

· 病例报告 ·

伴双侧海马病变的LGI 1-Ab型自身免疫性脑炎1例

侯思佳 赵继巍 段淑荣 于宏丽 赵敬堃

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科三病房

通信作者: 赵敬堃, Email: zjk7486@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.09.019

【关键词】 认知障碍; 癫痫; 自身免疫性脑炎; 海马

A case of LGI 1-Ab autoimmune encephalitis with bilateral hippocampal lesions Hou Sijia, Zhao Jiwei, Duan Shurong, Yu Hongli, Zhao Jingkun

Neurology Department III, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhao Jingkun, Email: zjk7486@163.com

【Key words】 Cognitive disorders; Epilepsy; Autoimmune encephalitis; Hippocampal

富亮氨酸胶质瘤活基因1(leucine-rich glioma inactivated gene-1, LGI 1)-Ab型脑炎是一种近年来新发现的神经元表面抗体综合征,是一种由LGI 1抗体参与致病的自身免疫性脑炎。作为电压门控钾通道复合体(voltage gated potassium channel complex, VGKC)抗体脑炎最常见的类型,除具有边缘叶脑炎常见的认知障碍及癫痫和精神症状外,还具有特征性的面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)和顽固性低钠血症,免疫治疗效果较好。现对1例LGI 1-Ab型自身免疫性脑炎的病例进行分析,报道如下。

临床资料 患者男,54岁。因“发作性抽搐伴记忆力减退2个月加重3 d”于2018年4月21日由急诊收住哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科。现病史:家属代诉,患者于入院前2个月无明显诱因出现抽搐发作,发作时表现为意识不清、四肢强直、双眼上视、牙关紧闭、口吐白沫,无舌咬伤、尿失禁、发热等症状,持续十余分钟自行缓解;于入院前3天患者再次出现抽搐发作,先后发作3次,症状及发作持续时间同前;2次抽搐发作间期有记忆力(近记忆力为主)进行性减退症状、自语等行为;发病后未行抗癫痫治疗,为求进一步诊治遂来我院,急诊以“抽搐待查”收住入院。病程中患者饮食、二便均正常,睡眠增多;体重无明显下降。既往史:发现尿酸增高2个月;冠心病病史2个月;右下肢静脉曲张术后10年;吸烟、饮酒史30年。体格检查:血压140/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),脉搏60次/min,体温36.3℃,呼吸18次/min,心、肺、腹部均未见异常。神清,语明,定时、定向尚可,计算力下降(100-7=93-7=?),

近记忆力差,眼球运动自如,无眼震,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,对光反射灵敏,双侧额纹对称,双眼闭合有力,左侧鼻唇沟浅,伸舌居中,咽反射存在,悬雍垂居中,四肢肌力和肌张力正常,四肢腱反射对称存在,左下肢Babinski征阳性,感觉查体未见明显异常,共济运动尚可,脑膜刺激征阴性。影像学检查:见图1,2。头部磁共振平扫提示:双侧海马异常信号影;3.0 T海马磁共振平扫检查所见:双侧海马呈稍长T2信号改变,T2压水像呈稍高信号,影像诊断提示双侧海马病变,炎性改变?海马硬化?;2 h视频脑电图提示:(1)右额、颞慢波、尖波、异常快节律灶;(2)右颞尖波节律。实验室检查:钠离子134.80 mmol/L;乙型肝炎五项:HBsAg > 250 IU/ml,HBcAg 1 104.23 S/CO, anti-HBc 8.93 S/CO。乙型肝炎病毒DNA定量 > 1.0 × 10⁸ IU/ml;入院查简易精神力量表(Mini-Mental State Examination, MMSE) 15分,2018年4月23日检查侧卧腰穿脑脊液压力115 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa),无色透明,压颈通畅,常规白细胞计数3 × 10⁶/L,脑脊液生化提示总蛋白380.04 mg/L、氯122.70 mmol/L、葡萄糖3.74 mmol/L。3 d后脑脊液及血清中自身免疫性脑炎相关抗体检测提示LGI 1-Ab(+):1:320(北京海思特临床检验所检测)。入院诊断:患者入院后根据症状、体征并结合辅助检查,诊断自身免疫性脑炎(LGI 1-Ab型),继发性癫痫,冠心病,慢性乙型肝炎。

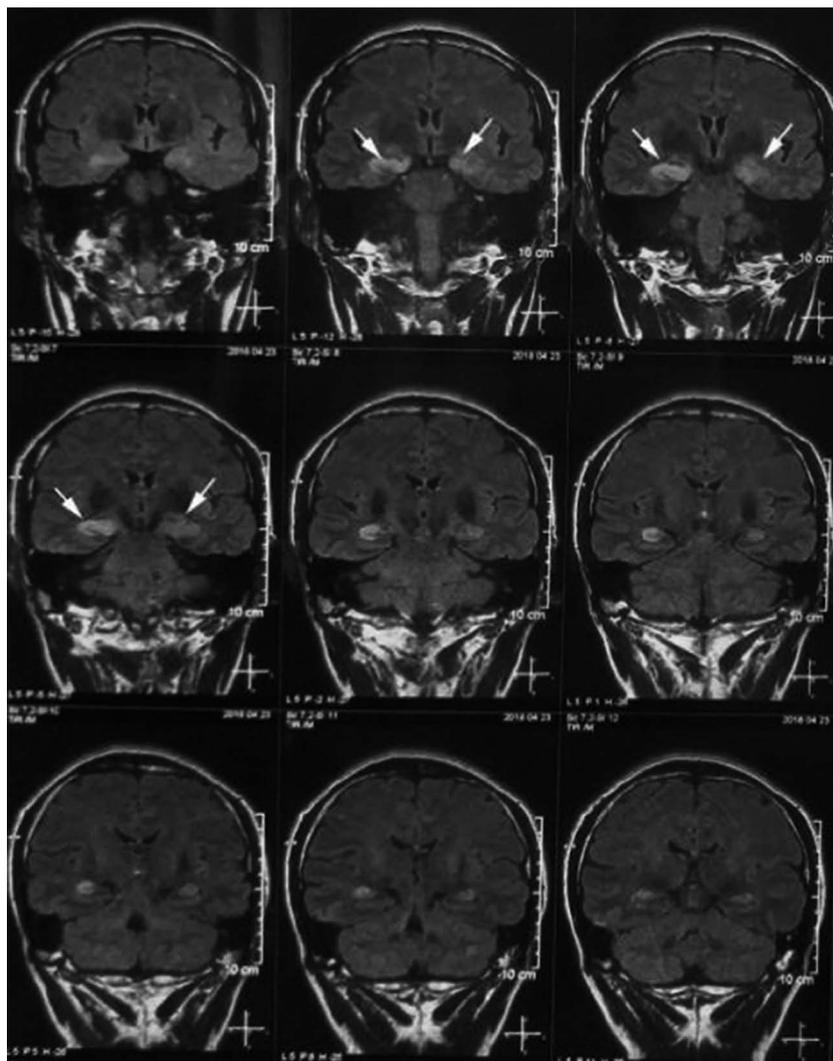
入院后给予丙戊酸钠控制癫痫,住院期间未再抽搐发作,完善神经外科会诊(排除海马硬化)、待腰穿结果回报后给予免疫球蛋白、糖皮质激素(经感染科会诊应用激素期间口服抗乙型肝炎病毒药物)冲

击治疗,患者4月27日出院,出院时计算力、记忆力好转,反应可;嘱出院后继续激素治疗,戒烟限酒。出院10 d后对患者进行电话随访,家属诉患者精神状态、记忆力明显好转。

讨论 自身免疫性脑炎是一种与神经细胞表面或突触蛋白胞外抗原表位抗体有关的疾病。包括典型的副肿瘤性脑炎综合征和非致癌性自身免疫性脑炎。以近记忆力减退、癫痫和精神症状为表现的自身免疫性脑炎在基础科学和临床神经科学中具有广泛的研究前景。2001年VGKC及其复杂蛋白自身抗体相关的自身免疫性脑病综合征被首次描述^[1]。2010年,在大多数VGKC抗体相关综合征中,抗肿瘤素相关样蛋白2和LGI1等受体相关蛋白被确定为抗原靶点^[2]。LGI1-Ab型脑炎与癌症的相关性很弱^[3],该病多见于中老年男性,临床表现为进行性加重的认知功能障碍、精神行为异常、频繁癫痫发作、低钠血

症、自主神经功能损害等。其中癫痫发作是LGI1-Ab型脑炎最主要的临床表现,其发作形式多样,可表现为典型的颞叶癫痫发作、全身强直阵挛发作、猝倒发作等。最具有典型特点的发作类型是FBDS,表现为一侧面部和上肢(或下肢)的不自主收缩,每天发作数次,每次持续数秒钟^[4];脑电图上可以显示出多种模式,包括广义背景减慢、双中心慢波和尖峰灶、广义电减量事件或根本没有癫痫样活动^[5-6]。本病的自主神经功能损害主要包括胃排空异常(早饱、恶心、便秘)、多汗、心律失常、血压变化等^[7]。

LGI1是由癫痫相关基因LGI1编码的一种神经元分泌蛋白,具有N端富含亮氨酸的重复结构域和C端ptp重复区,它和突触前去整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)11、ADAM23及突触后ADAM22一同构成跨突触复合物,在神经元兴奋的突触间传递发挥作用^[8]。亦



注:箭头所示为海马异常信号影

图1 患者海马磁共振结果



注: 箭头所示为异常波形

图2 患者脑电图

可与癫痫相关蛋白结合, 组成跨突触蛋白复合物。LGI 1 抗体的致病机制尚不明确。有研究表明在大鼠海马神经元中, LGI 1 抗体可通过作用于 LGI 1 的表位及亮氨酸重复域, 抑制 LGI 1 和 ADAM22 或 ADAM23 之间的配体-受体相互作用, 导致体内突触间 α -氨基-3 羧基-5 甲基-4 异恶唑丙酸 (AMPA) 受体蛋白聚集减少, 而 LGI 1-Ab 型脑炎患者癫痫发作的主要原因即为抑制性神经元中 AMPA 受体的降低^[9-10]。

本例患者入院后给予抗癫痫药物治疗, 住院期间未再出现抽搐发作, 钠离子结果稍低, 亦未出现 FBDS 症状, 根据病史及磁共振结果初诊为海马硬化或肿瘤不排除, 但海马硬化病程相对较长, 与本例患者不太相符; 完善肿瘤相关检查后排除肿瘤诊断; 待腰穿结果回报脑脊液和血清 LGI 1 抗体均阳性, 从而明确诊断。

自身免疫性脑炎总体预后良好, 一般来说, 越早接受免疫治疗预后越好^[11]。LGI 1-Ab 型脑炎认知缺陷和海马萎缩率较高。早期免疫治疗可限制认知功能缺损的程度; 只有大约 30% 的患者恢复了基本认知功能, 35% 的患者出现脑炎复发, 有关于 LGI 1-Ab 型脑炎的长期精神症状结果的研究数据很少, 但仍表明可能有明显的残余精神症状以及新的精神特征, 包括焦虑、情感和冲动控制障碍等, 与功能性所致精神症状的区别在于后者病程相对较长, 常有社会心理诱因, 且具有波动性^[12]。

综上, 当临床中遇到急性或亚急性起病的认知障碍、精神行为异常、癫痫发作, 应想到本病可能。该病免疫治疗有效, 可复发, 临床应予以重视。随着对疾病认识的深入和检测手段的不断提高, LGI 1-Ab 型脑炎的诊断率亦会不断提高。有一些证据表明, 早期治疗 LGI 1-Ab 型脑炎可获得更好的功能预后。这表明对这种相对少见疾病的早期诊断、早期治疗具有重要的意义。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计为侯思佳、段淑荣、赵敬堃, 资料收集、资料整理为侯思佳、于宏丽, 论文撰写为侯思佳, 论文修订为赵继巍, 审校为赵敬堃

参 考 文 献

- [1] Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2001, 50(1): 73-78.
- [2] Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia [J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748. DOI: 10.1093/brain/awq213.
- [3] Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI 1 antibody limbic encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 892-900. DOI: 10.1002/ana.22307.
- [4] Cohen MD, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis [J]. *Rheumatol Ther*, 2015, 2(2): 99-111. DOI: 10.1007/s40744-015-0016-9.
- [5] Barajas RF, Collins DE, Cha S, et al. Adult-onset drug-refractory seizure disorder associated with anti-voltage-gated potassium-channel antibody [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 473-477. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02287.x.
- [6] Striano P, Belcastro V, Striano S. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI 1 encephalitis? [J]. *Neurology*, 2011, 77(24): 2140-2143. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318239e3d7.
- [7] Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(12): 1407-1409. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303664.
- [8] Sagane K, Ishihama Y, Sugimoto H. LGI 1 and LHI4 bind to ADAM22, ADAM23 and ADAM11 [J]. *Int J Biol Sci*, 2008, 4(6): 387-396.
- [9] Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI 1 in limbic encephalitis neutralize LGI 1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18161-18174. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013.
- [10] Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of LGI 1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(8): 3799-3804. DOI: 10.1073/pnas.0914537107.
- [11] 葛晓燕, 杨洪娜, 贾国勇, 等. 抗 LGI 1 抗体相关边缘性脑炎 17 例临床分析 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(4): 201-204. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2018.04.003.
Ge XY, Yang HN, Jia GY, et al. Clinical analysis of 17 cases of LGI 1 limbic encephalitis [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2018, 44(4): 201-204.
- [12] 张洪艳, 何瑾, 庞剑月, 等. 抗 NMDA 受体脑炎所致精神障碍的诊断与鉴别诊断 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(1): 52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.01.012.
Zhang HY, He J, Pang JY, et al. Diagnosis and differential diagnosis of mental disorders caused by anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(1): 52-56.

(收稿日期: 2018-06-20)

(本文编辑: 戚红丹)