

· 短篇论著 ·

神经系统副肿瘤综合征合并甲状腺功能减退性神经病变1例报道及文献复习

贾 潇 林小千*

江苏省徐州医科大学附属医院神经内科 (江苏 徐州 221002)

【摘要】目的 探讨神经系统副肿瘤综合征合并甲状腺功能减退性神经病变的临床表现及诊治特点。方法 回顾性分析神经系统副肿瘤综合征合并甲状腺功能减退性神经病变患者的临床资料,并结合文献进行分析。结果 该患者抗Amphiphysin抗体阳性,合并肺癌、甲状腺功能减退、睡眠呼吸暂停综合征等,治疗上予以免疫球蛋白冲击治疗,补充甲状腺素等治疗,患者症状有改善。结论 甲状腺功能减退性神经病变、副肿瘤综合征均属罕见病,预后不佳,对合并神经系统的甲状腺功能减退患者可行相关副肿瘤抗体检测,行甲状腺素替代治疗及免疫球蛋白冲击治疗可改善患者预后。

【关键词】甲状腺功能减退性神经病变; 神经系统副肿瘤综合征; 抗amphiphysin抗体

【中图分类号】R581.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.05

Paraneoplastic Neurological Syndrome with Hypothyroid Neuropathy in 1 Cases Report and Literature Review

JIA Xiao, LIN Xiao-qian*

Department of Neurology, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Abstract: *Objective* To investigate the clinical manifestations and characteristics of diagnosis and treatment of paraneoplastic neurological syndrome with hypothyroid neuropathy. *Methods* 1 cases were retrospectively analyzed for paraneoplastic neurological syndrome with hypothyroid neuropathy in patients with clinical data, combined with literature analysis. *Results* The patients were positive for anti-amphiphysin antibody, with lung cancer, hypothyroidism, sleep apnea syndrome. In terms of treatment, the patient was treated with immunoglobulin pulse therapy, and thyroxine supplementation. Patients symptoms were alleviated. *Conclusion* Hypothyroid neuropathy and paraneoplastic syndrome are rare diseases with poor prognosis. It is feasible to detect the related paraneoplastic antibodies in hypothyroid patients with nervous system. Thyroid hormone replacement therapy and immunoglobulin pulse therapy can improve the prognosis of patients.

Keywords: Hypothyroid Neuropathy; Paraneoplastic Neurological Syndrome; Anti-Amphiphysin Antibodies

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndromes, PNS)系肿瘤造成神经系统远隔损害的综合征,中枢及外周神经均可累及^[1]。可在脑脊液、血液中发现抗神经元的抗体^[2]。抗胞浆内抗原抗体起重要作用,包含抗Yo、Hu、Amphiphysin和PNMA2等抗体。其人群发病率低,年发病率为(1.6-8.9)/100万^[3]。甲状腺功能减退症为甲状腺激素减少或组织对其抵抗而导致的机体低代谢的一类综合征^[4],简称甲减。其起病隐匿,可累及多个系统,涉及神经系统,出现甲减性神经病变,临床表现缺乏特异性,容易被误诊^[5]。PNS合并甲状腺功能减退性神经病变国内外尚未有报道,现结合文献,回顾性分析1例。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者男性,年龄51岁,发病至就诊时间为1年。患者符合PNS诊断标准(见表1)及甲状腺功能减退性神经病变诊断标准。

1.2 研究方法 回顾性分析患者的既往史、家族史、发病过程、神经系统体征、神经元抗原谱抗体、甲状腺功能、男性肿瘤全套、HCY、FOL、Vit B12、抗核抗体、血尿粪常规、自身免疫系列、免疫系列(3)、病毒全套、血生化、凝血功能、头颅MR、全腹部CT、甲状腺彩超、胸部CT、PET-CT等相关辅助检查,治疗及预后。

2 结果

2.1 既往史、家族史 患者既往体健,其父有高血压史。

2.2 病史 入院1年前患者开始出现言语含糊,右侧肢体乏力,行走不稳,伴耳鸣、耳聋,左耳为著,嗜睡,反应迟钝,伴有视物模糊,门诊拟“脑血管病”收入院。病程中,患者偶有胸闷憋喘,无咳嗽咳痰,大小便自控。

2.3 入院时阳性体征 嗜睡,言语含糊,记忆力减退,双眼视力下降,双耳听力下降,双侧咽反射减弱,右侧肢体肌力4⁺级。

2.4 辅助检查

2.4.1 实验室检查 神经元抗原谱抗体 抗amphiphysin抗体 强阳

表1 2021年国际副肿瘤综合征专家组制定的PNS临床评分标准(PNS-Care评分)

| 临床水平 | 分值 |
|------------------------------|-----|
| 高风险类型 | 3 |
| 中风险类型 | 2 |
| 流行病学定义的表型与肿瘤无关 | 0 |
| 实验室水平 | 分值 |
| 高风险抗体(>70%合并肿瘤) | 3 |
| 中风险抗体(30%-70%合并肿瘤) | 2 |
| 低风险抗体(<30%合并肿瘤或阴性) | 0 |
| 肿瘤 | 分值 |
| 发现与表型和抗体(若存在)一致,或不一致但已证实抗原表达 | 4 |
| 未发现(或不一致)但随访<2年 | 1 |
| 未发现且随访>2年 | 0 |
| 诊断级别 | 分值 |
| 确诊的 | ≥8 |
| 很可能的 | 6-7 |
| 可能的 | 4-5 |
| 非PNS | ≤3 |

性,甲状腺功能 游离三碘甲状腺原氨酸0.94pmol/L、游离甲状腺素1.17pmol/L、超敏甲状腺素97.44mIU/L、促甲状腺激素受体抗体>30IU/L、反三碘甲状腺原氨酸<0.05ng/mL,男性肿瘤全套 甲胎蛋白9.81ng/mL,糖类抗原[CA72-4]57.78U/mL,同型半胱氨酸21.82umol/L,血常规 红细胞计数 $3.41 \times 10^{12}/L$,血红蛋白108g/L,红细胞比容33.7%(40-50)、血生化示总胆固醇8.48mmol/L,低密度脂蛋白6.26mmol/L,自身免疫系列:ANA(IIF法)阳性,抗核抗体27.78(units),免疫系列(3):免疫球蛋白K轻链14.400(g/L),免疫球蛋白L轻链6.460(g/L),余未见异常。

2.4.2 影像学检查 头颅MR:多发腔隙性脑梗塞。头颈CTA:颅内、颈部动脉粥样硬化性改变;基底动脉局部管腔膨隆;左侧

【第一作者】贾 潇,女,主治医师,主要研究方向:神经遗传与变性疾病。E-mail: 895750187@qq.com

【通讯作者】林小千,女,主治医师,主要研究方向:脑血管病。E-mail: linxiaoqian924@163.com

锁骨下动脉起始处重度狭窄。冠脉CTA示右冠近端局限性次全闭塞,左冠前降支近段重度狭窄。全腹部CT示食管下段-贲门区稍厚。甲状腺彩超示甲状腺弥漫性病变。胸部CT示左肺上叶肿瘤性病变可能性大,两肺少量条索,右肺中叶局灶性炎性灶。PET-CT示左上肺Ca伴骨转移、左肺门淋巴结转移可能大。两肺条索影,左肺上叶点状钙化(见图1A-图1B)。

2.5 诊断与合并症 患者诊断为甲状腺功能减退性神经病变、神经系统副肿瘤综合征、肺癌、腔隙性脑梗死、冠心病、左锁骨下动脉重度狭窄、肺气肿、睡眠呼吸暂停综合征、贫血、高脂血症。

2.6 治疗与转归 完善相关检查后予以请内分泌科会诊建议予以左旋甲状腺片替代治疗,25ug 3天,50ug 3天,之后改为75ug服

药1月后复查甲状腺功能。请介入科会诊左侧锁骨下动脉重度狭窄建议药物保守治疗。请内科会诊冠状动脉粥样硬化性心脏病建议可行冠脉支架植入术。请风湿免疫科建议完善干燥综合征套餐等检查,患者暂拒绝。请肿瘤科会诊建议转科治疗。综合相关科室会诊意见,治疗上予以抗血小板聚集、降血脂、纠正贫血、补充左甲状腺素等治疗,患者嗜睡、构音障碍、视物模糊、听力下降、睡眠呼吸暂停等症状好转,右侧肢体无力症状仍无改善,后予以丙种球蛋白冲击治疗,右侧肢体乏力及行走不稳症状较入院时渐好转,后患者要求转入心内科行支架植入,患者于心内科治疗后出院求治于市肿瘤医院,行CT引导下经皮穿刺活检,穿刺活检标本示小细胞肺癌,后行规律化疗,于发病26个月内死亡。

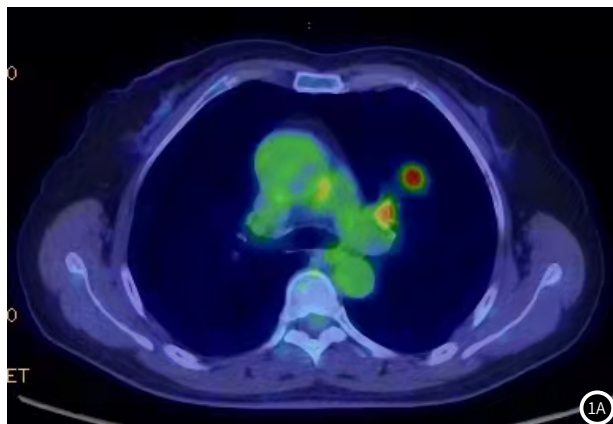


图1A-图1B 患者胸部PET-CT和胸部CT; 图1A PET-CT示左上肺Ca伴左肺门淋巴结转移可能。图1B 胸部CT示左肺上叶肿瘤性病变可能。

3 讨论

PNS恶性肿瘤所致的远隔神经系统病变的综合征,其诊断标准在2004年被首先制订^[6]。2021年PNS临床评分系统(PNS-Care评分)被国际副肿瘤综合征专家组制定,修订了诊断标准^[7]。其发病机制可能与癌肿与神经组织有共同表位相关,癌肿为始动抗原,机体产生特异性抗体,进而破坏神经肌肉组织^[8]。amphiphysin属于胞内突触前膜抗原,参与囊泡胞外分泌神经递质后的再摄取。抗体的结合使突触囊泡内吞作用减弱^[9]。其分布广泛,可致机体产生多种神经系统症状^[10]。如肌肉痉挛、僵硬等^[11]。其特异性相关肿瘤多为肺癌,也可见于乳腺癌,特征性表现是僵人综合征,但脑脊髓炎、感觉运动神经病等也较常见。本例患者拟脑血管病收治入院,完善头MR示多发腔隙性脑梗塞,无法解释患者临床症状,胸部CT示左肺上叶肿瘤性病变可能性大,神经元抗原谱抗体抗amphiphysin抗体强阳性,PNS-Care评分为9分,患者诊断为PNS。PNS治疗方案为尽快明确有无肿瘤,如有可行针对性治疗。如未发现,应长期随访,3月至半年再次行肿瘤筛查,后每半年筛查1次直至满4年。应同时免疫治疗,包括血浆置换、免疫球蛋白和激素等一线治疗,免疫抑制剂作为二线治疗^[12]。患者于住院期间选择丙种球蛋白冲击治疗,右侧肢体乏力及行走不稳症状有所好转,后患者行规律化疗,于发病26个月内死亡。PNS临床症状缺乏特异性,且预后多较差,对于无法明确定位,且不符合影像表现的神经系统症状,应早期筛查肿瘤、免疫相关疾病,常规行副肿瘤综合征特异性抗体检测,有利于尽早确诊,行特异性治疗,改善预后,提高生存率。

甲减病理特征是组织内黏多糖的堆积。在神经系统的堆积,可使大脑皮层黏液水肿^[13],导致嗜睡、记忆力减退等症状。此外,甲减时全身低代谢率,脑细胞代谢减低使脑细胞能量供应减少,导致出现类似缺血性脑病。甲减性脑神经病变可有嗅觉、视觉、听觉、味觉等减退。甲减性脊神经病表现为肢体远端感觉障碍。此外,甲减极易导致阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征。甲减性神经系统病变大部分患者经替代治疗后恢复迅速,预后良好。本例患者在替代治疗后,嗜睡、构音障碍、视物模糊、听力下降、睡眠呼吸暂停等症状较入院时明显好转。某些肿瘤的产物,如异位激素,可引起内分泌系统发生病变,称为副肿瘤内分泌综合征,副肿瘤性内分泌病变包括:抗利尿激素

分泌不当综合征、肾上腺皮质功能亢进、高钙血症及低血糖。累及甲状腺激素国内外罕见报道,具体机制尚不明确。临床上可疑副肿瘤综合征,常规筛查甲状腺激素、抗利尿激素、肾上腺皮质、电解质等对于确诊副肿瘤性内分泌综合征有显著意义。同样,对于内分泌功能显著紊乱,临床症状缺乏特异性,常规行副肿瘤综合征特异性抗体检测,对于副肿瘤内分泌综合征的确诊亦有极大临床意义。PNS合并甲状腺功能减退性神经系统病变,国内外尚未有报道,副肿瘤综合征较为复杂,可累及多个系统,对于患者的治疗涉及多个系统,及早的发现及正确的诊疗,能显著改善患者预后。

参考文献

- [1] Ropper AH, Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 840-851.
- [2] Vogrig A, Joubert B, Ducray F, et al. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. J Neurol, 2018, 265(3): 669-677.
- [3] Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study[J]. J Neurol, 2019, 267(1): 26-35.
- [4] 赵静, 柏力菊, 李菲, 等. MicroRNA在甲状腺功能减退症中的作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(2): 260-266.
- [5] 于洁, 周国平. 神经系统病变为主要表现的甲状腺功能减退症1例报道[J]. 现代诊断与治疗, 2013(19): 4546-4546.
- [6] 郭燕军, 刘磊, 林雪, 等. 应用副肿瘤综合征更新标准分析抗CV2/CRMP5抗体相关副肿瘤综合征的临床异质性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(3): 199-204.
- [7] Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(4): e1014[2021-5-18].
- [8] 吕虹, 吴渊, 王利娟, 等. 抗神经元抗体对神经系统副肿瘤综合征诊断的意义[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(4): 491-494.
- [9] 乔雷, 关鸿志, 任海涛, 等. 抗amphiphysin抗体相关副肿瘤神经综合征临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(10): 769-774.
- [10] Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition[J]. Brain, 2010, 133(11): 3166-3180.
- [11] Geis C, Grünwald B, Weishaupt A, et al. Human IgG directed against amphiphysin induces anxiety behavior in a rat model after intrathecal passive transfer[J]. J Neural Transm, 2012, 119(8): 981-985.
- [12] 成斯琪, 赵岩, 程雅鑫, 等. 抗amphiphysin抗体、抗Hu抗体双阳性副肿瘤神经综合征(附1例报告及文献复习)[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(2): 199-203.
- [13] 徐永霞. 基底前脑胆碱能神经系统调节甲状腺功能减退症小鼠的认知行为的作用机制[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2019.

(收稿日期: 2022-08-02)

(校对编辑: 谢诗婷)