

富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性相关免疫脑炎 1 例临床分析并文献复习

强毅娜 高杰

【摘要】 目的 报道富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)自身抗体阳性免疫脑炎 1 例,结合文献分析,以提高临床医师对该病的认识。**方法** 结合文献分析该 LGI1 抗体阳性相关免疫脑炎患者的临床资料,并分析疗效。**结果** 中年男性急性起病,以肢体麻木、意识丧失、精神症状、癫痫发作、四肢不自主运动为主要临床表现并伴低钠血症。脑脊液细胞、生化、免疫均正常,肿瘤相关抗原未见异常,副肿瘤抗体阴性,影像学检查排除颅内肿瘤。脑电图检查示右侧额颞导多量阵发性慢波异常及棘慢综合波。双侧海马区冠状位 FLAIR 序列提示双侧高信号,血清及脑脊液 LGI-1 抗体均(++)。**结论** LGI1 自身抗体阳性免疫脑炎以颞叶癫痫作、精神异常为主要临床表现,常伴有低钠血症,病灶累及颞叶内侧为主,海马冠状位 FLAIR 序列常为高信号,免疫调节治疗及大剂量激素效果显著。

【关键词】 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白 脑炎 颞叶癫痫 免疫球蛋白 糖皮质激素

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)03-0174-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.03.008

Clinical analysis of 1 patient with leucine-rich glioma inactivated-1 protein antibody positive limbic encephalitis: A case report and review of literature Qiang Yina, Gao Jie. Department of Neurology, the Fourth People's Hospital of Shaanxi, Xi'an 710043

【Abstract】 Objective To report one cases of leucine-rich glioma inactivated-1 protein antibody associated with limbic encephalitis, improving the clinical recognition of the disease. **Methods** We analyzed the clinical data and summarized curative effect combined with literature. **Results** Acute onset, middle-aged men with numbness, loss of consciousness, mental symptoms, seizures, limb involuntary movement as the main clinical manifestations and with hyponatremia. CSF biochemical, immune cells are normal and tumor related antigen did not see unusual, paraneoplastic antibody is negative, imaging exclusion of intracranial tumor. EEG show slow waves or epileptic form discharge. The flair MRI scans mainly show high signals in the medial temporal lobe. Blood and CSF LGI-1 antibodies is positive (++) . **Conclusion** Anti-LGI1 encephalitis often show temporal lobe epilepsy, mental disorders as the main clinical manifestations accompanied by hyponatremia. The flair MRI scans mainly show high signals in the medial temporal lobe, immune regulation and high dose hormone treatment is remarkable.

【Key words】 LGI1 Encephalitis Temporal lobe epilepsy Immunoglobulin Glucocorticoids

LGI1 抗体阳性相关的边缘叶脑炎常以急性或亚急性起病的记忆丧失、精神紊乱、癫痫发作、感觉异常、肢体不自主运动为主要表现;属于钾离子通道复合物相关脑炎,中年男性多见^[1],常被误诊为精神病或神经症;脑电图检查常提示有局灶性慢波或异常放电,影像学检查常可见一侧或双侧及颞叶异常高信号,血及脑脊液 LGI1 抗体阳性对该病有重要的诊断意义,抗癫痫及静脉注射免疫球蛋白、激素治

疗常有明显效果^[2]。本研究通过分析该例患者的临床特点,以提高临床医师对本病的认识,减少误诊漏诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,男,40岁,主因发作性右侧肢体、躯干麻木 40 d,伴意识丧失 4 d 入院。患者于 40 d 前闻到异味后头面颈部、右侧肢体及躯干麻木,头面颈部以两颞为著,同时出现背部烧灼感,脐以上至胸部有束

带感,全身出汗多,持续 10 余秒后缓解,发作时无头痛头昏、言语不利、无意识不清、双眼上翻、口吐白沫等症状,每日发作十余次,发作形式、持续时间及缓解方式均类似,未予诊治。曾到某中心医院就诊行 MRI、MRA 检查提示双侧海马异常信号,颅内血管未见异常,按 TIA 治疗,效果不佳,4 d 前患者背部出汗,随即出现意识不清、双眼上翻、流涎、双手舞动、下肢抽动等症状,发作持续 1~2 min 自行缓解,发作结束后 3~5 min 清醒,当日白天出现发作性幻听、幻视、自言自语,约 10 余次,夜间睡眠中有自言自语、双手摸索现象;1 d 前又出现发作性言语含糊,每次持续 3~5 min,共发作 5 次。既往史、家族史入院查体:患者出现近事遗忘,认知功能障碍,语言欠清晰,答非所问,烦躁不安,不自主动作增多,仍有幻觉,颅神经检查未见异常,四肢肌力 5 级,肌张力正常,共济运动未见异常,躯干深浅感觉未见异常,右小腿外侧浅感觉减退,双侧病理征均阴性,颈软无抵抗,脑膜刺激征阴性。患者睡眠过程出现双手不自主舞动,胡言乱语,大汗,烦躁及精神症状,为进一步诊治,收入院完善相关检查,明确诊断。

1.2 辅助检查

患者入院后完善血、尿、粪常规、血糖、血脂、血生化、肝肾功能、血凝、心肌酶谱、运动前后乳酸、肿瘤标志物均未见异常,血钠 126 mmol/L,脑脊液细胞、生化、免疫球蛋白均正常,甲状腺功八项、同型半胱氨酸系列、自身抗体均在正常范围内,血清总 IgE 530(<100 IU/ml=,自身抗体系列抗核抗体(+),神经元特异性烯醇化酶(Max)19.28 ng/ml(正常<16.3 ng/ml),肝胆胰脾双肾、甲状腺、前列腺彩超检查未见异常,心脏彩超正常,ECG 示窦性心动过速,脑脊液富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)抗体 IgG 阳性(++):1:10,血清富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)抗体 IgG 阳性(++):1:100,脑脊液及血清抗谷氨酸受体(NMDA 型)抗体 IgG、抗谷氨酸受体(AMPA1,AMPA2 型)抗体 IgG、抗接触蛋白关联蛋白 2(CASPR2)抗体 IgG、抗 GABA B 受体抗体 IgG 均为阴性。

1.3 诊疗过程

患者发作性症状起病,首发症状闻到异味,进一步 MRI 检查提示右侧颞叶内侧面见不规则稍长 T₂ T₁ 信号,边界不清,FLAIR 像呈高信号,DWI 呈等信号,增强扫描未见明显强化,考虑炎性病变。MRS 示右颞叶病灶处 Cho:16.9,Cr:12.7,NAA:

6.04,病灶对侧 Cho:17.7,Cr:8.9,NAA:13.0,8 h 视频脑电图检查和异常脑电图,清醒期背景减慢,右侧额颞导多量阵发性异常慢波。根据患者临床表现及病情分析定位于双侧海马,入院后患者烦躁不安,双手不自主运动,癫痫激发精神病症状明显,先后给予丙戊酸钠缓释片 500 mg,2 次/d,奥氮平早 10 mg,晚 5 mg,盐酸苯海索 2 mg,3/日口服,夜晚患者入睡不能,认知功能存在障碍,给予肌注苯巴比妥钠 200 mg 及地西洋 10 mg,盐酸咪达唑仑 10 mg 口服,患者醒来后精神症状控制仍不佳,进一步完善血及脑脊液检查后结合病史及影像学及脑电图检查,诊断考虑富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性相关免疫脑炎,即给予甲泼尼龙 1 000 mg×5 d、免疫球蛋白 20 g×5 d 静脉滴注,治疗过程中患者尿钾、尿钠、尿氯增多,血清钠 126.2 mmol/L(137~147 mmol/L)、氯 87.6 mmol/L(99~110 mmol/L)严重减低,考虑与患者脑耗盐综合征有关,及时缓慢给予静脉补充 0.9% 氯化钠溶液 1 500~2 000 mL/d,连用 22 d,同时口服生理盐水后恢复,定期复查血电解质。目前患者情况良好,不自主运动较前明显减少,癫痫发作频率显著降低,意识清楚,认知功能、精神症状、自主神经功能障碍等临床症状较入院前均明显改善。

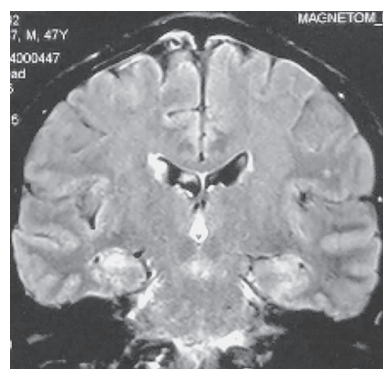


图 1 入院时关键 MRIT₂ HAI 示双侧海马示高信号

2 讨论

LGI1 抗体阳性脑炎是一种自身免疫性脑炎,LGI1 是由癫痫相关基因 LGI1 所编的的一种神经内分泌蛋白,该病常常以颞叶癫痫发作形式起病,患者发病前可有幻嗅、幻视、认知功能障碍、头痛、近记忆力下降、不自主运动、精神症状等,常常被误诊为精神疾病或其他脑炎。该病通常起病年龄 40~80 岁居多,平均年龄 60 岁,男性患者占多数,脑脊液细

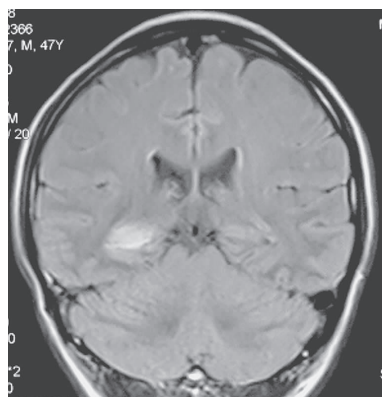


图2 治疗1月后关键 MRIT₂ FLAIR 示高信号

胞学、生化常提示正常或蛋白轻度升高,部分患者可出现单核细胞数增多,但均不特异。患者血清和脑脊液检查可检测出 LGI1 抗体阳性,对该病的诊断具有重要的意义,早期诊断及时进行免疫治疗常可获得满意的疗效。

由于 LGI1 抗体介导的免疫性脑炎常侵犯颞叶内侧,故临床上多数患者以颞叶癫痫为首发症状,MRI 上可表现为一侧或双侧颞叶长 T₁ 长 T₂ 信号,海马 FLAIR 序列呈现不规则片状的高信号,DWI 呈现等信号,增强扫描未见明显强化,MRS 常提示 Cho 峰及 NAA 峰病灶处较对侧明显降低,Cr 峰较正常一侧偏高。脑电图可见一侧或双侧颞叶的异常慢波活动或痫样放电,该类患者通常对抗癫痫药物的治疗反应不佳,大剂量的激素治疗及免疫球蛋白通常有较好的效果。

大部分的 LGI1 阳性患者不存在恶性肿瘤,但少数约 5% 的 LGI1 抗体阳性脑炎患者常常合并有胸腺瘤、前列腺癌、肺癌等^[3],二者的关系目前还在进一步研究中,因此临床工作中应注意筛查肿瘤系列。

在该病进展过程中患者通常具有难以纠正的低钠血症,有研究指出可能与肾脏及下丘脑分泌的抗利尿激素有着密切的关系^[4],本例患者在治疗中出现了血钠下降,这与脑耗盐综合征有着密切的关系,故每日给予补充 0.9% NaCl 溶液 2 000 mL,血钠逐渐恢复,应注意在补液过程中速度应缓慢进行,不宜应用高渗盐水,以免发生脑桥中央髓鞘溶解而威胁生命。

LGI1 抗体阳性边缘叶脑炎国内外文献多数推荐使用激素治疗及静脉输注免疫球蛋白或和丙球蛋

白作为最佳治疗方案,甚至血浆置换也可起到一定的治疗效果^[5-7],但目前还没有一个明确的标准化的治疗方式及治疗时间,对于免疫调节疗法早期应用必要时采取联合手段通常可取得较好的疗效,患者的认知功能障碍、记忆障碍、不自主运动、癫痫发作次数、精神症状均可得到明显改善。但对于患者的远期预后还有待于进一步观察。

综上所述,临床工作中对于那些急性或亚急性起病的以颞叶癫痫为首发症状的伴有精神行为异常、伴有低钠血症、自主神经症状、记忆认知障碍的患者,结合影像学及脑电图提示颞叶受累的患者,应注意到 LGI1 抗体阳性脑炎的可能性^[8-9],但也应注意排除其他代谢性脑病。由于该病属于自身免疫性疾病,对免疫治疗效果通常较好,早期诊断结合血清及脑脊液中抗 LGI1 抗体阳性给予免疫调节治疗,对改善患者神经功能有重要的影响。

参 考 文 献

- [1] Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, et al. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(5): 722-730.
- [2] 刘萍, 纪勇, 阎超慧, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性相关边缘叶脑炎临床分析[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(2): 94-98.
- [3] Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients[J]. Brain, 2000, 123(Pt 7): 1481-1494.
- [4] Lai MZ, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to Potassium channels: a case series[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(8): 776-785.
- [5] Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis[J]. Ann Neurol, 2011, 69(5): 892-900.
- [6] Mayasi Y, Takhtani D, Garg N. Leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody encephalitis: A case report[J]. Neurology neuroimmunology & neuroinflammation, 2014, 1(4): e51.
- [7] Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy[J]. J Neuroimmunol, 2013, 265(1/2): 75-81.
- [8] 郑艺明, 孙葳, 王朝霞, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白自身抗体相关边缘性脑炎 1 例[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(4): 646-649.
- [9] 邹为, 李丹, 贾清, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体相关自身免疫性脑炎的临床特点[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(3): 177-180.

(2015-09-23 收稿 2015-11-19 修回)