

文章编号:1003-2754(2019)11-1033-02

中图分类号:R512.3

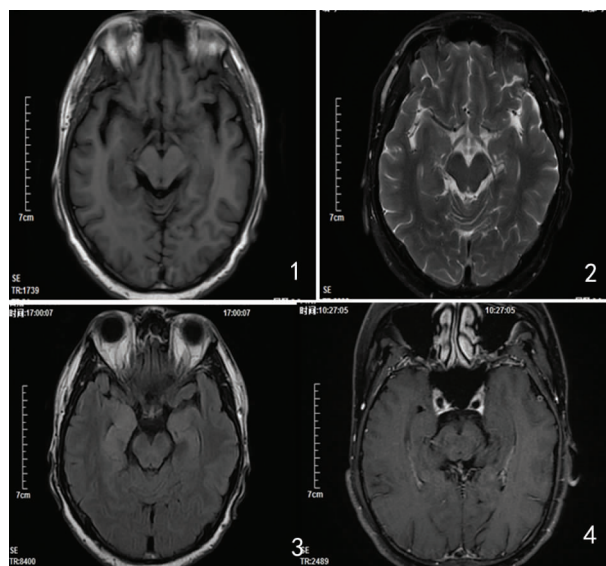
嗅觉异常首发的抗 LGI1 抗体相关边缘性脑炎 1 例报告

石书娜, 路永刚

关键词: 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体; 边缘性脑炎; 免疫治疗 开放科学(资源服务)标识码(OSID):**Key words:** Leucine rich glioma inactivation 1 protein antibody; Limbic encephalitis; Immunotherapy

边缘性脑炎主要临床表现有近期记忆障碍、精神行为异常、癫痫发作,起病形式为急性或亚急性,呈渐进性发展,主要责任病灶为边缘结构,如海马、岛叶、杏仁核等。其相关的抗体有 3 种,除外最常见的 LG II 抗体外,还有抗 γ -氨基丁酸 β 受体抗体(GABABR)和抗 α -氨基-3 羟基-5 甲基-4-异唑丙酸受体抗体(AMPA),富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体(LGI1)属于电压门控钾离子通道(VGKC)复合物抗体,作为一种分泌性蛋白质,其主要表达部位是新皮质及海马,通过控制突触前的钾通道及突触后的-氨基羟甲基恶唑丙酸受体 AMPAR 来影响突触的传递^[1],进而调节神经元的应激。边缘性脑炎在神经科并非少见疾病,而 LGII 抗体相关边缘性脑炎确并不多见,现将我院神经内科所诊治的以嗅觉异常为首发的 LGII 抗体相关边缘性脑炎的临床资料进行分析、讨论,以期为临床提供借鉴。

患者,男性,38 岁。2018 年 2 月 28 日主因“头晕伴嗅觉异常半年,加重伴乏力 1 m。”入住我院神经内科三病区。半年前无明显诱因出现头晕,头蒙,转颈加重,嗅觉异常,记忆力减退,发作性失神,诉间断闻到汽油味、消毒水味(实际周围无汽油味、消毒水味),流涕,打喷嚏,自行口服复方氨酚烷胺胶囊,流涕、打喷嚏症状减轻,仍头晕、嗅觉异常,未予重视;1 m 前上述症状加重,并出现乏力、心慌、全身汗出,表现为行走即大汗淋漓,无意识障碍,无肢体无力及感觉障碍,无发热,按照“过敏性鼻炎”治疗,口服抗过敏药物(氯雷他定片),效差,3 d 前在我院门诊做头部 MRI 平扫+增强(见图 1):双侧海马区及海马旁回区异常信号,多考虑炎性病变,肺部 CT:双侧胸膜局限性增厚,为求系统治疗,门诊以“颅内感染”为诊断收入我科。发病来神志清,精神差,乏力,多汗,记忆力下降,饮食睡眠可,二便正常,体重未见明显变化。既往体健,吸烟 10 y,1 包/d,对酒精、花粉过敏,过敏时出现面部潮红,数小时后可自行缓解。入院后查体:体温 36.6 $^{\circ}\text{C}$,脉搏 90 次/min,呼吸 19 次/min,血压 141/96 mmHg,心、胸、腹部无异常,双侧额纹无变浅,双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,双侧鼻唇沟无变浅,嗅觉粗测异常,诉闻到汽油味、消毒水味(实际周围没有汽油或消毒水)。软腭上抬力尚可,咽反射正常,伸舌不偏,构音无障碍,四肢肢体肌力 5 级,四肢深感觉、浅感觉正常,四肢腱反射正常。四肢肌张力正常。闭目难立征阴性,脑膜刺激征阴性,双侧病理征阴性。自主神经功能检查:多汗(全身),动则满头汗珠,卧位血压无明显差别。入院后完善检查:肝功能、血糖、血脂、心肌酶、肾功能、电解质、CRP、凝血四项 + D 二聚体、血常规、



1~3 分别为 T₁ 序列、T₂ 序列、FLAIR 序列,提示双侧海马区及海马旁回异常信号;4 为增强

图 1 头部 MRI

尿常规、大便常规未见明显异常。甲功五项:总甲状腺素 T₄: 179.78 nmol/L(66.97~152.52);血管炎三项、ANA(自身免疫抗体)13 项阴性,肿瘤标志物套餐全套(男性):癌胚抗原 5.12 ng/ml(0~5);脑脊液清亮透明,颅压 70 mmH₂O,细胞数、生化无异常,抗酸染色、墨汁染色均阴性;脑脊液病毒全套:巨细胞病毒抗体 IgG(CMV IgG)阳性;副肿瘤综合征抗体谱 10 项均为阴性,自身免疫性脑炎抗体(血清):抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体 IgG ++ 1:100;抗谷氨酸受体(NMDA)抗体 IgG 阴性,抗谷氨酸受体(AMPA1)抗体 IgG 阴性,抗谷氨酸受体(AMPA2)抗体 IgG 阴性,抗接触蛋白关联蛋白 2(CASPR2)抗体 IgG 阴性,抗 GABA 受体抗体 IgG 阴性。自身免疫性脑炎抗体(脑脊液):抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体 IgG ++ 1:10,余阴性;脑电图:双侧枕部以 9~10.5 Hz,30~60 μV ,a 波为背景节律,少量散在 5~6 Hz,40~80 μV θ 波,左顶可见少量 100~150 μV 棘波、尖波,双侧顶波幅较低;闪光刺激同背景节律,睁眼闭眼抑制完全,过度换气同背景节律,两侧点活动大致对称;结果提示局灶性

收稿日期:2019-09-20;修订日期:2019-10-09

作者单位:(河南省省立医院 神经内科,河南 郑州 450000)

通讯作者:石书娜,E-mail:951591161@qq.com

异常脑电图。四肢及双侧面部肌电图未见明显异常。头部MRA:双侧大脑前动脉管壁稍毛糙。诊断抗 LGII 抗体相关边缘性脑炎,患者拒绝免疫球蛋白治疗,给予注射用甲泼尼龙琥珀酸 500 mg qd × 4 d, 240 mg ivgtt qd × 3 d, 120 mg qd × 4 d, 80 mg qd × 3 d, 醋酸泼尼松片(5 mg/片) 60 mg po qd。妥吡酯 50 mg qn 4 d, 50 mg bid 7 d, 50 mg tid 3 d, 后改为 50 mg qd, 100 mg qn, 治疗 27 d 后头晕好转,发作性失神、嗅觉异常消失,乏力好转,多汗好转,患者各项辅助检查未发现占位性病变,患者家属拒绝行全身 PET 检查及进一步肿瘤筛查,办理出院,出院后激素每月减 1 片托吡酯 50 mg bid, 3 个月后于我院复查自身免疫性脑炎抗体(血清+脑脊液)均阴性。

讨论 边缘性脑炎主要表现为精神行为异常、癫痫发作(起源于颞叶)和近记忆力障碍,脑电图与神经影像学符合边缘系统受累,脑脊液检查提示炎性改变。常见的有抗 LGII 抗体、抗 GABABR 抗体与抗 AMPAR 抗体相关的脑炎^[2], 2010 年 LG II 抗体相关脑炎首次被认识,是一种新型自身免疫性边缘性脑炎^[3], 2013 年国内报道首例^[4],随着医疗条件的提升,越来越多的 LG II 抗体相关脑炎被发现。LG II 抗体主要分布在颞叶皮质及海马^[5],其相关脑炎主要表现为面臂肌张力障碍、记忆力下降、低钠血症,合并肿瘤罕见,免疫治疗效果良好^[6]。具有诊断意义的典型临床表现为面臂肌张力障碍,而本例报道患者提示无面臂肌张力障碍患者亦不能排除 LGII 抗体相关边缘性脑炎的可能,需要进一步完善血清、脑脊液相关抗体的检测。本例报道患者抗 LG II 抗体相关脑炎颞叶内侧 T₂WI 和 FLAIR 高信号与既往报道一致^[7]。对于磁共振影像学上显示一侧颞叶异常信号,尤其是那些伴海马萎缩的患者,需要与伴海马硬化的内侧颞叶癫痫进行鉴别,抗 LG II 抗体相关脑炎起病形式多是急性、亚急性,发作频繁,每日发作可达数次,而后者多慢性起病,发作频率相对较少^[8]。关于本病诊断的实验室检测,血液及脑脊液 LG II 抗体阳性的诊断意义特殊,目前尚未在健康人群中发现抗 LG II 抗体阳性的报道^[9]。

Van 等^[10] 研究结果显示诊断为 LGII 抗体相关脑炎病例中,癫痫发作为首表现的比例为 53%,在疾病发展过程中,90%左右患者出现一种或超过一种的癫痫发作。LGII 抗体相关脑炎其他症状有自主神经功能障碍、睡眠障碍,自主神经功能障碍包含多汗、心动过缓和括约肌功能障碍^[11]。本患者以嗅觉异常为主要症状,嗅觉异常为颞叶癫痫表现,逐渐加重,并出现自主神经功能异常表现:多汗,符合报道,结合记忆障碍及脑脊液、血液 LG II 抗体阳性,且血清 LG II 抗体滴度高于脑脊液 LG II 抗体滴度,诊断明确。有研究发现 NMDA 抗体脑炎患者其抗体主要为 IgG1,脑脊液抗体滴度高于同期外周血清,与 NMDA 抗体脑炎不同,LGII 抗体相关脑炎患者抗体主要为 IgG4,其脑脊液抗体检测阳性率低于外周血,即使为阳性,其滴度仅为血清的 1%~10%^[12],本例报道中的脑脊液 LGII 抗体滴度 1:10,低于血清 LGII 滴度 1:100,与研究相符。

在临床诊断中,本病需与副肿瘤相关边缘性脑炎、病毒性脑炎、神经梅毒、克雅病、莫忘综合征相鉴别^[13],本患者副肿瘤综合征抗体谱阴性,相关检查无肿瘤表现,不支持副肿

瘤相关边缘性脑炎;无头痛、发热、脑膜刺激征表现,结合脑脊液常规、生化,不支持病毒性脑炎;传染病检查梅毒抗体阴性,不支持梅毒;与克雅病的脑脊液抗体为 NMDA 或 VGKC 不同;与莫忘综合征的脑脊液抗体为复合物抗体亦可区别。

本病的治疗一线药物有类固醇激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换等,大多预后良好,本例报道患者给予激素治疗,联合妥吡酯对症治疗,效果较好,随访 3 个月无复发情况。但后期是否会合并肿瘤及潜在肿瘤,需待进一步随访、复查肿瘤相关方面的检查。

综上,在临床上遇到急性或亚急性起病,表现记忆障碍、精神症状、癫痫发作、自主神经功能障碍患者,需考虑抗 LG II 抗体相关边缘性脑炎,并尽早完善脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体检测、副肿瘤综合征抗体谱检查,尽早明确诊断,及时治疗。

[参考文献]

- [1] Hin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex LGII-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 265(1): 75-81.
- [2] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [3] Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 776-785.
- [4] Jin LR, Liu Q, Ren HT, et al. Clinical characteristics of one patient with leucine-rich glioma inactivated-1 antibody positive limbic encephalitis [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2013, 46: 461-464.
- [5] Byunn JI, Lee ST, Moon J, et al. Distinct intrathecal interleukin-17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 297: 141-147.
- [6] Beimer NJ, Selwal N. Seizure semiology of anti-LGII antibody encephalitis [J]. *Epileptic Disord*, 2017, 19(4): 461-464.
- [7] Kotsenas AL, Waston RE, Pittock SJ, Britton JW, Hoyer SL, Quek AM, Shin C, Klein CJ. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35: 84-89.
- [8] Chen C, Wang X, Zhang C, et al. Seizure semiology in leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody-associated limbic encephalitis [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 77: 90-95.
- [9] 储志远, 关俏兵. 抗 LGII 抗体自身免疫性脑炎 2 例并文献复习 [J]. *临床医药文献杂志*, 2018, 5(97): 191.
- [10] van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGII encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up [J]. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449-1456.
- [11] Nilsson AC, Blaabjerg M. More evidence of a neurocardiac prodrome in anti-LGII encephalitis [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 357(1/2): 310-311.
- [12] 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.
- [13] 李维帅, 郑东明. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体相关脑炎的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(1): 200.