

· 病例报告 ·

抗IgLON5抗体相关脑病合并巨细胞病毒性脑炎1例

庄瑞雪 刘婉琦 亓法英 王恺悦 解忠祥

261000 潍坊, 山东第二医科大学临床医学院(庄瑞雪); 276000 山东第二医科大学附属临沂市人民医院神经内科(刘婉琦、亓法英、王恺悦、解忠祥)

通信作者: 解忠祥, Email: xiezhongxiang8607@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.06.012

【关键词】 巨细胞病毒性脑炎; 抗IgLON5抗体相关脑病; 免疫治疗

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202203071107)

Anti-IgLON5 antibody associated encephalopathy complicated with cytomegalovirus encephalitis: a case report Zhuang Ruixue, Liu Wanqi, Qi Faying, Wang Kaiyue, Xie Zhongxiang

School of Clinical Medical, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, China (Zhuang RX); Department of Neurology, Linyi People's Hospital Affiliated to Shandong Second Medical University, Linyi 276000, China (Liu WQ, Qi FY, Wang KY, Xie ZX)

Corresponding author: Xie Zhongxiang, Email: xiezhongxiang8607@163.com

【Key words】 Cytomegalovirus encephalitis; Anti-IgLON5 antibody associated encephalopathy; Immunotherapy

Fund program: Shandong Province Medical and Health Science and Technology Development Program Project (202203071107)

抗IgLON5抗体相关脑病是一种罕见的神经系统疾病,合并巨细胞病毒性脑炎更为罕见。抗IgLON5抗体相关脑病临床表现为睡眠障碍、认知障碍、运动障碍、球部症状(构音障碍、吞咽困难)及自主神经功能障碍等,其中以睡眠障碍为核心表现,患者血清和(或)脑脊液中抗IgLON5抗体阳性,对免疫治疗的反应较差^[1]。巨细胞病毒感染较为常见,但巨细胞病毒性脑炎多见于免疫缺陷患者,例如HIV感染者、器官移植患者^[2]。现将临沂市人民医院2023年收治的1例抗IgLON5抗体相关脑病合并巨细胞病毒性脑炎患者的临床资料及诊疗过程进行总结,以期为临床工作提供参考。本研究已获得临沂市人民医院医学伦理委员会审批,伦理批号:科技伦审第(202403-H-012)号。

临床资料 患者男,61岁,因“反应迟钝1个月,发热半个月,意识不清1d”入院。患者入院前1个月无明显诱因出现反应迟钝,表现为记忆力减退,计算不能,出门找不到家门,症状时轻时重,伴肢体震颤,走路不稳,入院半个月前出现发热,体温波动在37.5℃左右,自觉有时心慌、腹胀、腹痛,于当地医院完善颅脑CT及MRI等相关检查未见明显异常,

入院前1d出现意识不清,伴呕吐、肢体抽搐,伴小便失禁。既往腰椎骨折病史2个月余;荨麻疹病史,过敏原不详。个人史及家族史无特殊。

入院检查:体温36.8℃,脉搏85次/min,呼吸18次/min,血压154/72 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心律齐,各瓣膜听诊区未及杂音,腹平软,无压痛、反跳痛。神经系统专科查体:神志恍惚,反应迟钝,问话不答,查体欠合作。双瞳孔等大正圆,直径3 mm,对光反射灵敏,双侧眼睑闭合有力,双侧鼻唇沟对称,痛刺激左上肢活动少,余肢体活动正常,四肢腱反射存在,左侧巴氏征阳性,颈部略有抵抗,Kerning征(-)。

实验室检查:(1)外周血常规。中性粒细胞计数 $7.23 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.92 \times 10^9/L$,中性粒细胞占比0.849,淋巴细胞占比0.108。(2)血生化。钠134 mmol/L,天冬氨酸氨基转移酶104.9 U/L,丙氨酸氨基转移酶136.7 U/L,总胆固醇5.83 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇4.22 mmol/L。(3)心肌损伤标志物。肌钙蛋白T 0.452 ng/ml,肌酸激酶-MB亚型24.07 ng/ml;(4)降钙素原0.16 ng/ml。(5)血清病原微生物宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing,

mNGS)。巨细胞病毒阳性,特异序列数4。血清副肿瘤综合征14项脑组织切片基于组织底物的实验(tissue based assay, TBA)检测阳性,经基于细胞底物的实验(cell based assay, CBA)拓展筛查抗体谱发现抗IgLON5抗体阳性,滴度1:100。人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)基因检测示HLA-DRB1*01:01, DRB1*12:01, DQB1*05:01, DQB1*03:01。

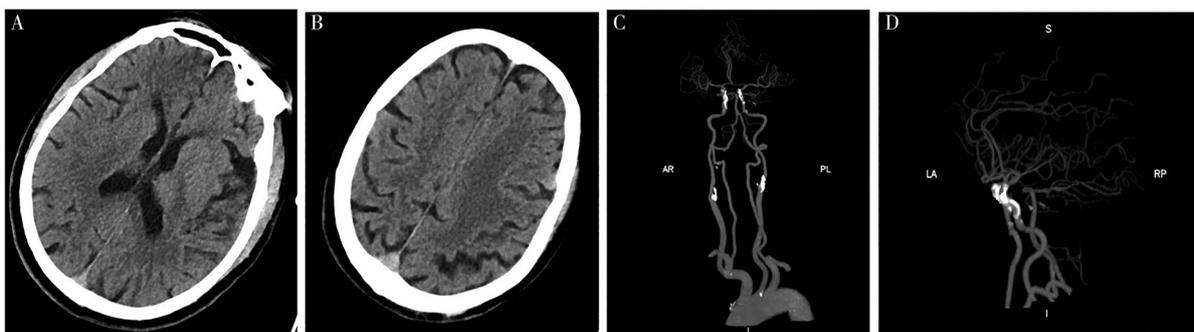
腰椎穿刺检查:脑脊液呈无色透明状,脑脊液压力为125 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa);脑脊液细胞学检查示白细胞总数4×10⁶/L,单个核细胞比率100%;脑脊液生化:蛋白824 mg/L,氯化物121 mmol/L,糖4.06 mmol/L。脑脊液mNGS:巨细胞病毒阳性,特异序列数20。

头颈部CT血管造影(computed tomography angiography, CTA):老年性脑萎缩;颈内动脉狭窄并多发动脉斑块,见图1。颅脑MRI(平扫+强化):双侧额叶、侧脑室旁缺血灶;脑白质疏松、脑萎缩;增强扫描未见明显异常强化,见图2。

治疗方法:入院后经验性予以更昔洛韦抗病毒治疗,入院当天患者病情加重,呼吸困难,血氧下

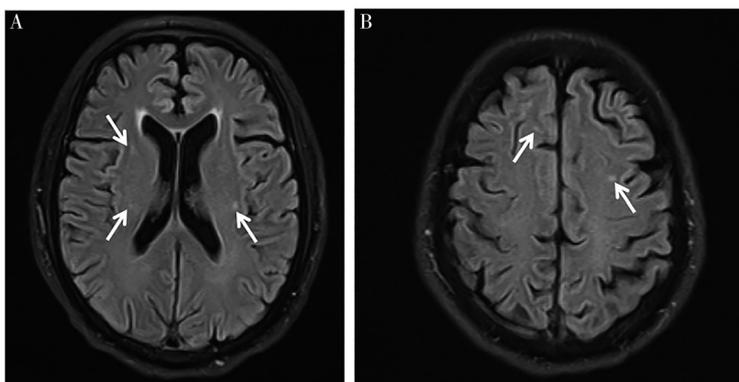
降,立即转入神经重症监护室,予以气管插管呼吸机辅助呼吸,患者高热,给予冰毯物理降温。确诊抗IgLON5抗体相关脑病及巨细胞病毒性脑炎后,予以静脉注射免疫球蛋白30 g×5 d,联合甲泼尼龙(起始量为500 mg,每3天激素减量1/2)免疫治疗,并继续更昔洛韦抗病毒治疗。入院第6天患者病情较前好转,可自主睁眼,能遵医嘱完成部分指令;第10天拔除气管插管,于第11天转入普通病房,此时患者MMSE量表评分为21分^[3];第14天激素减量为80 mg静脉滴注,维持当前剂量治疗;第19天改为口服泼尼松片20 mg,每天1次,加用吗替麦考酚酯胶囊0.5 g,每天2次;入院第21天患者病情好转出院;出院后继续免疫治疗,定期门诊随访。出院3个月后随访,患者认知障碍较前明显减轻,仍有计算减慢,改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分^[4]为1分,血清抗IgLON5抗体阴性;出院6个月后随访,患者已完全康复,mRS评分为0分。

讨论 抗IgLON5抗体相关脑病是一种以睡眠障碍为核心表现的罕见的自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE),发病中位年龄为64岁,男女均可患病,多为慢性病程^[1]。睡眠障碍在非快



注:A、B可见老年性脑萎缩,无明显病灶;C、D示双侧颈内动脉狭窄并多发动脉斑块;CTA 电子计算机断层扫描血管造影

图1 抗IgLON5抗体相关脑病合并巨细胞病毒性脑炎患者入院时的头颈部CTA结果



注:A、B中箭头分别示侧脑室旁、双侧额叶散在T2 Flair 高信号;MRI 磁共振成像

图2 抗IgLON5抗体相关脑病合并巨细胞病毒性脑炎患者入院第12天颅脑MRI结果

速眼动期和快速眼动期均可出现,睡眠障碍在视频多导睡眠图(video-polysomnography, V-PSG)中的特征为睡眠结构中断及异常活动激活,大多数患者还可伴有吸气性喘鸣和频繁的阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)^[5]。抗IgLON5抗体相关脑病有球部症状(构音障碍、吞咽困难)、步态问题(步态不稳、姿势反射异常)、运动障碍(舞蹈症、震颤)、认知障碍及自主神经功能障碍等表现^[6]。本例患者发病年龄为61岁,以认知障碍为主要表现,且存在运动障碍(肢体震颤),确诊后追问病史,发现患者有OSA,入院1个月前曾在睡眠过程中给别人拨打电话并胡言乱语,醒后对该事件毫无印象,说明患者有轻微的睡眠障碍,上述症状均符合抗IgLON5抗体相关脑病的常见特征。由于患者入院时病情较重,意识不清,未能完善V-PSG进一步评估睡眠问题。Grüter等^[7]的研究提出,抗IgLON5抗体相关脑病的睡眠障碍与HLA DRB1*1001和DQB1*0501等位基因存在相关性,本例患者DRB1*1001阴性,仅DQB1*0501阳性,这可能是导致其睡眠障碍不明显的原因。此外,患者还出现了意识障碍,目前暂无证据表明抗IgLON5抗体可引起意识的改变,考虑由巨细胞病毒感染引起的可能性大,但不能排除抗IgLON5抗体是否参与该过程。

IgLON5是一种细胞黏附蛋白,位于神经元细胞表面,包含3个免疫球蛋白样结构域,并通过糖基磷脂酰肌醇锚定附着在质膜上,其功能尚不明确,目前已知的IgLON家族的功能包括调节神经突起生长、树突分支和突触形成等^[8-9]。抗IgLON5抗体由Sabater等^[5]在2014年报道,其主要亚类为IgG1和IgG4,其中IgG1能特异性地与IgLON5的免疫球蛋白样结构域2发生反应,引起细胞表面IgLON5簇的减少,且这种下调是不可逆的,并与抗体诱导的内化有关^[10]。最初报道的数例患者尸检结果提示,抗IgLON5抗体相关脑病存在神经元的丢失以及大量过度磷酸化的tau蛋白沉积,主要累及脑干被盖区和下丘脑^[5],表明该疾病具有神经退行性变的特点。同时,抗IgLON5抗体相关脑病与HLA DRB1*1001和DQB1*0501等位基因有着密切的相关性,说明该病的发生与神经免疫有一定的关联。对于自身免疫及神经退行性变之间的联系,相关研究提出可能是IgLON5 IgG破坏了细胞外与细胞骨架之间的串扰,从而引起神经丝的异常积累,最终导致神经退行性变^[11]。Erro等^[12]发现并报道了1例无tau蛋白沉积的抗IgLON5抗体相关脑病患者,表明tau蛋白沉积

可能是疾病后期出现的继发性改变,支持自身免疫机制先于神经退行性变,并且抗IgLON5抗体可能引起患者神经退行性改变的假设。

巨细胞病毒属疱疹病毒科,在人群中的感染较为普遍,与其他疱疹病毒一样,巨细胞病毒可在宿主体内建立终身潜伏期,在宿主的一生中能多次反复激活^[13]。对于免疫功能正常者来说,其感染症状一般较为轻微,极少发生颅内的感染,巨细胞病毒性脑炎多见于免疫力低下者,例如HIV感染者、器官移植者^[2]。巨细胞病毒能够感染几乎所有的脑细胞类型,包括构成血脑屏障的脑微血管内皮细胞、脑血管周细胞和星形胶质细胞^[13-14]。感染神经细胞后,巨细胞病毒可通过病毒复制以及介导的免疫反应直接或间接地损害神经系统,患者出现头痛、呕吐、意识障碍、癫痫等临床表现。细菌、病毒等病原体感染可引起自身免疫^[15],且有研究指出病毒性感染可能是抗IgLON5抗体相关脑病的触发因素^[16]。该患者此前可能有巨细胞病毒感染,因此诱发了抗IgLON5抗体相关脑病,在抗体相关作用下机体免疫功能出现问题,从而进一步导致病毒侵入神经系统。

巨细胞病毒性脑炎的确诊主要依赖于聚合酶链反应或mNGS脑脊液病毒核酸阳性、脑脊液和(或)血清抗病毒抗体IgM阳性,治疗上可使用更昔洛韦,若效果欠佳可联合应用膦甲酸^[17]。抗IgLON5抗体相关脑病的诊断依赖于在血清和(或)脑脊液中检出抗IgLON5抗体,随着技术发展,检出该抗体较为简单,问题的关键在于在临床接诊过程中要考虑到该疾病的可能。目前免疫治疗对抗IgLON5抗体相关脑病是否有益仍无明确定论,且大多数患者免疫治疗的效果有待提高^[18]。尽管如此,相关指南中仍提出对于所有首次发病的AE患者均应接受包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白及血浆置换在内的一线免疫治疗,其中静脉应用激素可作为首选,对于重症患者可采用激素与免疫球蛋白联用的方案^[19]。本例患者入院时存在意识障碍,症状较重,经过及时的激素联合免疫球蛋白以及抗病毒治疗,患者病情明显好转,预后良好。有研究提出IgLON5亚类以IgG1为主的患者对免疫治疗的反应更好,此外较低的神经纤维丝轻链(一种神经元损伤标志物)值,可能与良好治疗反应之间有一定的关联^[7, 11]。本例患者未行抗IgLON5抗体亚型及神经纤维丝轻链值的检测,相关基因检测示存在HLA-DRB1*0101、DRB1*1201、DQB1*0501、DQB1*0301等位基因,与之前的报道有所不同,这与其对免疫治疗的反应是

否相关仍需进一步研究。同时,既往大多数病例均为慢性病程,发病时间较长,这可能是其对免疫治疗反应差的原因之一。

综上所述,本文报告1例抗IgLON5抗体相关脑病合并巨细胞病毒性脑炎患者,该患者抗IgLON5抗体相关脑病临床表现不典型,发病前期以认知障碍为主,睡眠障碍症状不明显,且入院时的意识障碍表现,容易漏诊抗IgLON5抗体相关脑病。该病合并巨细胞病毒性脑炎极为罕见,其致病机制尚未明确,及时的免疫治疗与抗病毒治疗为该患者带来了较好的预后。

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 构思与设计为庄瑞雪、解忠祥,资料收集与整理为刘婉琦、王恺悦,案例提供为亓法英,论文撰写为庄瑞雪,论文修订为解忠祥,刘婉琦、亓法英审校

参 考 文 献

- [1] Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease[J]. *Neurology*, 2017, 88(18): 1736-1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003887.
- [2] Lancini D, Faddy HM, Flower R, et al. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults[J]. *Med J Aust*, 2014, 201(10): 578-580. DOI: 10.5694/mja14.00183.
- [3] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [4] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. *Stroke*, 1988, 19(5): 604-607. DOI: 10.1161/01.str.19.5.604.
- [5] 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-mortem study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 575-586. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1.
- [6] 王小倩, 韩菊萍, 黄亚锦, 等. 抗IgLON5抗体相关脑病研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47: 681-685. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.11.012.
- [7] Grüter T, Möllers FE, Tietz A, et al. Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease[J]. *Brain*, 2023, 146(2): 600-611. DOI: 10.1093/brain/awac090.
- [8] Karageorgos D. Neural GPI-anchored cell adhesion molecules[J]. *Front Biosci*, 2003, 8: s1304-1320. DOI: 10.2741/1214.
- [9] Hashimoto T, Yamada M, Maekawa S, et al. IgLON cell adhesion molecule Kilon is a crucial modulator for synapse number in hippocampal neurons[J]. *Brain Res*, 2008, 1224: 1-11. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.05.069.
- [10] Sabater L, Planagumà J, Dalmau J, et al. Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 226. DOI: 10.1186/s12974-016-0689-1.
- [11] Landa J, Gaig C, Plagumà J, et al. Effects of IgLON5 antibodies on neuronal cytoskeleton: a link between autoimmunity and neurodegeneration[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(5): 1023-1027. DOI: 10.1002/ana.25857.
- [12] Erro ME, Sabater L, Martínez L, et al. Anti-IgLON5 disease: a new case without neuropathologic evidence of brainstem tauopathy[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(2): e651. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000651.
- [13] Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22(1): 99-126, Table of Contents. DOI: 10.1128/CMR.00023-08.
- [14] Alcendor DJ. Human Vascular Pericytes and cytomegalovirus pathobiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1456. DOI: 10.3390/ijms20061456.
- [15] Karagianni P, Alexopoulos H, Sourdi A, et al. West Nile virus infection triggering autoimmune encephalitis: pathophysiological and therapeutic implications[J]. *Clin Immunol*, 2019, 207: 97-99. DOI: 10.1016/j.clim.2019.07.007.
- [16] Ni Y, Shen D, Zhang Y, et al. Expanding the clinical spectrum of anti-IgLON5 disease: a multicenter retrospective study[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(1): 267-276. DOI: 10.1111/ene.15117.
- [17] 关鸿志. 病毒性脑炎的诊治[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(7): 747-754. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220308-00175.
- [18] 任海涛, 关鸿志, 范思远, 等. 抗IgLON5抗体相关脑病三例分析[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(8): 592-597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.08.007.
- [19] Ren HT, Guan HZ, Fan SY, et al. Encephalopathy associated with anti-IgLON5 antibody: report of three cases[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(8): 592-597.
- [19] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(9): 931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.
- Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2022 edition) [J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(9): 931-949.

(收稿日期: 2024-08-22)

(本文编辑: 王影)