

引用本文:刘曙光,宁金环,方小龙,等.抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1抗体相关自身免疫性脑炎1例并文献复习[J].安徽医药,2021,25(5):951-953.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.05.026.

◇临床医学◇



抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1抗体相关自身免疫性脑炎1例并文献复习

刘曙光¹,宁金环²,方小龙¹,董国兴¹,花杰¹

作者单位:¹南京鼓楼医院集团安庆市石化医院神经内科,安徽 安庆 246001;

²南京市高淳人民医院神经内科,江苏 南京 211300

通信作者:花杰,男,主任医师,研究方向为神经内科,Email:aquhuajie@163.com

摘要: 目的 探讨、总结抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LG11)抗体相关自身免疫性脑炎的临床表现、辅助检查、诊断思路 and 免疫治疗方法等,以期能不断丰富对自身免疫性脑炎的认识。方法 回顾分析2016年4月南京鼓楼医院集团安庆市石化医院1例抗LG11抗体相关自身免疫性脑炎的诊治体会,并进行文献复习。结果 LG11抗体相关自身免疫性脑炎主要表现为认知功能障碍、精神行为异常、癫痫发作等,其中面-臂肌张力障碍发作(FBDS)是该病特征性发作症状,血和脑脊液抗LG11抗体均阳性,激素冲击治疗预后良好。结论 以认知功能障碍、精神行为异常并有特征性FBDS者,要考虑抗LG11抗体相关自身免疫性脑炎,治疗上激素冲击治疗可能优于静脉注射免疫球蛋白(IVIg)。

关键词: 神经系统自身免疫疾病; 脑炎; 自身免疫性脑炎; 抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LG11)抗体脑炎; 脑脊液细胞学; 免疫治疗

LG11 antibody-related limbic encephalitis: a case report and literature review

LIU Shuguang¹,NING Jinhuan²,FANG Xiaolong¹,DONG Guoxing¹,HUA Jie¹

Author Affiliations:¹Department of Neurology, Anqing Shihua Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group, Anqing, Anhui 246001, China;²Department of Neurology, People's Hospital of Gaochun, Nanjing, Jiangsu 211300, China

Abstract: **Objective** To explore and summarize the clinical manifestations, auxiliary examination, diagnostic ideas and immunotherapy methods of anti-leucine-rich glioma inactivated 1 (LG11) encephalitis, in order to enrich the understanding of autoimmune encephalitis.**Methods** A retrospective analysis of diagnosis and treatment about one anti-LG11 antibody-related autoimmune encephalitis admitted to Anqing Shihua Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group in April 2016 was conducted, meanwhile the literatures were reviewed.**Results** Anti-LG11 encephalitis mainly manifested as cognitive dysfunction, epileptic seizures, abnormal mental behavior and so on. Especially, the "faciobrachial dystonic seizure (FBDS)" is a characteristic episode of the disease, the anti-LG11 antibodies in CSF and serum are positive, and the prognosis of corticosteroids pulse therapy is good.**Conclusion** The patients with cognitive dysfunction, abnormal mental behavior and FBDS should be considered as anti-LG11 antibody-related encephalitis. Treatment with corticosteroids pulse therapy may be superior to intravenous therapy with immune globulin.

Key words: Autoimmune diseases of the nervous system; Encephalitis; Autoimmune encephalitis; Anti-leucine-rich glioma inactivating protein 1 (LG11) antibody encephalitis; Cerebrospinal fluid cytology; Immunotherapy

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎,属于感染后或非感染性脑炎。AE合并相关肿瘤者,称为副肿瘤性AE;而副肿瘤性AE中符合边缘性脑炎者,称为副肿瘤性边缘性脑炎^[1]。2007年抗NMDAR脑炎被首次发现,此后一系列针对神经元胞膜、突触蛋白的自身抗体被相继发现。目前AE患病比例约占脑炎病例的10%~20%,其中以抗NMDAR脑炎最常见,其次为抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LG11)抗体相关脑炎与抗GABA_B受体抗体相关脑炎等。自身

免疫性脑炎是一类新发现的中枢神经系统自身免疫性疾病,近年来受到广泛的关注,现已成为神经免疫学领域的研究热点之一^[2]。临床个案的报道能不断丰富对这一类疾病的认识,现将确诊的1例LG11抗体相关的AE报告如下。

1 临床资料

男,78岁。因“被发现记忆力减退3 d”于2016年4月23日入住南京鼓楼医院集团安庆市石化医院。病人丧偶独处,入院前2周与其儿子通电话时尚未被发现有异常,入院前3 d被亲戚发现“出现记

记忆力障碍”,表现为走亲戚时半道迷路,神情变得较呆滞。无明显的发热,无头痛,无鼻塞流涕,无腹泻。无明显的精神行为异常。既往无高血压、糖尿病、脑卒中、心脏病等病史。病前无脑外伤史。不酗酒,否认冶游史,无毒品接触史。入院查体:T 36.6℃,BP 130/60 mmHg。心肺腹部体检无异常。神经系统检查:神清,表情淡漠,言语清晰,语调贫乏,查体合作,对答切题,近记忆力、计算力明显减退,时间、空间定向力稍差,人物定向力正常,简易精神状态评价量表(MMSE)评分18分。颅神经检查无异常,四肢肌力肌张力检查无异常,感觉检查及共济运动检查无异常。病理征未引出。病人入院后病情呈进行性加重趋势,记忆力、计算力、时间、地点的定向力障碍进一步加重,交流困难,并且出现明显的精神行为异常,表现为白天反复洗脸,乱扔杂物等,夜间躁动谵妄,胡言乱语,找人打麻将,起床找盆子喂猪等。入院后第2天出现反复的痫样发作,表现为正在进行的动作突然终止,愣神,牙关紧咬,双手握拳,轻微颤抖,每次发作持续仅数秒,每日发作10余次。

辅助检查:病人入院后肝肾功能、血氨、血糖、电解质、甲状腺功能及甲状腺相关抗体无异常,梅毒抗体、艾滋病病毒(HIV)等检查无异常。甲胎蛋白、癌胚抗原、铁蛋白、CA199、CA125等肿瘤标志物均正常。腰穿测脑脊液压力为210 mmH₂O,脑脊液常规、生化检查无异常。细胞学检查示:有核细胞数轻度增多,呈淋巴样细胞反应,可见少许中性粒细胞。间接免疫荧光法血清LGI1抗体阳性(滴度1:32),脑脊液抗LGI1抗体阳性(滴度1:1)。抗NMDAR抗体、抗GABA抗体、抗CASPR2抗体、抗AMPA1型抗体、抗AMPA2型抗体等均阴性。入院当天脑电图检查未见明显异常。入院后第3天复查脑电图报告“各导联可见散在的中高幅4~5 Hz的棘慢复合波发放,额区稍显著”。头颅MRI检查未见明显异常。

2 治疗经过和预后转归

病人入院后完善相关检查,明确诊断为抗LGI1抗体相关自身免疫性脑炎。4月27日开始激素治疗,地塞米松15 mg,每天1次,用7 d,随后逐渐递减,同时丙戊酸钠抗癫痫治疗,奥氮平控制精神症状,5月4日加用IVIg治疗,20 g,每天1次,用5 d,病人病情逐渐改善,至5月16日出院时未再出现癫痫发作,精神症状明显改善,有时仍有轻度的夜间谵妄,近记忆力、计算力有所改善,时间、地点、人物定向力改善较明显。带药出院,嘱强的松20 mg,每天1次,2周后减停。5月27日开始病人再次出现病情的加重,出现突出的精神症状,有生动的视幻觉,

白天反复刷牙洗脸,翻箱倒柜找东西,夜间躁扰不宁,频繁起床,不停地上厕所,找人打麻将等。同时记忆力、计算力、定向力等认知功能显著减退。6月4日再入院,MMSE评分12分,头颅MRI检查仍未见明显异常。予以甲强龙0.5 mg,每天1次,用5 d冲击治疗,其后3 d减半量,直至改为强的松60 mg口服,每天1次,6月22日出院。出院后嘱强的松每周减5 mg,3个月后减停。出院时病人诸症全面改善,精神症状基本消失,记忆力、计算力改善,定向力恢复正常,MMSE评分23分。出院后3个月电话随访,家属称“病人已基本恢复正常”。出院后2年电话回访,家属称“一切正常”。

3 讨论

目前报道的自身免疫性脑炎的相关抗体可概括为两类:一类为抗神经元表面受体的自身抗体,包括最常见的抗NMDAR抗体以及抗LGI1抗体、抗GABA_BR抗体、抗AMPA受体等;另一类为抗神经元细胞内抗原的自身抗体,包括副肿瘤综合征相关抗体如抗Hu、Yo、Ri、Ma2、CV2、CRMP5抗体等。目前,新的自身免疫性脑炎抗体仍在不断被发现,甚至有学者提出“脑内有多少种蛋白,就可能有多少种自身抗体”的大胆猜想^[3]。自身免疫性脑炎类型较多,确诊有赖于自身抗体的检测,然而过分依靠自身抗体检测常易导致诊断的延误。不同类型的自身免疫性脑炎既具有一些共性的临床特征,如“认知功能障碍、精神行为异常、癫痫发作”等,又具有各自特征性的临床表现。因此,充分掌握各种自身免疫性脑炎的临床特征,及时甄别出可能的自身免疫性脑炎,在抗体检测结果未出来前或没有条件检测自身免疫性脑炎相关抗体时及时的采取相应的免疫治疗是必要的。因为早期的免疫治疗是影响AE病人预后的关键因素之一^[2]。

抗LGI1抗体相关脑炎特点:(1)临床特点:该病多见于中老年人,男性多于女性。多数呈急性或者亚急性起病,主要症状包括:近事记忆力下降等认知障碍、精神行为异常和癫痫发作。其癫痫发作以各种形式的颞叶癫痫常见,其中“面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)”是该病特征性发作症状,表现为单侧或双侧手臂及面部乃至下肢的频繁、短暂的肌张力障碍样不自主动作,其发作时间短暂,一般仅数秒,发作频繁者可达每日数十次,发作过程中可伴有愣神、意识改变等。FBDS是癫痫发作的一种表现形式,常规抗癫痫治疗效果欠佳,多为难治性癫痫,但免疫疗法可以很好地控制FBDS发作,加快疾病的恢复,并能阻止病人的认知障碍的进一步发展^[4]。2018年Thompson等^[5]从103例抗LGI1抗体相关脑炎病人中总结出了

同样的结论。2)辅助检查:①脑脊液:CSF压力多数正常,白细胞数正常或轻度升高,CSF细胞学检查呈轻度淋巴细胞性炎症,(2)头颅MRI:多数双侧或者单侧的颞叶内侧异常信号,③脑电图异常:FBDS发作期可见痫样放电,但脑电图异常率仅有20%~30%^[6],FBDS发作间期可表现为轻度弥漫性慢波或双侧额颞叶慢波,但也可完全正常,④血清和(或)脑脊液抗LGII抗体阳性。本例病人临床特征和文献报道的十分相符,以急性起病的认知障碍、精神行为异常和特征性的“面-臂肌张力障碍发作”为突出表现,且整个病程中精神行为异常更突出;该病人脑脊液压力升高,脑脊液常规和生化检查无异常,但脑脊液细胞学检查有异常,呈淋巴样细胞反应,其中尚可见少量中性粒细胞,提示脑脊液细胞学检查能补充脑脊液常规和生化检查的不足;脑电图检查发现到有棘慢复合波。该病人病程中行头颅MRI检查均未见异常,似与其病情不相称,考虑可能与诊断和免疫治疗较及时(在自身免疫性脑炎相关抗体检测结果出来前既开始了免疫治疗),未能出现影像学可见的脑部病变;病人血和脑脊液中抗LGII抗体均阳性,而抗NMDAR抗体、抗GABA抗体、抗CASPR2抗体、抗AMPA1型抗体、抗AMPA2型抗体等均阴性,是其最终确诊抗LGII抗体相关脑炎的直接依据。本例病人血和脑脊液的抗LGII抗体均阳性,而血中抗LGII抗体滴度高于脑脊液。

关于AE的治疗和预后 AE的治疗包括免疫治疗,对症、支持、康复治疗等,合并肿瘤者需采取包括手术切除等相应的抗肿瘤治疗,其中免疫治疗是关键。AE的免疫治疗分为一线免疫治疗、二线免疫治疗和长程免疫治疗。一线免疫常用糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白(IVIg),血浆交换真正用于临床者较少;二线免疫抑制治疗常用环磷酰胺、利妥昔单抗等多种免疫抑制剂,主要用于一线免疫治疗效果不佳的病人。糖皮质激素一般采用冲击治疗,起始量一般建议甲泼尼龙静脉滴注,1 000 mg/d,用3 d,然后减量直至改为泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服,随后的减量维持阶段总疗程建议为6个月左右,疗程过短易复发。对于轻症病人,可以不采用冲击治疗而直接采用口服激素;IVIg治疗根据病人体重按总量2 g/kg,分3~5 d静脉滴注。对于重症病人,建议与激素联合使用^[6],IVIg可视病情重复使用。至于单一的糖皮质激素治疗和IVIg治疗的疗

效,目前尚无研究比较其孰优孰劣。本例病人在首次中等剂量的激素加IVIg治疗中,临床症状改善有限,且在其后的激素维持治疗量小、疗程过短情况下导致病情再次加重,随后给予以甲强龙冲击治疗,并中小剂量强的松长期维持治疗达3个月,病人病情始显著改善并趋于痊愈而未复发。从该例病人的免疫治疗体会到糖皮质激素冲击治疗疗效优于IVIg治疗,此为个案,仅供参考。AE总体预后良好,80%左右的抗NMDAR脑炎病人功能恢复良好,抗GABA_BR抗体相关脑炎合并小细胞肺癌者预后较差。有认为重症抗NMDAR脑炎病人病死率2.9%~9.5%^[7-9],抗LGII抗体相关脑炎病人的病死率约为6%左右^[10]。该病人预后良好,应该与发病后及时得以有效的免疫治疗有关,有证据认为早期的免疫治疗是改善AE病人预后的关键因素之一^[2]。

参考文献

- [1] GRAUS F, DELATTRE JY, ANTOINE JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75 (8): 1135-1140.
- [2] 陈向军, 邓波. 自身免疫性脑炎的诊断标准及其临床指导意义 [J]. 中国临床神经科学, 2016, 24 (3): 336-340.
- [3] DALMAU J. Name a brain protein, and an autoantibody shall be found [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015, 2: 159.
- [4] IRANI S R, STAGG CJ, SCHOTT JM, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype [J]. Brain, 2013, 136 (Pt 10): 3151-3162.
- [5] THOMPSON J, BI M, MURCHISON AG, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures [J]. Brain, 2018, 141 (2): 348-356.
- [6] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50 (2): 91-98.
- [7] HUANG X, FAN C, WU J, et al. Clinical analysis on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis cases: Chinese experience [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (10): 18927-18935.
- [8] TITULAER M J, MCCracken L, GABILONDO I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study [J]. Lancet Neurol, 2013, 12 (2): 157-165.
- [9] 袁晶, 彭斌, 关鸿志, 等. 重症抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎35例免疫治疗分析 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (13): 1035-1039.
- [10] ARINO H, ARMANGUE T, PETIT-PEDROL M, et al. Anti-LGII-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome [J]. Neurology, 2016, 87 (8): 759-765.

(收稿日期: 2019-08-24, 修回日期: 2019-10-12)