



电子、语音版

·临床研究·

以脑膜转移为主要表现的隐匿性结肠癌1例 及文献报道

纪怡璠^{1,2,3}, 孟楠¹, 蒋欣^{1,3}, 谢小华¹, 刘卫刚¹, 田丛娜⁴, 董艳红^{1,3}, 吕佩源^{1,2,3}

1. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051
2. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017
3. 河北省脑网络与认知障碍疾病重点实验室, 河北 石家庄 050051
4. 河北省人民医院核医学科, 河北 石家庄 050051

摘要: 脑膜癌病(MC)是指恶性肿瘤播散或浸润软脑(脊)膜、蛛网膜下腔,而脑实质不受累的一类疾病,为中枢神经系统转移瘤的少见类型,在实体瘤患者中发生率极低。MC起病隐袭,症状复杂无特异性,患者可呈头痛、意识改变及多种神经功能缺损表现,对于原发灶不明而以脑病为首发症状者,极易误诊、漏诊。现就1例以脑膜转移为首表现、原发灶为结肠腺癌患者的临床资料进行分析,旨在提高对此病的警惕和认识。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 55-58]

关键词: 脑膜癌病;继发性肿瘤;多颅神经损害;脑脊液;结肠腺癌

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.011

Occult colon cancer with the main manifestation of leptomeningeal metastasis: A case report and literature review

Ji Yifan^{1,2,3}, MENG Nan¹, JIANG Xin^{1,3}, XIE Xiaohua¹, LIU Weigang¹, TIAN Congna⁴, DONG Yanhong^{1,3}, LÜ Peiyuan^{1,2,3}

1. Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China
2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China
3. Hebei Provincial Key Laboratory of Cerebral Networks and Cognitive Disorders, Shijiazhuang, Hebei 050051, China
4. Department of Nuclear Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Corresponding author: LÜ Peiyuan, Email: peiyuanlu2@163.com

Abstract: Meningeal carcinomatosis (MC) is a disease of malignant tumor dissemination or invasion in the leptomeninges/meninges and the subarachnoid space without the involvement of brain parenchyma, and it is a rare type of metastatic tumor of the central nervous system and has an extremely low incidence rate in patients with solid tumor. MC often has an insidious onset and displays complex but non-specific symptoms, and patients may have the manifestations of headache, change in consciousness, and various neurological defects, which may lead to misdiagnosis and missed diagnosis in patients with unknown primary lesions and encephalopathy as the initial symptom. This article analyzes the clinical data of a patient with the initial manifestation of leptomeningeal metastasis and the primary lesion of colonic adenocarcinoma, in order to improve the awareness of this disease. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 55-58]

Keywords: meningeal carcinomatosis; secondary carcinoma; multiple cranial nerve injury; cerebrospinal fluid; colonic adenocarcinoma

基金项目:2020河北省高端人才资助项目(83587216);2019河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社:2019-139-5)。

收稿日期:2022-01-03;修回日期:2023-02-03

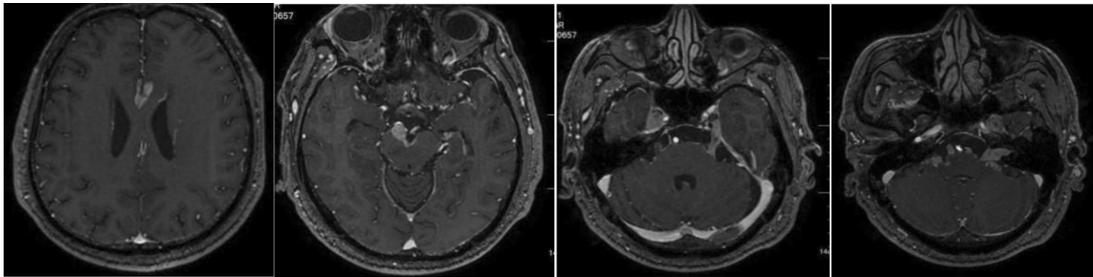
通信作者:吕佩源,主任医师,博士生导师,Email: peiyuanlu2@163.com。

1 病例资料

患者男性,46岁,因“右侧面部及口周麻木70余天,耳聋40余天”于2021年3月15日入院。70余天前咽痛后出现右侧面部及口周麻木,伴双手尺侧麻木。60d前出现双耳鸣,40余天前出现右耳聋,20d前出现左耳聋,无鼻塞鼻衄、吞咽及发音障碍,伴头晕、走路不稳,与体位、头位无关,无视物旋转,休息后无改善;伴间断过电样头痛,部位不固定,不伴发热、恶心或呕吐等,约2~3次/d,持续数十秒。当地医院查头颅CT(2021-02-24)未见异常,纯音电测听示“突发性耳聋”,接受活血、营养神经等药物治疗后症状无好转,3月11日复查电测听:双耳97dBnHL均未引出反应。3d前头痛程度加重,持续时间延长,查头MRI+MRA+DWI示“中脑及延髓亚急性脑梗死,脑桥及双额叶、放射冠脑梗死,脑动脉轻度硬化”,为进一步诊治来院就诊。自发病以来一般情况可,近1年体重下降约15kg,易腹泻,无腹痛及便血。个人史、婚姻史无特殊,家族史:母亲因“结肠癌”去世。

入院查体:生命体征平稳,心肺腹未见异常。神清语利,粗测双耳听力丧失,双侧瞳孔正圆,右侧瞳孔直径约3.5mm、对光反射存在,左侧瞳孔直径约3.0mm,对光反射灵敏,右眼外展稍受限、双眼其余方向活动自如,眼震(-),双侧额纹对称,双眼睑闭合有力,左侧鼻唇沟较对侧稍浅,示齿口角无明显偏斜,伸舌居中,四肢肌力、肌张力正常,双侧指鼻试验、轮替试验、跟膝胫试验灵活稳准,龙贝格(Romberg)征睁闭眼均欠稳,双侧深浅感觉一致对称,四肢腱反射++,双侧病理征(-),颈软,脑膜刺激征(-)。辅助检查:血、尿、便常规,血生化,凝血功能,乙肝

五项+丙抗及甲状腺功能大致正常,心脏、腹部、颈部血管彩超无明显异常;胸部CT平扫示双肺上叶多发微小结节,头颅CT平扫示基底动脉尖部增宽,左侧内听道开口处可疑软组织密度影,建议进一步检查。纯音听阈、声导抗、脑干听觉诱发电位提示双耳全聋(神经性),喉镜检查无异常。测眼压、眼底成像无异常。初步予开窍醒脑、营养神经、止晕止痛等治疗。进一步完善检查:头颅MRI平扫+增强(图1)示,双侧面神经、听神经、三叉神经、动眼神经、外展神经、视神经及视交叉异常增粗,结节样增厚伴明显均匀强化,以面神经、听神经、三叉神经最明显;脑干及胼胝体前方多发软脑膜不均匀增厚伴明显异常强化;双额叶、左顶叶白质慢性小缺血灶。检测示C反应蛋白、抗溶血性链球菌O、抗双链DNA抗体在正常范围,抗中性粒细胞胞浆抗体、抗环瓜氨酸多肽抗体+抗角蛋白抗体、类风湿因子、抗狼疮抗凝物、艾滋病+梅毒抗体阴性,抗核抗体(ANA)阳性1:320,ANA谱示,抗Ro-52 51;抗Jo-1抗体21。男性肿瘤全项示,CA125 440.7 u/mL。神经电图示,双面神经及右三叉神经损害,右胫神经F波异常,双下肢体感诱发电位异常。2021年4月18日行腰椎穿刺,脑脊液色淡黄,压力160 mmH₂O,潘氏反应(++++) ;白细胞:1 246×10⁶/L;生化:氯115 mmol/L;蛋白431.38 mg/dL;糖4.04 mg/dL;墨汁、抗酸染色、病原微生物PCR检测均阴性,细胞学异常(嗜中性粒细胞比例增高,恶性细胞散在分布,体积较大,深染,圆形或类圆形,部分可见伪足,胞核大,染色质细致,可见核仁)(图2);神经纤维瘤I、II及SPRED1(sprouty related EVH1 domain containing 1)基因检测阴性。



软脑膜多发异常强化

图1 MRI检查结果

患者口周麻木、头痛加重。查体:左侧周围性面瘫,右眼活动受限,上视、右视时复视明显。诊断考虑脑膜癌,不排除转移可能,进一步筛查病因。甲状腺及颈部淋巴结超声、胃镜未见明显异常。胸腰椎MRI(图3):胸髓多发T2WI高信号,L5椎体水平马尾神经周围T2WI稍高信号团块。全身PET/CT检查(图4):胼胝体干、右侧外侧裂、两侧颞叶内侧缘、右侧大脑脚前缘、鞍上池前缘、两侧桥脑小脑角部位脑膜及神经走行区、左侧视神经部位见

多发结节状异常葡萄糖高代谢灶,CT相应部位见结节状高密度影,考虑恶性病变,转移可能性大。C5~T7节段、T12~L4节段脊髓部位见多个结节状或条形异常葡萄糖高代谢灶,CT相应部位未见明显异常,考虑恶性病变,转移可能性大。回肠部位见条形葡萄糖高代谢,局部局限性稍增高,CT相应部位肠壁略显增厚,不排除恶性病变。乙状结肠及直肠部位见条形葡萄糖高代谢,CT相应部位肠壁未见明显局限性增厚。肠镜示距肛缘50cm处一结

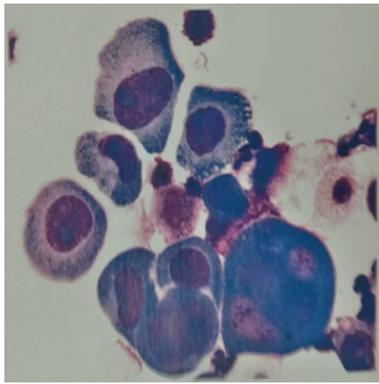
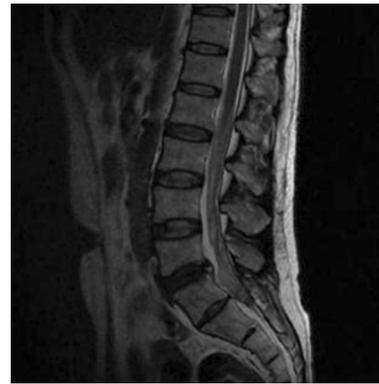
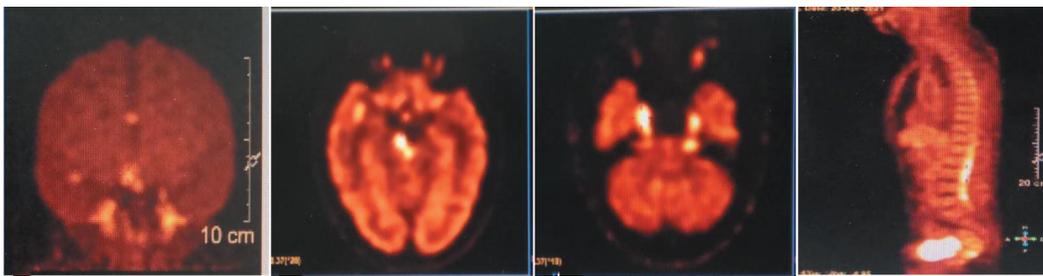


图2 脑脊液细胞学检查(瑞-姬氏染色,×400)



马尾神经周围稍高信号团块

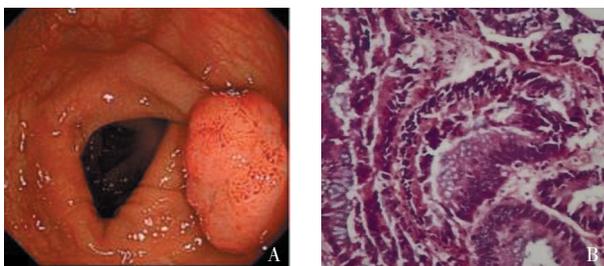
图3 腰椎T2WI



脑膜、胸腰髓多发异常葡萄糖高代谢灶

图4 全身PET

肠息肉(约1.5 cm×2.0 cm,山田IV型,表面充血)、一直肠息肉(约0.3 cm×0.4 cm,山田I型,表面光滑)并行电凝切除,结肠息肉病理:管状腺瘤,部分腺体重度异型增生、癌变,切缘未见癌(图5)。诊断支持结肠腺癌继发脑膜及脊髓内转移,给予甘露醇脱水、甲氨蝶呤10 mg+地塞米松5 mg鞘内注射^[1](2次/周,连用2周后改为1次/周,共计8次),患者头痛缓解,但病情持续进展,出现四肢麻木无力、尿潴留、吞咽及发声障碍。4月30日因经济原因返回当地医院姑息治疗,出院时言语含糊不清,经人搀扶方可行走,勉强自主饮食,留置尿管。2021年5月17日电话随访,患者神清,聋哑状态,鼻导管吸氧,留置胃管、尿管,四肢瘫痪卧床,2周后死亡。



A:结肠息肉; B 管状腺瘤(HE,×100)

图5 肠镜及病理

2 讨论

脑膜癌病(meningeal carcinomatosis, MC)是指恶性肿瘤播散或浸润软脑(脊)膜、蛛网膜下腔,而脑实质不受累的一类疾病,为中枢神经系统转移瘤的少见类型,在实体瘤患者中发生率为5%~8%^[2]。MC起病隐袭,症状复杂无特异性,患者可呈头痛、意识改变及多种神经功能缺损表现,对于原发灶不明而以脑病为首发症状者,极易误诊、漏诊。

本患者中年男性,亚急性起病,以多颅神经损害,特别是双耳神经性全聋为主征,无恶性肿瘤史,头颅MRI示多组颅神经结节样增粗,伴明显异常强化及多发软脑膜受累。逐步完善相关检查除外感染性脑膜炎、神经结节病、神经纤维瘤Ⅱ型、鼻咽癌颅内转移等疾病,根据脑脊液异常生化及癌性细胞学结果,诊断为MC。

MC多发于肿瘤晚期,在肺癌、乳腺癌、黑色素瘤患者中更常见,胃肠道来源(主要是胃癌)占比较低(4%~14%)^[3]。有文献指出,结/直肠癌(colorectal cancer, CRC)继发MC的概率仅有0.019%~0.058%^[4],且报道病例多为CRC已确诊者。该患者近1年体重明显下降,其母因“结肠癌”过世,详查病史,自诉易“消化不良”,但无腹痛、便血、排便习惯改变等肠道异常,肿瘤筛查及病理活检发现血清CA125升高、癌性结肠息肉,全身PET/CT扫

描述回直肠局部异常高代谢及肠壁增厚、多发软脑膜及脊髓异常高代谢,诊断支持结肠癌继发脑膜及脊髓内转移。目前认为,恶性肿瘤可通过邻近组织直接蔓延、血行播散、神经周围膜及淋巴转移的方式导致软脑(脊)膜、蛛网膜下腔受累^[2],但具体机制尚不明确。假说认为,癌细胞通过多因子、多步骤的复杂生物学过程穿经脉络丛,种植于脑脊液中并持续增殖^[5]。Boire等^[6]发现癌细胞补体C3表达上调,通过激活脉络膜上皮C3a受体介导血-脑脊液屏障破坏,有利于双向调节蛋白及其他有丝分裂原等血浆成分进入脑脊液,促进癌细胞生长。该病例中,癌细胞可能通过肠系膜下静脉-椎静脉丛-椎静脉途径侵及软脑(脊)膜、蛛网膜下腔甚至脊髓,但为何CRC在症状隐匿期即发生脑膜转移,至今相关文献报道仅有3例,均为腺癌,其中2例为恶性度极高的印戒细胞癌^[3,7-8],推测可能与原发灶本身的病理类型、分化程度等生物学特性,种植转移能力等内在因素有关。

恶性肿瘤一旦继发MC,预后极差,经合理治疗患者中位生存期可由4~6周延长至4~6个月^[5]。国内外目前尚无统一治疗方案,仍以鞘内化疗为主,常用药物包括甲氨蝶呤、阿糖胞苷及噻替哌,其他治疗手段包括全脑放疗、全身化疗及脑室-腹腔分流手术等^[1,9]。具体应结合患者一般状况、神经损害程度、原发肿瘤情况、治疗副作用、经济成本等因素制定个体化方案,有时姑息治疗和安宁疗护不失为一种合理的选择。CRC是一种公认的遗传参与的癌症类型^[10],当临床上遇到有明确家族史的患者,应重点关注、详细问诊,挖掘潜在的诊断线索。此外,随着疾病整体防控策略的前移,加强对家族性腺瘤性息肉病等癌前病变的早期筛查及干预,是减少CRC源性MC的根本所在。

参 考 文 献

[1] 吴熙,李峻岭,肖建平,等.甲氨蝶呤鞘内注射治疗脑膜癌病

疗效和安全性的临床观察[J].中国肺癌杂志,2016,19(5):252-256.

- [2] WANG N, BERTALAN MS, BRASTIANOS PK. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: review and update on management[J]. *Cancer*, 2018, 124(1): 21-35.
- [3] ASSI R, HAMIEH L, MUKHERJI D, et al. Leptomeningeal metastasis as initial manifestation of signet ring colorectal adenocarcinoma: a case report with review of literature[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(6): E89-E101.
- [4] TAYLOR G, KARLIN N, HALFDANARSON TR, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in colorectal cancer: the Mayo clinic experience[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(2): e183-e187.
- [5] THAKKAR JP, KUMTHEKAR P, DIXIT KS, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumors[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 411: 116706.
- [6] BOIRE A, ZOU YL, SHIEH J, et al. Complement component 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 1101-1113.e13.
- [7] KLEINFELD K, PETERS WH, STEPHENSON C, et al. Leptomeningeal metastasis from occult signet-ring cell colon adenocarcinoma presenting with isolated headache[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(6): 890-892.
- [8] KATO Y, TAKEDA H, DEMBO T, et al. Progressive multiple cranial nerve palsies as the presenting symptom of meningeal carcinomatosis from occult colon adenocarcinoma[J]. *Intern Med*, 2012, 51(7): 795-797.
- [9] MACK F, BAUMERT BG, SCHÄFER N, et al. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 43: 83-91.
- [10] SAWICKI T, RUSZKOWSKA M, DANIELEWICZ A, et al. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2025.

责任编辑:王荣兵