

国内抗 IgLON5 抗体脑病 6 例 临床汇总分析

赵翠 王海峰 谢国民

【摘要】目的 对目前国内文献已报道的抗 IgLON 家族蛋白 5(IgLON5)抗体脑病 5 例,以及本院诊断明确的抗 IgLON5 抗体脑病 1 例,共 6 例,进行临床汇总分析,为临床一线医生提供诊治思路。**方法** 以“抗 IgLON5 抗体脑病”为关键词检索万方医学网、中国知网及 Pubmed 等文献库,发现北京协和医院 3 例,北京同仁医院 1 例,浙江大学医学院附属第二医院 1 例,合并本院诊断明确的 1 例,共 6 例,分析其临床症状、辅助检查、治疗方案及临床转归。**结果** 6 例患者血清及脑脊液抗 IgLON5 抗体均呈阳性。6 例患者临床均表现为睡眠障碍和不同程度的球麻痹症状,2 例有口唇不自主运动症状,2 例存在共济失调症状,2 例表现为帕金森病症状,1 例表现为舞蹈症,1 例表现为类运动神经元病样症状。2 例存在眼球活动障碍,4 例存在认知功能障碍,3 例存在精神症状,4 例存在自主神经症状。2 例多导睡眠监测检查未发现呼吸睡眠暂停,但有睡眠行为异常;其余 4 例具有不同程度的睡眠呼吸暂停和睡眠行为异常,睡眠结构紊乱。5 例 HLA-DQB1*0501 均阳性;4 例 HLA-DRB1*1001 阳性,1 例 HLA-DRB1*1001 阴性;1 例未行基因检测。6 例患者均接受免疫治疗,仅 2 例有效。**结论** 抗 IgLON5 抗体脑病是一种新的与细胞表面和突触蛋白抗体相关的中枢神经系统自身免疫性脑病,具有相对特征性的表现,总体免疫治疗效果不佳,但因目前报道较少,有关治疗和预后信息仍需要长期大样本的临床观察。

【关键词】 自身抗体 脑疾病 睡眠障碍 基因 免疫治疗

抗 IgLON 家族蛋白 5(IgLON5)抗体相关脑病,又称抗 IgLON5 抗体脑病,是一种极为罕见的中枢神经系统自身免疫性疾病。2014 年 Sabater 等^[1]首次报道了抗 IgLON5 抗体脑病,截止目前为止国外报道 20 余例。现对国内已报道的 5 例及本院发现的 1 例,共 6 例,进行临床汇总分析。

1 资料和方法

1.1 资料 以“抗 IgLON5 抗体脑病”为关键词检索万方医学网、中国知网及 Pubmed 等文献库,发现北京协和医院任海涛等^[2]报道 3 例(文中例 1~3),北京同仁医院朱丽平等^[3]报道 1 例(文中例 4),浙江大学医学院附属第二医院 Tao 等^[4]报道 1 例(文中例 5);合并本院 2018 年 8 月诊断明确的 1 例(文中例 6),共 6 例,无重复病例。

1.2 方法 对 6 例患者的临床症状、辅助检查、治疗方案及临床转归进行汇总分析。

2 结果

2.1 一般情况 6 例患者中,男 4 例,女 2 例;年龄 57~70(62.3±4.1)岁;病程 7 个月至 5 年;诊断的中位时间为 24 个月,见表 1。

表 1 患者一般情况

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6
性别	女	男	男	男	男	女
年龄(岁)	64	61	63	59	57	70
病程	2 年	5 年	7 个月	2 年	2 年	5 年

2.2 临床表现 6 例患者均有睡眠障碍,表现为失眠,睡眠行为异常(如睡眠中出现身体扭动、吐口水、抽打自己、撞墙、语无伦次),睡眠呼吸暂停,喘鸣及打鼾等。6 例患者中仅例 2 无运动症状,其余 5 例存在不同形式的运动症状:例 1 表现为口唇不自主运动,动作迟缓,小碎步,肌张力增高;例 3 表现为震颤,碎步,肌张力增高;例 4 表现为头晕,行走不稳,轮替试验及跟膝胫试验均阳性;例 5 表现为四肢无力及肌肉萎缩;例 6 表现为口唇不自主运动,四肢舞动,行走不稳,四肢肌张力明显减低,指鼻试验、轮替试验及跟膝胫试验均阳性。6 例患者均存在球麻痹症状,表现为不同程度的构音障碍及吞咽

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.14.2018-3022

作者单位:315040 宁波市医疗中心李惠利东部医院神经内科

通信作者:谢国民,E-mail:drxie01@qq.com

困难。2 例患者存在眼球活动障碍,例 4 表现为双眼球上视及外展受限;例 6 表现为右眼球外展及内收均受限,左眼球外展受限,双眼球上视及下视受限。4 例患者存在认知功能障碍(例 1、例 2、例 3 和例 6);3 例患者存在精神症状(例 2、例 3 和例 6);4 例患者存在自主神经症状(例 2、例 3、例 4 和例 6)。

2.3 既往史 3 例有高血压病史(例 1、例 3 和例 4),2 例有糖尿病史(例 3 和例 6),1 例有白癜风病史(例 2),1 例有高脂血症病史(例 4),1 例有下肢深静脉血栓病史(例 3)。

2.4 辅助检查

2.4.1 血清相关指标 6 例患者常规化验包括血常规、生化、甲状腺功能、肿瘤标志物、血清结缔组织病相关抗体均未见明显异常;5 例患者行血清副肿瘤抗体检测均为阴性。6 例患者抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体、抗接触蛋白相关蛋白 2 抗体、抗 α 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 1 型受体抗体、抗 α 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 2 型受体抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体、抗 γ -氨基丁酸 B 受体抗体、抗二肽基肽酶样蛋白抗体等 7 种自身免疫性脑炎抗体均阴性。

2.4.2 脑脊液检测 6 例患者脑脊液中上述 7 种自身免疫性脑炎抗体均阴性、脑脊液常规 WBC 均正常。3 例脑脊液生化蛋白轻度升高,其中例 1 及例 2 寡克隆区带阳性并伴有脑脊液 IgG 升高,例 4 IgG 合成率正常;其余 3 例脑脊液生化蛋白及 IgG 均正常。

2.4.3 IgLON5 抗体结果 6 例患者血清抗 IgLON5 抗体均呈强阳性;4 例脑脊液抗 IgLON5 抗体强阳性,2 例脑脊液抗 IgLON5 呈弱阳性(例 1 和例 5)。

2.4.4 基因检测结果 除例 6 患者未行基因检测,其余 5 例均行 HLA-DRB1*1001、HLA-DQB1*0501 基因检测,检测发现 5 例患者 HLA-DQB1*0501 基因均为阳性;4 例患者 HLA-DRB1*1001 基因为阳性,1 例患者 HLA-DRB1*1001 基因为阴性(例 1)。

2.4.5 神经影像学检查 例 4 头颅 MRI 表现为散在脱髓鞘病变及老年性脑改变;例 6 表现为老年性脑改变;其余 4 例头颅 MRI 均未见明显异常。3 例患者(例 1、例 2 和例 5)行 PET 检查均无系统性恶性肿瘤提示,其中例 1 双侧中央前回、基底核及小脑代谢不均匀增高;例 2 左额叶及颞叶代谢减低,双侧尾状核代谢减低,双侧壳核不均匀代谢增高。例 6 患者肌电图表现为四肢肌肉及椎旁肌广泛的神经源性损害。

2.4.6 多导睡眠监测(PSG)检查 例 1 PSG 检查:呼吸暂停与低通气指数(AHI)17.5 次/h(健康人 < 5.0 次/h),

主要表现为低通气,最低和平均血氧饱和度分别为 72% 和 95%。例 2 第 1 次 PSG 检查:患者整夜未睡,可见自言自语,并伴有上肢摸索似抓取物品的行为。免疫治疗后间隔大约半年复诊,第 2 次 PSG 检查:总睡眠时间 161min,睡眠效率 51.7%,可见 N1 和 N2 期睡眠及快速眼球运动(REM)睡眠,未见 N3 期睡眠,未见明显异常行为。REM 期可见肌电波幅持续性及位相性增高。AHI 60 次/h,主要为低通气表现伴有喘鸣。最低和平均血氧饱和度分别为 78% 和 91%。例 3 PSG 检查:患者全夜未入睡,频繁坐起,几乎不能平卧。例 4 PSG 检查:发生呼吸暂停事件 48 次,AHI 7.4 次/h,呼吸暂停平均时间 51.9s,最低和平均血氧饱和度分别为 88% 和 98.1%。例 5 PSG 检查:AHI 2.3 次/h,最低和平均血氧饱和度分别为 90% 和 93%。例 6 PSG 检查:发生呼吸暂停 29 次,鼾声事件 628 次,AHI 32.3 次/h,呼吸暂停平均时间 23s,最长时间 40s,整夜平均血氧饱和度为 97%,夜间最低血氧饱和度为 81%(健康人 > 90%)。

2.5 治疗方案 6 例患者有 4 例予以激素治疗,例 4、例 5 和例 6 均给予甲强龙冲击治疗,例 2 给予泼尼松 60mg/d 口服。6 例患者均给予丙种球蛋白治疗,剂量为 0.4g/(kg·d),连续 5d;1 例患者给予血浆置换(例 5);4 例患者予以口服吗替麦考酚酯免疫抑制剂治疗,其中例 1 和例 2 剂量为 500mg/次,3 次/d;例 4 和例 6 剂量为 500mg/次,2 次/d。

2.6 临床转归 随访时依据改良 Rankin 量表评估:1 例患者明显改善;1 例患者改善;3 例患者无改善;1 例患者恶化,呼吸机辅助呼吸治疗。

3 讨论

IgLON 家族是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族的一部分,包括 IgLON1、IgLON2、IgLON3、IgLON4、IgLON5 5 种神经黏附蛋白。IgLON 家庭成员具有 3 个免疫球蛋白样结构域和糖基磷脂酰肌醇锚,除了 IgLON2 在神经元中特异表达,其他所有的 IgLON 家族成员在神经元和少突胶质细胞表达^[5]。IgLON5 是近年来新发现的 IgLON 家族成员,基因测序发现 IgLON5 位于人类 19 号染色体^[6],其确切作用机制尚不清楚。抗 IgLON5 抗体脑病是一种罕见的中枢神经系统自身免疫性疾病。神经病理学研究显示该病病理改变为 Tau 蛋白沉积,病变部位选择性累及丘脑、下丘脑、中脑、脑桥被盖部。2014 年 Sabater 等^[1]首次发现 8 例以睡眠障碍为突出特征的患者,他们有共同作用于神经元表面抗原的抗 IgLON5 抗体,以异态睡眠和睡眠呼吸暂停为特征,基因检测发现

HLA-DRB1*1001 和 HLA-DQB1*0501 等位基因,血清和(或)脑脊液抗 IgLON5 抗体阳性。

该病发病中位年龄 64 岁,女性居多,诊断的中位时间是 30 个月^[7]。慢性起病,缓慢进展,中位生存期 5.5 年^[6]。本研究显示该病发病平均年龄(62.3±4.1)岁,诊断的中位时间为 24 个月。首发症状以睡眠障碍和步态不稳多见,部分患者以球部症状、舞蹈病、帕金森综合征为首发和突出特征。最常见的临床症状是睡眠障碍(100%)、球部症状(91%)、运动障碍(64%),自主神经症状(64%)、认知功能障碍(41%)^[7]。本研究显示睡眠障碍 100%,球麻痹症状 100%,运动障碍 83%,自主神经症状 67%,认知障碍 67%,与文献报道基本相仿。本病病理改变主要位于下丘脑和脑干的被盖部,包括与睡眠调节相关的重要核团如网状结构、中缝核、中脑导水管周围灰质、蓝斑等,能够解释本病睡眠障碍突出的原因^[2]。睡眠障碍是疾病进展过程中最突出的问题,几乎发生在所有的患者,主要表现为异态睡眠和睡眠呼吸暂停。睡眠中可出现抬手、抓东西、喊叫、唱歌、身体扭动舞动、吐口水、抽打自己、撞墙,语言混乱无逻辑等,本研究显示 4 例患者出现睡眠中行为异常,4 例患者出现睡眠呼吸暂停。球部症状表现为构音障碍、吞咽困难、声带麻痹及中枢性低通气,本研究显示所有患者均有不同程度的构音障碍及吞咽困难。少数患者可合并颅神经受累,Schrtider 等^[8]报道 1 例患者以吞咽困难起病,病程中出现了右侧上睑下垂和面神经麻痹。本研究中 2 例患者合并出现眼球活动障碍。不同患者可表现为不同形式的运动障碍症状,包括帕金森病症状、舞蹈症、口-面肌张力障碍,共济失调,肌无力及肌肉萎缩等类运动神经元病样症状。6 例患者中仅例 2 无运动症状表现,其余 5 例存在不同形式的运动症状。4 例患者有认知功能障碍,表现为注意力、记忆力及执行能力减退,部分达到痴呆的诊断标准。自主神经功能障碍可表现为大量出汗、多涎、心动过缓、室性心动过速、晕厥、便秘、尿急、尿失禁、性功能障碍等。本研究中有 4 例合并自主神经功能障碍。

辅助检查方面:头颅 MRI 平扫或增强扫描无特征性,大多数患者无明显异常表现。文献报道发现脑干、小脑、海马萎缩^[7]。本研究中任海涛等^[2]报道 3 例患者中 2 例患者 PET 扫描可显示初级感觉皮质、基底核区、小脑和端脑相对代谢增高。血清或脑脊液抗 IgLON5 抗体阳性,本研究中所有患者血清和脑脊液抗 IgLON5 抗体均阳性;脑脊液常规生化检查可正常,或生化蛋白轻度升高,2 例患者寡克隆区带阳性并伴有脑脊液 IgG 升高。视频多导睡眠图可见频繁发作的睡眠呼吸暂停、喘鸣、

REM 和非快速眼球运动期睡眠行为异常及睡眠结构紊乱^[9]。2017 年 Gaig 等^[7]对 15 例抗 IgLON5 抗体脑病患者的基因检测结果表明,86.6%的患者 HLA-DRB1*1001、HLA-DQB1*0501 均为阳性。本研究中仅例 6 未进行基因检测,4 例患者 HLA-DRB1*1001、HLA-DQB1*0501 基因检测均为阳性;例 1 患者基因检测 HLA-DRB1*1001 阴性、HLA-DQB1*0501 阳性。与 Sabater 等^[1]和 Gaig 等^[7]的研究结果相符,进一步印证了上述基因与疾病的相关性。但目前关于该病 HLA 基因异常的特点和意义尚不清楚,需进一步研究。治疗以激素、丙种球蛋白及免疫抑制剂为主。该病总体预后不佳,Gaig 等^[7]报道 13 例患者死亡,其中 6 例在睡眠或清醒时突然死亡,心电图未发现异常,死亡原因不明;6 例死于吸入性肺炎;1 例死于肾上腺瘤的进展。本研究中仅 2 例症状改善,其余 4 例疗效不佳,与文献报道一致。尽管多数患者免疫治疗效果不佳,但如果能早期诊治,早期给予激素或丙种球蛋白治疗,或许可以缓解部分症状。但因目前报道较少,有关其治疗及预后仍需要长期大样本的临床观察。

目前国内外尚无公认的抗 IgLON5 抗体脑病的诊断标准。临床医生遇到上述症状类似的患者,应进一步行血清和(或)脑脊液抗 IgLON5 抗体检测。该病主要与家族性致死性失眠症、多系统萎缩、进行性核上性麻痹、神经棘红细胞增多症等鉴别^[9]。

综上所述,抗 IgLON5 抗体脑病是一种新的与细胞表面和突触蛋白抗体相关的中枢神经系统自身免疫性疾病。临床表现为慢性进展性病程,几乎所有患者均有睡眠障碍,同时可合并帕金森病症状、构音障碍、吞咽困难、认知障碍、共济失调、自主神经功能紊乱、舞蹈症、眼球活动障碍等,容易被误诊为神经系统变性病,临床医生应提高对该病的认识,对于慢性起病、睡眠障碍突出的患者要注意抗 IgLON5 抗体的检测,早诊断、早治疗或许有助于部分患者症状改善。本研究系统、全面地分析了目前国内报道病例的临床表现和诊治策略,希望为广大临床医生提供诊治思路。

4 参考文献

- [1] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-modern study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6):575-586. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70051-1.
- [2] 任海涛, 关鸿志, 范思远, 等. 抗 IgLON5 抗体相关脑病三例分析[J].

(下转第 1532 页)