经细胞表面表达, 进而在脑组织沉积形成斑块, 导致神经细胞死亡和星形胶质细胞增生, 引起海绵状脑病^[7]。本文患者否认生食牛肉或病牛接触史, 无眼部、颅脑手术史, 否认家族遗传史, 故考虑为散发性克-雅病。散发性克-雅病早期症状与自身免疫性脑炎、阿尔茨海默病、线粒体脑病、代谢性脑病等快速进展性痴呆的临床表现存在重叠, 临床诊断与鉴别诊断困难, 误诊率较高^[8-9]。脑脊液 14-3-3 蛋白阳性诊断散发性克-雅病的灵敏度为 82%, 特异度为 63%^[10]。MRI 亦有较高的敏感性和特异性, 头部 DWI 显示大脑皮质“缎带征”是克-雅病的特征性影像学征象。“缎带征”又称“花边征”、“飘带征”, 指 T₂WI、FLAIR 及 DWI 上皮质下灰白质交界区曲线样分布的对称性或不对称性高信号影, 尤以 DWI 显著, 其诊断灵敏度为 92%~96%、特异度为 93%~94%^[11]。脑电活动在整个疾病过程中呈动态变化, 早期脑电图常见非特异性慢活动以及额区间歇性节律性 δ 活动, 随后出现典型 1~2 Hz 的周期性尖波、双相或三相尖锐复合波; 晚期常见特异性较高的周期性尖慢复合波^[12-13]。本文患者呈亚急性发病, 以快速进展性痴呆为主要表现, 可排除阿尔茨海默病; 虽然既往有缺血性卒中病史, 但长期规律服药, 头部 MRI 未见新发梗死灶, 可排除血管性痴呆; 病毒性脑炎和自身免疫性脑炎均可表现为快速进展性痴呆, 但脑脊液 NGS 呈阴性, 血清和脑脊液自身免疫性脑炎抗体亦呈阴性, 可予以排除。

目前克-雅病尚无特异性治疗方法, 临床以对症治疗为主。伴发癫痫发作时, 予以抗癫痫发作药物 (ASM), 如全面性发作予左乙拉西坦; 部分性发作予卡马西平; 小剂量氯硝西泮可缓解肌阵挛, 但应用时应注意呼吸抑制^[14]。本文患者病程中伴癫痫发

作, 予以左乙拉西坦、卡马西平和地西洋抗癫痫治疗。伴幻觉、人格改变、抑郁时, 予以氟哌啶醇、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林等抗精神病药物, 但应注意心动过速或过缓、体位性低血压、便秘、尿潴留、癫痫发作等不良反应的发生^[14]。本文患者临床主要表现为快速进展性痴呆, 伴哭闹、行为幼稚等精神症状, 但因症状较轻, 未应用抗精神病药物。

神经系统副肿瘤综合征系一组肿瘤相关免疫介导的异质性神经系统疾病, 患病率约为 4/10 万, 是各种恶性肿瘤罕见并发症, 病死率较高。临床表现多样, 可不同程度损伤中枢神经系统、周围神经系统和自主神经系统, 表现为边缘叶脑炎、脑脊髓炎、快速进展性小脑综合征、眼睑-肌阵挛综合征、感觉神经病等。2021 年, 《神经系统副肿瘤综合征诊断标准》给出的定义为: (1) 可以累及神经系统任何部位, 临床表现通常较为刻板。(2) 发病与肿瘤相关。(3) 存在免疫介导的发病机制^[15-16]。特定神经元抗体阳性可支持诊断, 如抗 Hu 抗体阳性患者肿瘤发生率 > 85%, 表现为边缘叶脑炎、脑脊髓炎; 抗 Ri 抗体阳性患者肿瘤发生率 > 70%, 表现为脑干/小脑综合征, 多见于女性乳腺癌、男性肺癌患者。本文患者以快速进展性痴呆为主要临床表现, 抗 Yo 和 Titin 抗体阳性, 病理诊断为肺腺癌, 最终明确诊断为神经系统副肿瘤综合征。由于本文患者既往无慢性咳嗽病史、无明显体重下降, 无家族肿瘤病史, 难以从认知功能障碍联系到肺癌。约 65% 神经系统副肿瘤综合征患者首次就诊时以神经系统症状为主诉, 且早发于原发性肿瘤相关症状, 临床极易误诊^[17-18]。中枢神经系统淋巴瘤也可表现为进展性痴呆, 亚急性或慢性病程, 影像学可见肿瘤以血管间隙为中心向外浸润生长, 侵入邻近脑实质甚至血管壁, 破坏血脑屏障, 增强扫描呈均匀显著强化, 典型患者可出现“缺口征”^[19], 与本文患者不符, 可排除诊断。癌性脑膜炎患者影像学检查可见广泛性脑膜强化, 亦与本文患者不符。神经系统副肿瘤综合征的治疗应基于原发肿瘤, 一方面可针对原发肿瘤予以手术切除或放化疗等; 另一方面可进行免疫治疗, 包括静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、糖皮质激素、免疫抑制治疗^[20]。但遗憾的是, 治疗效果并不确切, 如免疫治疗对部分抗 Hu 抗体介导的边缘叶脑炎有效, 但对抗 Hu 抗体介导的脑脊髓炎、亚急性自主神经病无效^[16]。笔者分别以“克-雅病”、“神经系统副肿瘤综合征”、“Creutzfeldt-Jakob disease”、

“paraneoplastic neurological syndrome”等中英文词汇作为检索词,检索美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed)、Web of Science 核心数据库、荷兰医学文摘(EMBASE)和中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)等国内外数据库,检索时间为 2005-2023 年,未检索到克-雅病和神经系统副肿瘤综合征共病的相关文献报道,提示克-雅病合并神经系统副肿瘤综合征临床鲜见。

综上所述,克-雅病发病机制复杂且尚无有效治疗方法,仅可行对症治疗,早期识别、及时针对性治疗对改善患者生活质量具有重要意义。副肿瘤综合征患者通常以神经系统症状为主要表现,肿瘤具有隐匿性,诊断与治疗具有一定挑战性,早期抗肿瘤治疗和免疫治疗可稳定或改善神经系统症状。本文报道 1 例克-雅病合并神经系统副肿瘤综合征患者,总结其临床特征、诊断与治疗过程,提示临床医师对于以记忆力减退为主要表现的患者应完善各项辅助检查,以免造成误诊、漏诊。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Fadili H, Tazi R, El Oury H, El Aidaoui K, Hazim A. Report of a case of Creutzfeldt - Jakob disease with an unusual quick evolution[J]. *Cureus*, 2022, 14:e22982.
- [2] Bakal JA, Charlton CL, Hlavay B, Jansen GH, Svenson LW, Power C. Progressive multifocal leukoencephalopathy and Creutzfeldt - Jakob disease: population - wide incidences, comorbidities, costs of care, and outcomes [J]. *J Neurovirol*, 2021, 27:476-481.
- [3] Bittar J, Joshi P, Genova J, Yeboah K, Kafaie J. Creutzfeldt - Jakob disease presenting as posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. *Cureus*, 2020, 12:e7211.
- [4] Yang J, Kuang H, Wang Q, Liu J, Chen X, Shang H. Analysis of Chinese patients with sporadic Creutzfeldt - Jakob disease[J]. *Prion*, 2020, 14:137-142.
- [5] Bizzi A, Peoc'h K. Amended diagnostic protocol increases the early diagnosis of sporadic Creutzfeldt - Jakob disease [J]. *Neurology*, 2018, 91:155-156.
- [6] Salehi P, Clark M, Pinzon J, Patil A. Sporadic Creutzfeldt - Jakob disease[J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 52:267.e1-e3.
- [7] Katsikaki G, Dagklis IE, Angelopoulos P, Ntanos D, Prevezianou A, Bostantjopoulou S. Atypical and early symptoms of sporadic Creutzfeldt - Jakob disease: case series and review of the literature[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131:927-938.
- [8] Baiardi S, Redaelli V, Ripellino P, Rossi M, Franceschini A, Moggio M, Sola P, Ladogana A, Fociani P, Magherini A, Capellari S, Giese A, Caughey B, Caroppo P, Parchi P. Prion-related peripheral neuropathy in sporadic Creutzfeldt - Jakob disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90:424-427.
- [9] Lahiri D, Pattnaik S, Bhat A, Dubey S, Biswas A, Roy BK. Young-onset sporadic Creutzfeldt - Jakob disease with atypical phenotypic features: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13:163.
- [10] Geschwind MD. Prion diseases[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2015, 21(6 Neuroinfectious Disease):1612-1638.
- [11] Appel S, Cohen OS, Chapman J, Gilat S, Rosenmann H, Nitsan Z, Kahan E, Blatt I. The association of quantitative EEG and MRI in Creutzfeldt - Jakob disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 140:366-371.
- [12] Appel S, Cohen OS, Chapman J, Gilat S, Rosenmann H, Nitsan Z, Kahana E, Blatt I. Spatial distribution of abnormal EEG activity in Creutzfeldt - Jakob disease [J]. *Neurophysiol Clin*, 2021, 51:219-224.
- [13] Kharel H, Adhikari P, Pokhrel NB, Kharel Z, Nepal G. The first reported case of Creutzfeldt - Jakob disease from Nepal[J]. *Clin Case Rep*, 2019, 8:198-202.
- [14] Bucelli RC, Ances BM. Diagnosis and evaluation of a patient with rapidly progressive dementia[J]. *Mo Med*, 2013, 110:422-428.
- [15] Lu AJ, Hu HQ. Update and changes in diagnostic criteria for paraneoplastic syndrome of the nervous system [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2022, 29:501-505.[路爱军, 胡怀强. 神经系统副肿瘤综合征诊断标准的更新与变化[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29:501-505.]
- [16] Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, Giometto B, Irani SR, Joubert B, Leypoldt F, McKeon A, Prüss H, Psimaras D, Thomas L, Titulaer MJ, Vedeler CA, Verschuuren JJ, Dalmau J, Honnorat J. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes [J]. *Neuro Immunol Neuroinflamm*, 2021, 8:e1014.
- [17] Blaes F. Pathogenesis, diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Expert Rev Neurother*, 2021, 21:675-686.
- [18] Flanagan EP. Paraneoplastic disorders of the nervous system [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26:1602-1628.
- [19] Cheng G, Zhang J. Imaging features (CT, MRI, MRS, and PET/CT) of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40:535-542.
- [20] Zoccarato M, Gastaldi M, Zuliani L, Biagioli T, Brogi M, Bernardi G, Corsini E, Bazzigaluppi E, Fazio R, Giannotta C, Nobile-Orazio E, Costa G, Iorio R, Evoli A, Mariotto S, Ferrari S, Galloni E, De Riva V, Zardini E, Franciotta D, Giometto B. Diagnostics of paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(Suppl 2):237-242.

(收稿日期:2023-02-23)

(本文编辑:柏钰)