

脑脊液抗 GFAP 抗体阳性的原发性中枢神经系统淋巴瘤 1 例报告

殷翔¹, 关鸿志², 任海涛², 范思远², 崔俐¹

摘要: 本文报道 1 例原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)病例。患者为青年男性,亚急性起病,病情迁延 8 月余,主要表现为逐渐加重的头痛及头晕,头部核磁共振提示脑室扩张、脑积水,脑膜强化;早期脱水降颅压后头痛症状可缓解;脑脊液中抗 GFAP 抗体阳性,经激素治疗后症状一度好转,然而激素减量后头痛症状再次加重;最终经脑脊液细胞学、脑脊液免疫细胞化学染色得以明确诊断 PCNSL。

关键词: 原发性中枢神经系统淋巴瘤; 脑脊液细胞学; GFAP 抗体

中图分类号: R739 **文献标识码:** A

Primary central nervous system lymphoma with positive anti-GFAP antibody in cerebrospinal fluid: a case report YIN Xiang, GUAN Hongzhi, REN Haitao, et al. (Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: This article reports a case of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). The patient was a young man with subacute onset, and the disease lasted for more than 8 months and had the main manifestations of gradually aggravated headache and dizziness. Cranial MRI showed ventricular dilatation, hydrocephalus, and meningeal enhancement. Dehydration treatment aiming to reduce intracranial pressure alleviated the symptom of headache in the early stage of the disease; the cerebrospinal fluid was tested positive for anti-GFAP antibodies, and the symptoms were improved temporarily after hormone treatment. However, the symptom of headache aggravated again after hormone reduction. Finally, the patient was diagnosed with PCNSL based on cerebrospinal fluid cytology and cerebrospinal fluid immunocytochemistry staining.

Key words: Primary central nervous system lymphoma; Cerebrospinal fluid cytology; Anti-GFAP antibody

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)仅累及中枢神经系统,多为非霍奇金淋巴瘤,临床少见,仅脑膜受累的 PCNSL 则更是十分罕见^[1-3]。本文报道 1 例通过脑脊液迈-格-吉(May-Grunwald-Giemsa, MGG)染色及免疫细胞化学染色等多种方法最终确诊为原发性中枢神经系统淋巴瘤(脑膜型)的病例;病程中该病例曾诊断为胶质纤维酸性蛋白星形细胞病,希望对此病例的总结能够为临床对于该类疾病的诊治提供一些借鉴。

1 病例资料

患者,男,30 岁。主因“头晕 8 月余,头痛 6 月余,再发加重 2 周”于 2024 年 1 月 4 日就诊于北京协和医院。

现病史:患者于入院前 8 月余(2023 年 5 月)无诱因出现头晕,呈昏沉感,伴耳鸣、耳胀、恶心,站起时症状加重;无听力下降、呕吐等。入院前 6 月余(2023 年 7 月)患者逐渐出现头痛,为全头搏动性疼痛及胀痛,VASmax 9 分,平卧可略好转,站立加重,否认视物模糊、视野缺损,无发热、恶心、呕吐等,头痛症状逐渐加重;否认行为异常、抽搐等症状。于当地再次复查头部核磁(述结果基本同前),并行腰椎

穿刺术、完善脑脊液相关检测(2023 年 7 月 31 日)(见表 1),脑脊液压力明显升高(>330 mmH₂O),当地医院考虑“高颅压、颅内感染不排除”,予甘露醇及更昔洛韦后患者头痛、头晕症状基本缓解;于治疗 5 d 后(2023 年 8 月 4 日)及 10 d 后(2023 年 8 月 9 日)再次行腰穿术,脑脊液压力较前下降,脑脊液常规生化结果似有加重,见(见表 1);同时,脑脊液抗 GFAP 抗体 1:10(+),TBA(+);外周血及脑脊液 mNGS(DNA+RNA)(-),当地医院考虑“GFAP 星形胶质细胞病,颅内感染不排除”,给予甲泼尼龙 500 mg 冲击治疗后序贯减量,后改为泼尼松 60 mg qd 口服(每 2 周减 5 mg),同时给予美罗培南、阿昔洛韦治疗,患者头痛、头晕症状基本缓解。后续于 2023 年 8 月 11 日—2023 年 10 月 24 日期间间断复查脑脊液相关化验,可见腰穿压力、脑脊液常规等基本在正常范围内(见表 1)。然而,在 2023 年 12 月 21 日(泼尼松减量至

收稿日期:2024-02-15;修订日期:2024-02-21

作者单位:(1. 吉林大学第一医院神经内科,吉林 长春 130021;2. 北京协和医院神经内科,北京 100730)

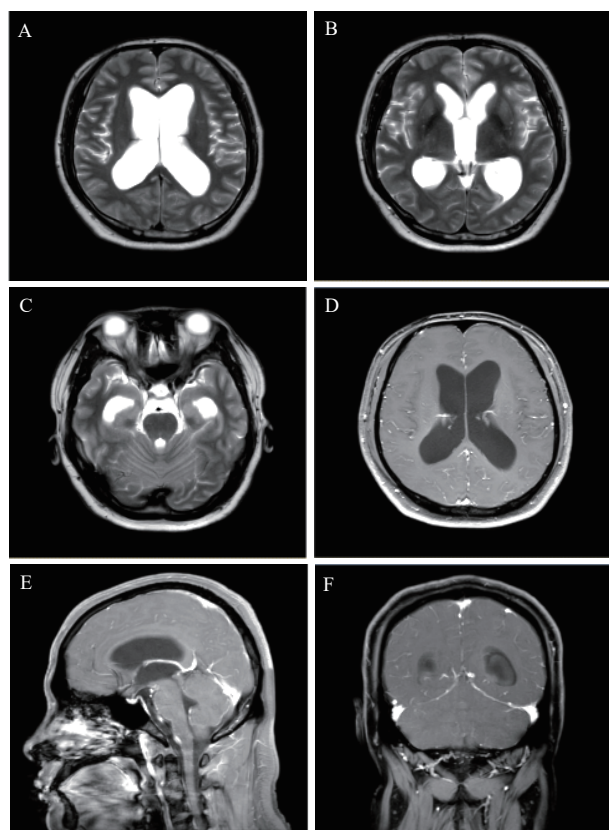
通信作者:任海涛, E-mail: RHT20080808@163.com;崔俐, E-mail: lcui@jlu.edu.cn

5 mg qd)时,患者再发头痛、头晕,VASmax 9分,特点同前,并逐渐加重,2023年12月26日行腰穿,压力250 mmH₂O,脑脊液常规提示白细胞升高,葡萄糖明显降低(见表1),予以泼尼松加量至20 mg qd后患者头痛、头晕明显好转。现为进一步诊治收入院。起病以来,精神弱,食量及二便正常,睡眠如上述,体重增加5 kg。

既往史、个人史及家族史:长期吸烟史,每日10余支;婚育、家族史无殊。

入院查体:一般状态可,全身浅表淋巴结未触及肿大;神清语利,粗测认知正常,双侧上视略受限,余颅神经(-),四肢肌力5级,肌张力正常,腱反射略减低,右侧Babinski征(+),颈无抵抗,颈胸距3指,克氏征(-),布氏征(-);感觉、共济查体无殊。

入院后诊疗过程:进一步完善头部核磁平扫+增强(2023年1月8日)可见幕上脑室增宽,导水管下段略窄,符合梗阻性脑积水表现。增强见软脑膜、硬脑膜线样强化(见图1)。



A~C:头部核磁平扫T₂成像可见脑室扩张;D~E:头部核磁T₁增强成像可见额顶部、脑干前方、硬脑膜弥漫性的线样强化。

图1 患者头部核磁共振成像平扫及增强结果(2023年1月8日)

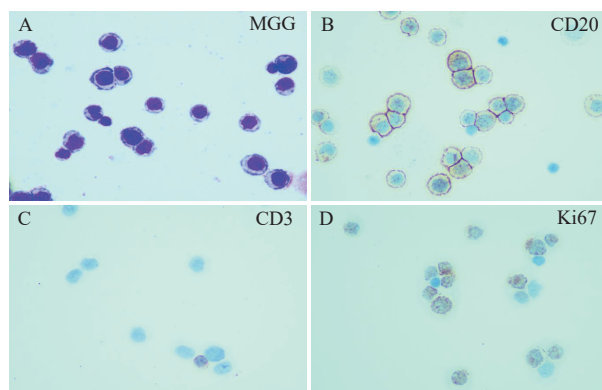
再次行腰穿,压力230 mmH₂O,脑脊液常规生化结果提示白细胞、蛋白轻度升高,糖明显下降(见表1);病原相关检测(细菌涂片、真菌涂片、抗酸染色、RPR、DNA-mNGS)为阴性;复测脑脊液GFAP-Ab

(-);脑脊液IL-6 3.8 pg/ml(参考范围:<5.9 pg/ml),IL-10 776.0 pg/ml(参考范围:<9.1 pg/ml);脑脊液细胞学结果提示淋巴细胞炎症,可见异型淋巴细胞(见图2A);结合患者脑脊液常规生化、IL-10及IL-10/IL-6均明显升高,考虑中枢神经系统淋巴瘤可能性,初步筛查,浅表淋巴结超声(甲状腺及颈部淋巴结、肝胆脾胰、腋窝淋巴结、腹股沟淋巴结、双肾、输尿管、膀胱、前列腺)未见明显异常。

表1 患者历次脑脊液检测结果

时间	压力 (mmH ₂ O)	白细胞 (×10 ⁶ /L)	单个核细 胞(%)	蛋白 (g/L)	葡萄糖 (mmol/L)	乳酸 (mmol/L)
2023年7月31日	>330	22	99	0.4	1.08	8.6
2023年8月4日	160	26	77	0.51	0.77	8.8
2023年8月9日	80	88	80	0.59	0.51	8.3
2023年8月11日	-	135	98.5	0.37	2.52	4.14
2023年8月24日	-	22	90.9	0.38	4.73	1.86
2023年9月11日	-	7	100	0.32	3.53	0.99
2023年10月24日	-	3	100	0.3	4.4	1.23
2023年12月26日	250	82	-	-	0.84	5.19
2024年1月5日	230	12	100	0.55	0.7	9.2
2024年1月10日	205	28	100	0.49	0.6	9.3

注:-,无数值。



A:脑脊液细胞MGG染色可见大量异型淋巴瘤细胞(×400);B:免疫细胞化学CD20阳性(×400);C:免疫细胞化学多数细胞CD3阳性(×400);D:免疫细胞化学多数细胞Ki-67阳性(×400)。

图2 患者脑脊液细胞学与免疫细胞化学染色结果

考虑到中枢神经系统淋巴瘤可能性,经血液肿瘤科会诊后,进一步完善PET-CT(2023年1月8日)结果示:(1)大脑皮质、双侧基底节、丘脑及小脑代谢略欠均匀,未见明确代谢异常增高灶;大脑镰密度弥

漫略高;双侧侧脑室、第三脑室扩张,脑沟、裂相对变浅;(2)右肺中叶代谢不高微结节,考虑为良性;右肺中叶斑片影,双肺散在索条影,代谢不高,为陈旧性病变;甲状腺密度欠均匀,代谢不高;(3)轻度脂肪肝,肝右叶钙化灶;左侧精囊腺稍增大,代谢不高,倾向良性改变;(4)中央骨髓代谢略高,考虑继发改变可能;左坐骨、双侧股骨头骨岛可能;同时,再次行腰穿,完善脑脊液流式细胞学结果提示可见约70.72%的单克隆B淋巴细胞,其免疫表型为CD34⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD5⁻, CD10⁺, CD22⁺, CD23⁻, CD38⁺, CD79b⁺, FMC7⁻, CD200⁻, 脑膜免疫球蛋白Kappa轻链限制性表达,提示为单克隆B淋巴细胞;进一步,脑脊液免疫细胞化学染色结果回报(2024年1月23日):镜下可见90%以上细胞染色CD20呈强阳性,偶见CD3阳性细胞,同时Ki67阳性细胞镜下计数比例约60%(见图2B~D)。

最终确诊:原发中枢神经系统淋巴瘤-B细胞型。

随访:患者转回当地血液肿瘤中心进行化疗。目前病情平稳,定期对患者进行电话随访中。

2 讨论

本例青年患者,亚急性起病,病程8月余,主要表现为逐渐加重的头痛、头晕、脱水降颅压及激素治疗后明显好转,激素减量后再次加重;定位诊断:(1)头痛、脑积水、脑膜强化、颅压升高,定位于脑膜与脑脊液循环系统;(2)右侧Babinski征(+),定位于锥体束;(3)双侧上视受限,不除外上丘受累。定性诊断:患者临床主体表现为慢性脑膜炎,影像学提示软脑膜、硬脑膜均有受累,脑积水不除外炎症继发蛛网膜下腔黏连、梗阻引起。腰穿提示脑脊液白细胞升高、单个核为主,糖低、乳酸升高,蛋白升高不明显。激素治疗后临床症状及脑脊液检查均有明显好转,而激素减量过程中病情再次反复。综上,考虑病因包括:(1)感染性脑膜炎,结核分枝杆菌、李斯特菌、布鲁氏菌等细菌感染,梅毒螺旋体感染,HSV-II等病毒感染,囊虫等寄生虫感染,均可导致慢性脑膜炎,患者病程中无持续发热,脑脊液病原学、包括二代测序(2次)均阴性,暂无证据支持;(2)免疫介导性疾病,系统性免疫病包括SLE、RA、IgG4相关疾病、结节病、血管炎等,均可累及脑膜,导致脑膜炎及颅高压,患者病程中否认免疫色彩,自身抗体等检查均为阴性,暂不考虑该病;(3)肿瘤性疾病,脑膜癌病、原发中枢淋巴瘤等可累及软脑膜及硬脑膜,导致慢性脑膜炎,患者为青年男性,主要表现为慢性进展的头痛,激素治疗对头痛症状有效;头部MRI可见脑膜强化,脑脊液常规生化提示白细胞轻中度升高,糖含量降低,脑脊液IL-10水平、IL-10/IL-6比值明显升高,脑脊液细胞学MGG染色可见较多异型淋巴细胞,免

疫细胞化学提示CD20强阳性,Ki67阳性;另外,PET-CT没有找到系统性肿瘤的证据,因而,患者原发性中枢神经系统淋巴瘤(脑膜型)诊断明确。

PCNSL是一种少见的非霍奇金淋巴瘤,最常见的是弥漫大B细胞淋巴瘤。脑活检病理检查在PCNSL的诊断中十分重要;而在脑膜型PCNSL诊断中,腰穿脑脊液检查作为一种可重复进行的微创检查手段,常为诊断提供非常有价值的线索和诊断依据^[1]。

1991年,Lachance等在首先提出了原发脑膜淋巴瘤(primary leptomeningeal lymphoma, PLML)这一命名,在这一分型中,淋巴瘤细胞主要浸润脑膜,无其他部位受累的证据。PLML是PCNSL的特殊类型,临床上通常急性、亚急性起病,快速进展,由于淋巴瘤细胞侵袭性浸润脑脊膜,引起脑脊液循环不畅,进而出现颅内压升高、脑积水、脑膜刺激征、神经根痛等表现;当瘤细胞侵犯至神经根,可出现多颅神经、脊神经根损害的表现^[4,5]。PLML的确诊主要通过脑脊液细胞学或活检发现恶性淋巴瘤细胞确诊。本例患者诊疗中通过脑脊液细胞MGG染色、免疫细胞化学染色、流式免疫细胞表型分析、IL-10水平等检测,最终得以诊断。

2006年,关鸿志教授团队^[6]采用基于自然沉淀法的侯氏细胞沉淀器制得细胞载片,进行MGG法染色,显微镜下观察到淋巴瘤细胞或异型淋巴细胞,并通过免疫细胞化学染色及流式细胞学诊断13例脑膜淋巴瘤。淋巴瘤细胞在形态学上具有异型性,经MGG染色镜下可见细胞核形态多样,核仁明显,或者多个核仁,可见病理分裂象^[7]。此病例脑脊液中细胞通过染色在镜下发现了大量异型淋巴细胞,与上述特征一致。免疫细胞化学染色、流式细胞学等多种方式也有助于淋巴瘤的诊断。在免疫化学染色中,B淋巴细胞可表达CD19、CD20、CD79a和κ/λ免疫球蛋白轻链,此例通过我们对脑脊液细胞进行免疫细胞化学染色,发现CD20强阳性表达提示B细胞来源淋巴瘤,证实了最终的结果,为诊断提供了更可靠的证据。

已有大量研究证实IL-10与淋巴瘤的发生发展中有着密切关系,同时还可以其作为淋巴瘤早期诊断的一个敏感性指标亦逐步得到认可。2012年,日本学者Sasayama等^[8]研究证实脑脊液IL-10水平在PCNSL患者组明显高于其他颅内肿瘤患者组,其水平升高(>9.5 pg/ml)作为诊断PCNSL的生物标志物的敏感性及其特异性均较高。2016年,Song等^[9]进一步探索发现,联合检测PCNSL患者脑脊液IL-10及IL-6水平,且IL-10/IL-6的比值明显高于颅内其他恶性及良性疾病,且当IL-10/IL-6>0.72时,诊断淋巴瘤

的敏感性及特异性分别可达到95.5%和100%;后续研究亦发现脑脊液IL-10水平的监测有助于识别疾病复发和微小残留病灶^[10,11]。本例病例脑脊液两次监测结果均显示IL-10水平及IL-10/IL-6明显升高,先于其他结果回报,对于淋巴瘤的早期诊断给出了非常重要的提示。

回顾本病例,在病程的前期曾一度被诊断为“颅内感染”,然而相关证据却并不充分,同时,患者脑脊液中检测到低滴度的GFAP抗体,并以此为依据为患者开启了激素冲击后序贯减量的免疫调节治疗;胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(glial fibrillary acidic protein astrocytopathy, GFAP-A)是异质性很强的中枢神经系统综合征,临床表现多样,可谓另一位“伟大的模仿者”;对激素的治疗较为敏感是其重要的临床特点之一^[12,13];2016年美国梅奥医院的Lennon团队^[14]首次报道了该疾病,指出特异性GFAP抗体是该类疾病的生物学标志物;然而,目前GFAP-A的诊断尚未见有统一的诊断标准。2020年,国内章殷希曾归纳总结其诊断要点,其中最为重要的一点仍然是排除其他可能的疾病^[15];诚然,本病例的临床特点中多有符合之处,如亚急性起病的头痛、脑脊液常规显示淋巴细胞炎症性改变,头部MRI增强可见脑膜线样强化,脑脊液中GFAP-A抗体呈现低滴度阳性,且激素治疗后症状缓解;然而,亦有一些不典型之处,无法用GFAP-A完全解释,如患者头部核磁显示的脑室扩张、脑积水,再者脑脊液中糖含量明显下降,虽然亦有文献报道少数GFAP-A可有糖含量的降低和压力升高,然而,这并非此病常见表现,因而,在遇到如此不典型,甚至需要谨慎对待的临床特征,务必积极寻找可能存在的其他潜在病因;应考虑到GFAP抗体阳性在一些情况下亦可能是其他疾病的伴随情况。不能以抗体阳性为临床诊断一锤定音,

综上,原发性中枢神经系统淋巴瘤(脑模型)广泛累及脑膜,非常罕见,临床表现常不典型,甚至可伴随脑脊液抗GFAP抗体的存在,而此疾病本身对激素的敏感性甚至可能对临床产生误导。综合应用临床脑脊液学检查,包括脑脊液细胞学、免疫细胞化学、流式细胞学及脑脊液生物标志物如IL-10等可以确诊PCNSL。

伦理学声明:本研究经中国医学科学院北京协和医院伦理审查委员会审批(批号:1-23PJ1872),患者签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:殷翔负责撰写论文;关鸿志负责论文设计;殷翔、范思远负责数据收集、文献收集;任

海涛、崔俐负责拟定写作思路、指导撰写文章、修改论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(8): 1281-1288.
- [2] Kaji FA, Martinez-Calle N, Sovani V, et al. Rare central nervous system lymphomas[J]. Br J Haematol, 2022, 197(6): 662-678.
- [3] Mead GM, Kennedy P, Smith JL, et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma in adults. A review of 36 cases[J]. Q J Med, 1986, 60(231): 699-714.
- [4] Lachance DH, O'Neill BP, MacDonald DR, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of the literature [J]. Neurology, 1991, 41(1): 95-100.
- [5] Nohira S, Shimato S, Yamanouchi T, et al. A case of primary leptomeningeal lymphoma presenting with *Hydrocephalus* characterized by disproportionately large fourth ventricle [J]. NMC Case Rep J, 2021, 8(1): 399-404.
- [6] 关鸿志, 陈琳, 郭玉璞, 等. 脑膜淋巴瘤的临床脑脊液细胞学研究[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(2): 113-117.
- [7] 关鸿志, 陈琳, 梁智勇, 等. 原发中枢神经系统淋巴瘤的脑脊液细胞学诊断[J]. 协和医学杂志, 2012, 3(3): 273-278.
- [8] Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL)[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(3): 368-380.
- [9] Song Y, Zhang W, Zhang L, et al. Cerebrospinal fluid IL-10 and IL-10/IL-6 as accurate diagnostic biomarkers for primary central nervous system large B-cell lymphoma[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38671.
- [10] 刘丽欣, 刘景华, 王吉刚, 等. 脑脊液中细胞因子IL-6、IL-10和CXCL-13的表达水平对淋巴瘤中枢神经系统浸润的诊断意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(1): 130-134.
- [11] 陈锐, 樊妮, 关明. 脑脊液细胞因子IL-6和IL-10表达水平在原发中枢神经系统淋巴瘤中的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(8): 585-588.
- [12] Shan F, Long Y, Qiu W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a review of the literature[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2802.
- [13] Caselli RJ, Boeve BF, Scheithauer BW, et al. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): a reversible form of encephalopathy [J]. Neurology, 1999, 53(7): 1579-1581.
- [14] Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(11): 1297-1307.
- [15] 章殷希, 郑扬, 沈春红, 等. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(4): 317-320.

引证本文:殷翔,关鸿志,任海涛,等. 脑脊液抗GFAP抗体阳性的原发性中枢神经系统淋巴瘤1例报告[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(2): 119-122.