

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.03.021

罕见见病例

原发性中枢神经系统淋巴瘤合并抗 crmp5 抗体阳性 1 例并文献复习

谢小华, 孙若寒, 孟垚, 陈伟红, 吕佩源, 董艳红



基金项目: 国家科技创新 2030—“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0201807); 河北省自然科学基金资助项目(H2020307042)

作者单位: 050051 石家庄, 河北省人民医院神经内科/河北省脑网络与认知障碍重点实验室(谢小华、陈伟红、吕佩源、董艳红); 050017 石家庄, 河北医科大学研究生学院(孙若寒); 075000 张家口, 河北北方学院研究生院(孟垚)

通信作者: 董艳红, E-mail: d_yanhongniu@163.com

【摘要】报道 1 例合并抗 crmp5 抗体阳性的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】淋巴瘤; 中枢神经系统; 脱髓鞘疾病; 自身免疫性小脑炎; 抗 crmp5 抗体; 诊断; 治疗

【中图分类号】R733

【文献标识码】B

A case report of central nervous system lymphoma with anti-crmp5 antibody positive and literature review Xie Xiaohua*, Sun Ruohan, Meng Yao, Chen Weihong, Lyu Peiyuan, Dong Yanhong. * Department of Neurology, Hebei General Hospital; Hebei Provincial Key Laboratory of Cerebral Networks and Cognitive Disorders, Hebei, Shijiazhuang 050051, China
Funding Program: National Science and Technology Innovation 2030—"Brain Science And Brain-Like Research" Major Project (2021ZD0201807); Natural Science Foundation of Hebei Province(H2020307042)

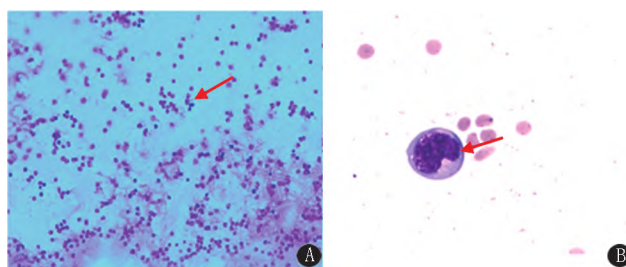
Corresponding author: Dong Yanhong, E-mail: d_yanhongniu@163.com

【Abstract】A case of central nervous system lymphoma with cerebellar ataxia as a clinical manifestation and crmp5 antibody positive was reported and a literature review was conducted.

【Key words】Lymphoma; central nervous system; Demyelinating disease; Autoimmune micro-encephalitis; Anti-crmp5 antibody; Diagnosis; Treatment

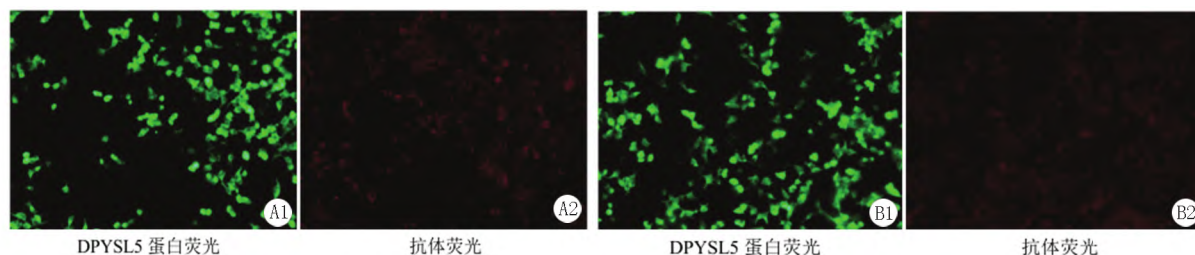
患者,女,78岁,主因“间断头晕1个月余”于2023年10月27日入院。1个月前患者自觉步态不稳,无法独自站立及行走,视物重影及言语不利,伴持续性恶心呕吐,于当地医院查头颅MR+DWI示双侧小脑半球及小脑蚓部异常信号影,为求进一步诊断入院。神经系统查体:构音障碍,双眼水平复视,饮水呛咳,伸舌左偏,悬雍垂稍向左偏,双侧指鼻试验、跟膝胫试验欠稳准,双侧腱反射活跃,双侧巴氏征阳性。实验室检查:腰椎穿刺初压92 mmH₂O;脑脊液检查:白细胞 $16 \times 10^6/L$,总蛋白118.10 mg/dl。脑脊液细胞学检查可见少量淋巴细胞样细胞(图1A);体液细胞学检查可见异常脑脊液细胞,以淋巴细胞反应为主,偶见分类不明细胞(图1B);血液免疫性小脑炎抗体检查示抗DPYSL5(crmp5)抗体阳性1:320(图2A),脑脊液免疫性小脑炎抗体检查示抗DPYSL5(crmp5)抗体阳性1:1(图2B)。头颅扰相梯度回波(SPGR)增强MR检查示:双侧小脑半球及小脑蚓部异常信号影,明显均匀强化,呈裂隙征、握拳征及尖角征(图3A);头部PET/CT检查示:双侧小脑半球及蚓部占位代谢明显增高(SUV_{max} 20.5~33.5);头颅波谱成像MRS检查示:双侧小脑半球及蚓部病变处可见Cho峰升高、NAA峰降低及Lip峰升高。家属拒绝行病理活检,入院结合头颅MR考虑脑梗死可能性大,予丁苯酞、阿司匹林等药物治疗,效果不佳;

2周后患者出现嗜睡,复查头颅CT及MR提示颅内病变较前范围增大(图3B),结合上述PET等检查,予激素、甘露醇及其他对症治疗后转入肿瘤科继续治疗。复查腰穿脑脊液细胞学检查发现散在异型细胞,可见核仁,免疫组化染色示CD34(+),余未见异常。根据患者临床症状及相关检查诊断为原发性中枢神经系统淋巴瘤合并抗crmp5抗体阳性。患者经对症治疗后较前好转,于2023年12月4日出院。出院后患者病情持续恶



注: A. 脑脊液细胞学检查可见少量淋巴细胞样细胞(HE染色, ×40); B. 体液细胞学检查可见异常脑脊液细胞,以淋巴细胞反应为主,偶见分类不明细胞(瑞—吉染色, ×1000)。

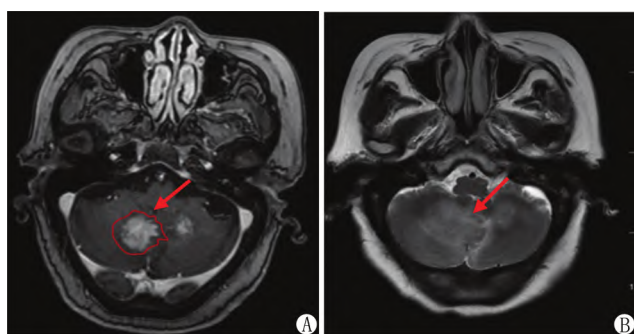
图1 患者脑脊液及体液细胞学检查



注: A. 血液抗 DPYSL5(crmp5) 抗体阳性(1:320); B. 脑脊液抗 DPYSL5(crmp5) 抗体阳性(1:1)。

图2 患者血液及脑脊液自身免疫性小脑炎抗体检查

化,于外院复查,脑脊液脱落细胞学检查仍可见增生的淋巴细胞。头颅 CT 示两侧小脑半球及小脑蚓部稍高密度结节及肿块,伴脑室扩张。再次予激素、免疫球蛋白(10 g/d,连续应用 5 d)及抗感染等对症治疗,效果不佳,患者家属要求出院,于 2023 年 12 月 30 日死亡。



注: A. 头颅 SPGR 增强 MR 可见双侧小脑半球及小脑蚓部异常信号影,明显均匀强化,呈裂隙征、握拳征及尖角征(2023-10-30); B. MR 可见双侧小脑半球及小脑蚓部 T2WI 稍高信号(2023-11-13)。

图3 患者头颅 MR 影像学表现

讨论 原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)通常呈亚急性起病,临床表现因累及部位不同而异,以幕上多见,很少累及脑干和小脑^[1],最常见的症状是认知功能下降、行为改变及局灶性神经功能缺损^[2],中位发病年龄为 65 岁。该患者为老年女性,以快速进展的小脑症状及体征较为突出,包括持续头晕、发作性视物重影、共济失调、构音障碍及饮水呛咳等,常见原因包括免疫介导、感染及肿瘤等,影像学检查提示病灶持续快速增大及异常代谢,脑脊液可见异型淋巴细胞仍考虑颅内恶性占位可能性大,但患者小脑炎抗体阳性的特点对鉴别诊断造成一定的难度。虽然患者表现为后循环不可逆性神经功能缺损,影像上符合脑梗死 DWI 高信号、ADC 低信号特点,但病情快速进展、抗栓药物效果不佳以及 PET/CT 和脑脊液检查异常并不支持脑梗死的诊断;脑脊液分析提示白细胞及蛋白升高可能支持脑炎诊断,但既往无病毒感染症状及脑膜刺激征阴性,影像学也高度提示小脑占位性病变,此外胶质母细胞瘤、转移瘤及髓母细胞瘤在影像学上特点并不显著。因此,结合上述临床证据,该患者诊断为原发性中枢神经系统淋巴瘤。

立体定向或开放性脑活体组织检查是 PCNSL 诊断的金标准^[3],尤其是临床症状及头颅 MR 不典型时,对早期诊断及治疗有很大帮助。本例患者在建议行穿刺活检明确病理性质时,由于特殊位置及病情快速加重(累及到第四脑室),需要考虑开颅活检手术,最终被家属拒绝,因此在未得到明确的病理结果情况下,需要借助其他辅助检查对 PCNSL 与其他疾病进行鉴别。增强 MR 对于 PCNSL 病灶部位信号会明显增强,可呈尖角征等多种形态^[3]。该患者头颅 SPGR 增强 MR 检查可见边界清楚的均匀增强信号,呈尖角征及握拳征,提示血脑屏障破坏。因肿瘤具有葡萄糖代谢增加特点,氟代脱氧葡萄糖(FDG)-正电子发射断层扫描(PET)已被用来诊断 PCNSL^[4],FDG 强阳性提示疾病的强活动性。根据患者 PET/CT 异常高代谢、MRS 异常峰值以及脑脊液可见异形淋巴细胞等检查综合分析,高度提示颅内占位淋巴瘤可能性大。

抗 crmp5 抗体是诊断自身免疫性小脑炎(autoimmune cerebellitis, AC)的重要依据,同时也是副肿瘤神经综合征(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)特异性且高风险抗体之一^[5-6]。crmp5 蛋白(collapsing response mediator protein 5)作为细胞内自身免疫抗体,是一种被抗 CV2 抗体识别的神经元细胞质蛋白,在皮质、小脑、脊髓等部位均有表达,可以抑制树突生长及调节神经元极性。通常与该抗体相关的 PNS 有 Lambert-Eaton 肌无力综合征、边缘性脑炎、小脑共济失调综合征等疾病,约 73% 的患者可发现潜在的癌症^[7],其中小细胞肺癌(77%)和胸腺瘤(6%)最常见,也可伴发乳腺癌、淋巴瘤等^[8]。Jia 等^[9]报道 1 例合并抗 crmp5 抗体阳性的边缘性脑炎患者,伴淋巴瘤病情迅速进展,发现抗 crmp5 抗体合并 AMPAR 抗体阳性脑炎的预后比单纯 AMPAR 抗体阳性脑炎差,病死率较高,这可能与体内恶性肿瘤密切相关。但也有报道显示,抗 crmp5 抗体患者具有较高的 Rankin 评分和较长的中位生存时间^[10]。该患者根据检查结果考虑 PCNSL,且合并抗 crmp5 抗体阳性,后期病情的恶化进一步支持抗 crmp5 抗体阳性患者预后不良,可能与潜在不同免疫机制有关。

以大剂量甲氨蝶呤为基础的诱导治疗是 PCNSL 的标准治疗方式,激素治疗为其主要辅助手段。患者在治疗期间应用激素曾有症状好转及后期加重的原因可能有:一是约 95% PCNSL 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤^[8],此类型侵袭性强,应用糖皮质激素效果好,但持续时间短暂,症状波动且易复发;二是治疗周期短,患者依从性差,未能取得患方同意进行病理诊断,以便确定

后续治疗方案;三是合并抗 crmp5 抗体阳性的淋巴瘤 病情较重及预后较差。一项观察免疫功能正常的 PCNSL 患者预后不良危险因素研究发现,血清脱氢酶和脑脊液蛋白水平升高是肿瘤快速进展的间接指标^[11]。Kawai 等^[12]对 17 例 PCNSL 患者在治疗前进行了¹⁸F-FDG PET 检查,发现低、中度摄取组(SUV_{max} < 12)患者的总生存期和无进展生存期显著优于高摄取组(SUV_{max} ≥ 12)。本病例多次复查脑脊液蛋白增多、高摄取 SUV_{max} 值(20.5 ~ 33.5)提示其不良预后结局,与上述研究一致,对于 PCNSL 预后指标的探讨,还需要更多的临床研究,以获得疾病预测模型,协助医师判断 PCNSL 临床发展及转归,达到精准治疗。

综上所述,PCNSL 临床表现通常不典型,容易误诊,特别是以亚急性小脑性共济失调为主要症状的病例极易漏诊,同时合并抗 crmp5 抗体阳性更为罕见,本例报道为 PCNSL 早期诊断及规范化治疗提供了思路,有助于提高对该疾病的认识。

参考文献

- [1] Shiels MS ,Pfeiffer RM ,Besson C ,et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the US[J]. Br J Haematol 2016 ,174(3) : 417-424. DOI: 10. 1111/bjh. 14073.
- [2] Da Rocha AJ ,Sobreira Guedes BV ,da Silveira da Rocha TM ,et al. Modern techniques of magnetic resonance in the evaluation of primary central nervous system lymphoma: contributions to the diagnosis and differential diagnosis[J]. Rev Bras Hematol Hemoter 2016 ,38(1) : 44-54. DOI: 10. 1016/j. bjhh. 2015. 12. 001.
- [3] Morell AA ,Shah AH ,Cavallo C ,et al. Diagnosis of primary central nervous system lymphoma: A systematic review of the utility of CSF screening and the role of early brain biopsy[J]. Neurooncol Pract , 2019 ,6(6) : 415-423. DOI: 10. 1093/nop/npz015.
- [4] 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(3) : 535-542. DOI: 10. 1007/s10072-018-3669-7.
- [5] Yu Z ,Kryzer TJ ,Griesmann GE ,et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity[J]. Ann Neurol 2001 ,49(2) : 146-154.
- [6] Wang S ,Hou H ,Tang Y ,et al. An overview on CV2/CRMP5 antibody-associated paraneoplastic neurological syndromes [J]. Neural Regen Res 2023 ,18(11) : 2357-2364. DOI: 10. 4103/1673-5374. 371400.
- [7] Camdessanché JP ,Lassablière F ,Meyronnet D ,et al. Expression of the onconeural CV2/CRMP5 antigen in thymus and thymoma[J]. Neuroimmunol 2006 ,174(1-2) : 168-173. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2006. 01. 018.
- [8] Villano JL ,Koshy M ,Shaikh H ,et al. Age , gender , and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma[J]. Br J Cancer 2011 ,105(9) : 1414-1418. DOI: 10. 1038/bjc. 2011. 357.
- [9] Jia Y ,Wang J ,Xue L ,et al. Limbic encephalitis associated with AMPA receptor and CRMP5 antibodies: A case report and literature review[J]. Brain Behav ,2020 ,10(3) : e01528. DOI: 10. 1002/brb3. 1528.
- [10] Honnorat J ,Cartalat-Carel S ,Ricard D ,et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry ,2009 ,80(4) : 412-416. DOI: 10. 1136/jnnp. 2007. 138016.
- [11] Ferreri AJ ,Blay JY ,Reni M ,et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience[J]. Clin Oncol 2003 ,21(2) : 266-272. DOI: 10. 1200/JCO. 2003. 09. 139.
- [12] Kawai N ,Zhen HN ,Miyake K ,et al. Prognostic value of pretreatment ¹⁸F-FDG PET in patients with primary central nervous system lymphoma: SUV-based assessment [J]. J Neurooncol ,2010 ,100(2) : 225-232. DOI: 10. 1007/s11060-010-0182-0.

(收稿日期: 2024 - 10 - 03)

(上接 358 页)

- [17] Xu W ,Zhu R ,Zhu Z ,et al. Interleukin-27 ameliorates atherosclerosis in ApoE-/- mice through regulatory T cell augmentation and dendritic cell tolerance [J]. Mediators Inflamm ,2022 ,2022: 2054879. DOI: 10. 1155/2022/2054879.
- [18] Sorrentino C ,Yin Z ,Ciummo S ,et al. Targeting interleukin (IL) -30/IL-27p28 signaling in cancer stem-like cells and host environment synergistically inhibits prostate cancer growth and improves survival[J]. J Immunother Cancer 2019 ,7(1) : 201. DOI: 10. 1186/s40425-019-0668-z.
- [19] Chen W ,Gong Y ,Zhang X ,et al. Decreased expression of IL-27 in moderate-to-severe psoriasis and its anti-inflammation role in imiquimod-induced psoriasis-like mouse model [J]. J Dermatol Sci , 2017 ,85(2) : 115-123. DOI: 10. 1016/j. jdermsci. 2016. 11. 011.
- [20] 杨扬 ,郑淇 ,姜文成 ,等. 细胞自噬在银屑病中的作用及中药调控自噬研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志 ,2022 ,21(3) : 281-284. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-0709. 2022. 03. 029.
- [21] 金露琪 ,闫春兰 ,刘威岗 ,等. 细胞自噬中关键蛋白乙酰化修饰与相关疾病诊治的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报 ,2021 ,43(1) : 186-193. DOI: 10. 11844/cjcb. 2021. 01. 0023.
- [22] Zhao H ,Dong F ,Li Y ,et al. Inhibiting ATG5 mediated autophagy to regulate endoplasmic reticulum stress and CD4⁺ T lymphocyte differentiation: Mechanisms of acupuncture's effects on asthma[J]. Biomed Pharmacother ,2021 ,142: 112045. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2021. 112045.
- [23] Cheng H ,Xu B ,Zhang L ,et al. Bortezomib alleviates antibody-mediated rejection in kidney transplantation by facilitating Atg5 expression[J]. J Cell Mol Med 2021 ,25(23) : 10939-10949. DOI: 10. 1111/jcmm. 16998.
- [24] Qu J ,Wu L ,Zhang M ,et al. Serum autophagy-related gene 5 level in stroke patients: Correlation with CD4⁺ T cells and cognition impairment during a 3-year follow-up[J]. Braz J Med Biol Res 2024 ,5(57) : e13019. DOI: 10. 1590/1414-431X2024e13019.
- [25] Roy T ,Banang-Mbeumi S ,Boateng ST ,et al. Dual targeting of mTOR/IL-17A and autophagy by fisetin alleviates psoriasis-like skin inflammation [J]. Front Immunol ,2023 ,13: 1075804. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 1075804.

(收稿日期: 2024 - 10 - 30)