



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.030
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.030
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):300-302.

· 病案报告 ·

以 Lambert-Eaton 肌无力综合征为首发症状的胆囊小细胞神经内分泌癌 1 例

邵旻¹, 胡新华¹, 张强¹, 李珺¹, 曹辉¹, 王君鹏¹, 范义川¹, 唐菱²

(1. 中国医科大学附属第一医院 普通外科血管甲状腺外科, 辽宁 沈阳 110001; 2. 中国医科大学附属第一医院 神经内科, 辽宁 沈阳 110001)

关键词 胆囊肿瘤; Lambert-Eaton 肌无力综合征; 神经内分泌癌; 病例报告
中图分类号: R735.8

患者 男, 56岁。以“四肢无力、排尿困难 10 d”为主诉收入我院神经内科, 入院体检: 神志清楚, 构音障碍。左上肢近端肌力 IV 级, 远端肌力 IV 级; 右上肢近端肌力 IV 级, 远端肌力 IV 级; 左下肢近端肌力 III 级, 远端肌力 III 级; 右下肢近端肌力 III 级远端肌力 III 级。四肢肌张力减低, 深腱反射消失, 余神经体检未见明显异常。皮肤、巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结未触及肿大。腹部平坦, 全腹无压痛, 无反跳痛及肌紧张, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。实验室检查: Na^+ 120.6 mmol/L, Cl^- 85.1 mmol/L; 肝肾功能无明显异常; 肿瘤标志物 (CEA、CA125、AFP、CA19-9) 无明显异常。肝胆脾超声提示: 胆囊壁增厚, 胆囊多发结石, 胆囊底可见低回声, 范围约 2.59 cm × 2.38 cm × 2.05 cm, 与胆囊壁界限不清, 表面不光滑, 呈分叶状突入胆囊腔内。全腹增强 CT 提示: 胆囊增大, 胆囊

壁增厚, 胆囊底部可见不规则软组织密度影, 肝门部可见多发肿大淋巴结影 (图 1)。肌电图提示: 重复频率电刺激, 低频呈明显递减现象, 高频呈明显递增现象 (图 2)。外科会诊考虑胆囊恶性肿瘤可能, 遂转入我科手术治疗。术前诊断为: 胆囊占位病变恶性可能性大, 副肿瘤综合征 (Lambert-Eaton 肌无力综合征和抗利尿激素异常分泌综合征), 低钠血症。全麻下行手术治疗, 术中发现: 胆囊底部占位性病变, 约 3 cm × 4 cm 大小, 已浸润浆膜层; 胆囊多发结石; 胆囊三角内多发肿大淋巴结, 大者约 3.5 cm × 3.5 cm。行胆囊及邻近肝组织切除, 肝门及胆总管及十二指肠后方淋巴结切除, 可见直径约 4 cm 大小肿物, 切面灰白, 质脆。术后病理提示: (1) 胆囊小细胞神经内分泌癌 (G₃)。镜下可见异型细胞团片状弥漫分布, 排列密集, 核深染, 近裸核状。(2) 淋巴结转移癌。免疫组化提示: CD-X2 (-); CK (+); CK20 (-); CK7 (-); chromograninA (弱+); synaptophysin (+); CD56 (+); Ki-67 (>75%); TTF-1 (+)。患者术后恢复较好, 低钠血症缓解, 出院时血 Na^+ 136.3 mmol/L, Cl^- 100.6 mmol/L, 四肢无力较前略有缓解, 术后第 7 天转至当地医院继续治疗。术后 1 个月对患者随访,

患者四肢无力症状明显缓解, 可下地行走, 复查血清 Na^+ 恢复正常。术后 3 个月随访, 患者四肢无力症状消失, 可自由活动。

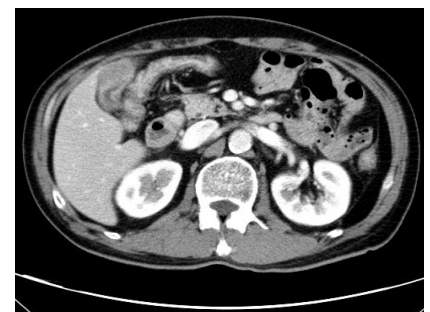


图 1 全腹增强 CT

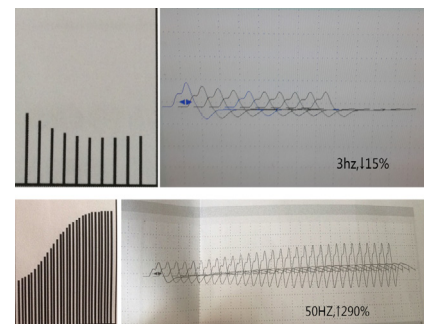


图 2 肌电图

讨论 Lambert-Eaton 肌无力综合征 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) 是一种累及神经-肌肉接头的自身免疫性疾病^[1], 50%~60% 的 LEMS 患者伴有肿瘤,

收稿日期: 2014-08-10;

修订日期: 2015-01-10。

作者简介: 邵旻, 中国医科大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事外科基础与临床方面的研究。

通信作者: 胡新华, Email: xinhuahu@126.com

其中最常见的是高度恶性的小细胞肺癌 (small-cell lung carcinoma, SCLC)。也有一些文献报道了非小细胞肺癌肿瘤伴有 LEMS, 其中包括非小细胞及混合性的肺癌^[2]、胸腺瘤、前列腺癌、及淋巴细胞增生障碍性疾病。另外 Kreiner 等^[3]报道了1例罕见的以 LEMS 为首发症状的精囊神经内分泌癌。

LEMS 的诊断主要依赖于典型的临床症状及体征、神经电生理研究和抗体检测^[1]。典型的临床症状主要包括三方面: 近端肌力减弱、自主神经功能障碍、反射消失^[2]。近端肌力减弱通常起始于下肢近端肌肉, 同时伴有或迅速扩展至上肢肌肉。随后肌力减弱通常由近端向远端扩展, 最终达到颅神经支配区域。本例患者四肢肌力减弱, 以下肢为主, 四肢近端肌力较远端弱但并不明显, 并出现构音障碍、饮水呛咳等颅神经支配区域肌力减弱症状。自主神经功能障碍表现多种多样, 其中最常见症状为口干, 可能伴有勃起功能障碍(男性)及便秘, 比较少见的症状有直立性调节障碍、排尿困难、眼干等。本例患者主要表现为直立性头晕伴呕吐、卧位症状缓解及排尿困难等少见症状。患有 LEMS 的患者可能表现出腱反射减弱或消失, 但一些患者这一表现可能被运动后促进掩盖^[4]。本例患者腱反射消失。神经重复电刺激是诊断 LEMS 首选的神经电生理学方法^[1]。LEMS 神经重复电刺激主要表现为复合肌肉动作电位波幅低频重复电刺激降低 (>10%), 高频重复电刺激增高 (>100%)。85%~90% LEMS 患者血清可以检测出抗 P/Q 型电压门控钙离子通道 (VGCC) 抗体^[1], 一般采用-芋螺毒素免疫沉淀法可行检测, 所以抗体检测也是诊断 LEMS 的重要手段, 但目前国内尚未开展常规检测。

神经内分泌肿瘤属 APUD (摄取胺前体并脱羧) 细胞肿瘤, 一般起源于神经嵴 Kulchisky 细胞 (嗜银

细胞), 神经内分泌恶性肿瘤发生率低, 约为 115 / 10 万^[5], 以胃肠道最常见, 其次为肺, 分别占 66% 和 31%^[6], 在胆囊发生极其少见, 仅占神经内分泌肿瘤的 0.5%, 所有胆囊恶性肿瘤的 2.1%^[7]。

关于胆囊神经内分泌癌的起源至今仍存在争议, 在胆囊内并无神经内分泌细胞存在^[8]。有学者^[9]认为胆囊神经内分泌癌源于化生为多能干细胞或神经内分泌细胞的胆囊黏膜细胞, 因为目前发现的多数胆囊神经内分泌癌患者合并有慢性胆囊炎及胆石症, 同时有学者^[10]证明当胆囊炎时胆囊黏膜细胞可发生肠上皮和(或)胃上皮化生并可出现神经内分泌细胞。另有学者^[11]认为胆囊神经内分泌癌由胆囊腺癌转变而来。原因是学者^[12]证明胃肠道神经内分泌癌与腺癌之间能相互转化, 而且不少文献报道过胆囊神经内分泌癌合并腺癌的病例。

胆囊神经内分泌癌多无特异性的症状及体征。多数患者表现为右上腹的疼痛不适感, 部分患者可因肿瘤及转移淋巴结对胆总管的压迫而出现黄疸。少数有功能的神经内分泌癌的患者, 可出现典型的类癌综合征: 如痉挛性腹痛、潮红、水肿、喘息、腹泻等一系列表现。国内外文献很少有伴有类癌综合征的胆囊神经内分泌癌报道, 而伴发神经症状的胆囊神经内分泌癌未见报道。

目前为止, 外科手术治疗仍是治疗胆囊神经内分泌癌的首选方法。无论是对病灶的根治性切除, 还是减少肿瘤体积的姑息性切除, 都对患者的生存质量、后续治疗有帮助^[2-3], 同时针对于 LEMS 等类癌综合征的治疗, 原发病灶的去除也是重要一环。化疗是无法手术的患者及手术后的首选治疗方法, 但其对于胆囊神经内分泌癌的作用及标准化的化疗方案仍无明确定论。同时内分泌治疗也处于积极研究中, 目前研究^[13]表明生长抑素类似物、干扰素及抗血管生成药物对胆囊神经

内分泌癌有一定治疗效果。但此类疾病的病程进展快, 常在发现前已有转移灶, 预后不佳。

综上所述, 本例患者根据典型的临床症状及神经电生理学表现可诊断为 LEMS, 但引起该症状的肿瘤却为罕见的胆囊小细胞神经内分泌癌, 因其组织病理学上与小细胞肺癌的相似性及免疫组化相似神经内分泌标记 (CD56、ChromograninA、Synaptophysin), 所以其引起相似的类癌综合征症状似乎可以合理解释, 而其罕见性主要原因可能为: (1) 胆囊小细胞神经内分泌癌本身罕见性; (2) 胆囊本身并无神经内分泌细胞, 无论其来源于胆囊黏膜细胞化生或者由腺癌转化而来, 其神经内分泌细胞内分泌功能完整性尚不可知, 同时即便为有功能的肿瘤, 因其分泌的物质不足、活性低及被大量的灭活, 也可无明显症状, 由此本病例的临床罕见性也可得到合理解释, 但目前仍需更多病例及进一步研究支持。本例患者伴发胆囊结石、胆囊壁增厚, 从疾病起源来看似乎更加支持胆囊黏膜细胞化生这一观点。本例患者以 LEMS 表现为首发症状且无其他异常体征, 提示典型的神经系统表现对胆囊神经内分泌癌的发现具有一定意义, 但此患者发现时已发生肝门部的淋巴结转移, 且目前尚无伴有 LEMS 表现的早期病例, 所以其对胆囊神经内分泌癌的早期诊断的价值尚无法确定。本例患者虽然已有多发性的淋巴结转移, 但手术后随访患者肌无力症状逐渐消失, 提示手术对患者作用确切, 但患者因个人原因未进行后续治疗, 且目前缺乏长期随访, 术后患者预后情况仍无确切结论。

参考文献

- [1] Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic

- strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(12):1098-1107.
- [2] O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases[J]. *Brain*, 1988, 111(pt 3):577-596.
- [3] Kreiner B, Denzinger S, Ganzer R, et al. Neuroendocrine carcinoma of the seminal vesicles presenting with Lambert Eaton syndrome: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2010, 4(??):320.
- [4] Odabasi Z, Demirci M, Kim DS, et al. Postexercise facilitation of reflexes is not common in Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. *Neurology*, 2002, 59(7):1085-1087.
- [5] Dogra VS, Poblete J. Metastatic carcinoid tumor in the liver[J]. *J Clin Ultrasound*, 1993, 21(9):639-641.
- [6] Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(1):1-12.
- [7] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "Carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18):3063-3072.
- [8] Shimono C, Suwa K, Sato M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: long survival achieved by multimodal treatment[J]. *Int J Clin Oncol*, 2009, 14(4):351-355.
- [9] Eltawil KM, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumors of the gallbladder: an evaluation and reassessment of management strategy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(10):687-695.
- [10] Yamamoto M, Nakajo S, Miyoshi N, et al. Endocrine cell carcinoma (carcinoid) of the gallbladder[J]. *Am J Surg Pathol*, 1989, 13(4): 292-302.
- [11] Shimizu T, Tajiri T, Akimaru K, et al. Combined Neuroendocrine Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Gallbladder: Report of a case[J]. *J Nippon Med Sch*, 2006, 73(2):101-105.
- [12] Vortmeyer AO, Lubensky IA, Merino MJ, et al. Concordance of genetic alterations in poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas and associated adenocarcinomas[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 9(19): 1448-1453.
- [13] Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5):v223-227.

(本文编辑 姜晖)

欢迎订阅《中南大学学报(医学版)》

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》，创刊于1958年，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。该刊已被美国医学文献分析和联机检索系统(Medline, Pubmed)及其《医学索引》(IM)、荷兰《医学文摘》(EM)、美国《化学文摘》(CA)、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)、中国科学引文数据库(核心库)(CSCD)等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录；是中国科技论文统计源期刊、中文核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；为“第2届、第3届中国高校精品科技期刊”、“2008年中国精品科技期刊”和湖南省“十佳科技期刊”。

本刊为月刊，国际标准开本(A4幅面)，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷。定价20元/册，全年240元。国内外公开发行。国内统一刊号：CN43-1427/R，国际标准刊号：ISSN 1672-7347；国内邮发代号：42-10，国外邮发代号：BM422；欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

地址：湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院75号信箱 邮编：410078

电话：0731-84805495, 0731-84805496 传真：0731-84804351

Email: xyxb2005@vip.163.com, xyxb2005@126.com

Http://www.csumed.org; www.csumed.com; www.csumed.net

http://xybx.xysm.net

中南大学学报(医学版)编辑部