

抗 γ -氨基丁酸受体脑炎的临床特征、诊断及治疗的最新进展

李竞一 潘松青

【中图分类号】 R512.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)05-0589-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.05.020

自身免疫性脑炎是一种涉及中枢神经系统的新近引起关注的免疫介导性疾病,其临床表现多种多样,从相对轻微或隐匿性的认知功能损害到较复杂的伴有难治性癫痫发作的脑病^[1]。近年来,随着对抗细胞表面抗原抗体及抗细胞内抗原抗体的认识及抗体检测技术的不断发展,越来越多的自身免疫性脑炎得以诊断^[2]。值得注意的是,自身免疫性脑炎的癫痫发作与自身免疫性癫痫并不是完全相同的概念。对于自身免疫性脑炎而言,其典型临床表现以癫痫发作、认知功能障碍、精神症状及不自主运动为特点,其中癫痫发作是自身免疫性脑炎常见症状,常表现为癫痫局灶性发作并快速进展为癫痫持续状态,且对抗癫痫药物耐药。在临床上针对 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体的自身抗体在多种神经系统疾病中起着致病作用,包括某些脑炎和自身免疫性癫痫。本研究总结了抗 GABA 受体脑炎的癫痫发作特点、诊断及治疗,以期增加对此类疾病的认识。

1 发病机制

神经自身抗体以细胞内抗原或细胞膜表面抗原为目标^[3]。针对细胞外神经元突触和细胞膜蛋白的抗体与癫痫的发生有关^[4]。抗 γ -氨基丁酸(A型/B型)受体 [γ -aminobutyric acid(A/B) Receptor, GABA(A/B)R] 抗体被认为是致病性自身抗体,其可能的发病机制是改变靶抗原的数量或功能而起到直接致病作用。

GABABR 是涉及谷氨酸调节系统突触前和突触后 G 蛋白耦连的受体^[5-6], GABABR 抗体与 GABABR 的 B1 亚基结合,抑制突触传递^[4]。GABA B1aR 在轴突末端介导突触前抑制谷氨酸的释放,通过调节 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体激活,限制高活性状态的持续时间、激发频率并因此防止过度的神经元同步放电,特别是在海马体中成为网络振荡的关键因素^[7]。GABAB1bR 更常见于突触后的树突部位,且会引起缓慢的突触后抑制^[5,8]。小鼠 GABABR 尤其是 GABAB1a R 的破坏以及人的某些遗传变异与颞叶癫痫有关^[9-11]。有研究推测,在疾病的初始阶段抗 γ -氨基丁酸 B 型受体抗体(γ -aminobutyric acid B Receptor-antibody, GABABR-Ab)的阻滞促进了大批神经元的同步化,从而诱发了癫痫发作。因此, GABABR-Ab 在脑炎的初期可能起着主要作用^[8]。与 GABABR 自身抗体相关的自身免疫性脑炎在 2010 年首次被描述^[12]。

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[李竞一 潘松青(通信作者)]

GABAAR 是 1 个配体门控的氯离子通道,在中枢神经系统中介导快速抑制性突触传递,在突触处大多数 GABAAR 包含 2 个 α 亚基、2 个 β 亚基和 1 个 γ 亚基,排列方式为 γ - β - α - β ,而这种受体的药理学或遗传改变可能会引起癫痫^[13-14]。据报道,在自身免疫性脑炎中 GABAAR 的 $\alpha 1$ 和 $\beta 3$ 亚基的自身抗体与癫痫发作和癫痫持续状态有关^[15],但随后有人发现 $\gamma 2$ 亚基也是自身抗体的靶点^[16]。GABAAR 抗体与 GABAAR 结合可导致神经元兴奋性增强和癫痫发作,针对 GABAAR 的 $\alpha 1$, $\beta 3$ 和 $\gamma 2$ 亚基的抗体大概通过交联和内在化作用导致了突触 GABAAR 复合物的减少,因此 GABAAR 抗体与一种以癫痫反复发作作为特征的严重脑炎有关^[4]。

2 临床特征

最近的研究结果表明,自身免疫性疾病患者发生癫痫的风险几乎是其他患者的 4 倍,17.5% 的癫痫患者同时患有自身免疫性疾病^[17-18]。癫痫发作一般发生在自身免疫性疾病确诊后的 1~2 年内。与成年人比较,患有相同自身免疫性疾病的儿童患癫痫的风险始终较高,且有数据显示女性患癫痫的风险更高^[19]。

相关研究首先将与 GABABR 抗体阳性的患者相关的神经系统症状描述为边缘性脑炎,且伴有早期和频繁的癫痫发作,而癫痫发作通常是源于颞叶的局灶性发作,也可能出现继发性泛化和癫痫持续状态^[20]。然而有研究发现在疾病的最早阶段只有少数患者出现了典型的边缘性脑炎,大多数人在出现行为障碍之前经历了 1 个月的亚急性癫痫发作阶段,且在此阶段癫痫发作间期神经系统检查和脑部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)表现正常,大多数脑电图(Electroencephalography, EEG)记录仅具有非特异性特征^[1,8]。MRI 检查特异性表现为在 1 个或 2 个颞叶出现横向弛豫液体衰减反转回复(T_2 -weighted and fluid-attenuated inversion recovery, T_2 -FLAIR)高信号改变, T_1 加权图像显示海马角信号较低,表明神经元和星形胶质细胞坏死,这可能与癫痫发作、脑缺血和缺氧有关^[20]。除此以外, GABAB 受体抗体阳性患者与癌症的相关性高于大多数其他抗体阳性的患者,大约 50% 的患者可诊断出患有小细胞肺癌,在极少数情况下胸腺瘤、恶性黑色素瘤、乳腺癌、直肠癌、多发性骨髓瘤、食管癌、肉瘤样癌和胃腺癌也可见。一项前瞻性研究描述了中国抗 GABABR 脑炎患者的病死率并评估了死亡的预测因素,提供了 3 个相关的发现:(1)抗 GABABR 脑炎的病死率为 32.1% (9/28); (2)肿瘤进展是抗 GABABR 脑炎

最常见的死亡原因,其次是重症肺炎、癫痫持续状态和败血症感染性休克;(3)高龄、肿瘤、深静脉血栓形成等并发症与死亡风险增加显著相关^[12]。非副肿瘤性抗 GABABR 脑炎似乎对免疫治疗反应更好,预后也更好。有趣的是,发生于 45 岁之前的抗 GABABR 脑炎似乎与癌症无关,且 GABABR 抗体常常只能在血清中发现^[8]。

抗 GABAAR 脑炎的主要症状是反复发作、无法控制的癫痫,且常进展为难治性癫痫持续状态,往往伴随认知功能障碍、行为改变、意识下降和运动障碍^[4]。不伴随肿瘤却患有炎性脑病的儿童一般更容易出现癫痫发作,伴随肿瘤的年龄较大的患者出现癫痫发作的可能性较小^[16]。有研究表明,抗 GABAAR 抗体可与病毒性脑炎(如单纯疱疹病毒 1 型和人疱疹病毒 6 型)或与其他神经自身抗体如 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-Methyl-D-aspartic acid Receptor, NMDAR)、富亮氨酸胶质瘤不活化蛋白 1(Leucine-rich glioma-inactivated 1, LGI1), GABABR 和谷氨酸脱羧酶(Glutamic acid decarboxylase 65, GAD65)自身抗体共存^[4]。抗 GABAAR 抗体阳性患者除了经典的 MRI 影像学表现外,往往在边缘系统外表现出广泛的 T₂-FLAIR 高信号病变^[1]。抗 GABAAR 脑炎主要表现为多灶性单侧或双侧皮质下 MRI T₂/FLAIR 异常,通常涉及颞叶(95%的病例),这些 T₂/FLAIR 改变可在疾病过程中消失或出现新的病灶,且很少出现造影增强,有时与患者的症状只有有限的相关性。这些 MRI 发现很重要,因为它们不仅在抗 GABAAR 脑炎中很常见(77%的患者),而且还很少出现在其他自身免疫性脑炎中,这就为临床识别 GABAAR 自身免疫性脑炎提供了有价值的线索。根据研究及以往经验,约 40%的抗 GABAAR 脑炎患者伴随有肿瘤,主要是胸腺瘤,其他肿瘤如霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤较少,它们可能导致免疫系统的改变以及自身免疫。尽管这种疾病很严重,至少部分患者仍然可能对免疫治疗和肿瘤治疗有反应,经过适当的治疗可以获得良好的预后。与其他自身免疫性脑炎比较,抗 GABAAR 脑炎对治疗的反应较 NMDAR 脑炎差^[16]。

3 诊 断

虽然患者的影像学表现可能变化多端,但在边缘结构中识别出能够提示自身免疫性脑炎的特征性表现就能提醒临床医生及时适当的临床检查并早做诊断。这种抗体介导的对神经元结构的攻击会导致局部炎症反应,因此临床和影像学表现取决于潜在免疫反应在神经系统中的具体位置。GABABR 受体抗体阳性的患者表现为典型的边缘脑炎特征,其特征是早期和频繁的癫痫发作,在 1 个或 2 个颞叶出现 T₂-FLAIR 高信号改变。抗 GABAAR 抗体脑炎以癫痫反复发作作为特征, MRI 表现为独特的多灶性和皮质下 T₂/FLAIR 高信号,应考虑 GABAAR 抗体相关性脑炎的可能^[4]。此外,这些患者往往在边缘系统外表现出广泛的 T₂-FLAIR 高信号改变^[15,21]。

当患者出现新发原因不明的精神状态改变时要考虑自身免疫性脑炎的可能。部分自身免疫性脑炎患者虽然存在严重的神经精神功能障碍,但并无神经影像学表现,最终血

清抗体检测阳性,诊断为自身免疫性脑炎。虽然没有独特的诊断特征可以明确地诊断自身免疫性脑炎,但当一些复杂和非典型病例出现新发精神症状时,及时进行血清学检测、早期诊断并启动治疗尤为重要^[1]。

当检测 GABAR 抗体时,虽然脑脊液似乎比血清对抗体检测更敏感,但血清和脑脊液均应同步检查,以避免假阴性结果。

目前,尚无针对抗 GABABR 抗体脑炎的统一诊断标准。除了脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)和/或血清中的抗 GABABR 抗体阳性外,诊断通常基于典型边缘系统受累的临床和影像学证据。当出现以下情况时,需要考虑抗 GABAR 脑炎的诊断:(1)血清或脑脊液中抗 GABAR 抗体检测阳性;(2)反复发作或难治性癫痫;(3)MRI 上显示的炎症变化;(4)个人或家族自身免疫疾病史;(5)对免疫治疗反应良好;(6)患者出现原因不明的新发精神症状。

4 治 疗

及早诊断自身免疫性脑炎至关重要,因为及时开始免疫抑制治疗可以控制癫痫发作或减少癫痫发作频率。在机制上免疫治疗和肿瘤治疗都是病因治疗,而抗癫痫药物是对症治疗。

对于抗 GABAR 脑炎目前的主要治疗方法是手术切除伴随的恶性肿瘤并进行一线免疫治疗。大多数抗 GABABR 脑炎经过免疫治疗可实现癫痫发作完全或部分缓解,而肺癌患者对免疫疗法的反应较差。一线免疫疗法包括甲基强的松龙冲击疗法、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换疗法以及上述疗法的组合。根据以往的经验,自身免疫性脑炎有可能复发,有研究建议在甲基强的松龙冲击治疗后应持续一段时间口服泼尼松龙治疗^[20]。自身免疫性脑炎患者如果症状严重,症状在发病 10~14 d 后仍未改善,可以考虑使用利妥昔单抗或环磷酰胺二线治疗。临床经验表明,不应单独使用免疫治疗以控制癫痫发作,而应与抗癫痫药物联合使用,以优化对于癫痫发作的控制,且口服免疫抑制剂加强的松、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤或利妥昔单抗可使抗癫痫药物维持在最低有效剂量,以减少副作用^[19]。适当的免疫治疗后自身免疫性脑炎患者的癫痫发作缓解率很高,似乎不需要长期使用抗癫痫药物来控制其癫痫发作。与成人比较,年轻患者在停用抗癫痫药物后更容易实现无癫痫发作。对于抗 GABAAR 脑炎患者,一旦癫痫发作得到控制,抗癫痫药物可以逐渐减量,对于脑炎后脑损伤和内侧面叶萎缩的患者,则可能需要长期使用抗癫痫药物控制癫痫发作^[4]。抗体能否反映疾病的严重程度及预后,目前还存在较大的争议。据相关研究发现血清和脑脊液的抗体滴度与初始病情严重程度存在相关性,且脑脊液抗体滴度还可以反映疾病的短期预后。国外研究表明,经治疗后抗体滴度的下降预示着结局良好^[22]。

5 结 语

抗 GABAR 脑炎的预后相对于抗 NMDAR 脑炎差,影
(下转第 598 页)