

富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性边缘叶脑炎的临床特点并文献复习

李志方 董丽彬 孙彬彬 樊双义

【摘要】 目的 探讨富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)抗体阳性边缘叶脑炎的临床特点。**方法** 对本院收治的 1 例 LGI1 抗体阳性的边缘叶脑炎患者的诊治过程进行回顾性分析并复习相关文献。**结果** 患者为青年女性,亚急性起病,临床主要表现为记忆力下降、癫痫、闭经、情绪障碍。血和脑脊液 LGI1 抗体阳性;MRI 检查 T₂ 及 Flair 序列可见双侧颞叶内侧、海马高信号病灶;PET-CT 示双侧颞叶内侧、海马代谢活性对称性降低。经激素和免疫球蛋白联合治疗,疗效显著。**结论** LGI1 抗体阳性边缘叶脑炎以记忆力下降、癫痫发作为主要临床表现;病灶主要累及双侧颞叶内侧、海马;具有较好的免疫治疗效果,及时的诊断及治疗有助于患者的恢复。

【关键词】 抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白 边缘叶脑炎 免疫治疗

【中图分类号】 R512.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)05-0444-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.05.015

Clinical analysis of positive leucine-rich glioma inactivated-1 antibody associated limbic encephalitis and literature review Li Zhi fang, Dong Libin, Sun Binbin, et al. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071

【Abstract】 Objective To explore the clinical features and therapeutic outcomes of positive leucine-rich glioma inactivated-1 antibody (Anti-LGI1) associated limbic encephalitis. **Methods** One case with anti-LGI1 limbic encephalitis was analyzed retrospectively, and the literature was reviewed. **Results** A young woman was admitted to the hospital due to subacute onset of declination of recent-memory function, epilepsy, mood disorder and amenorrhea. LGI1 antibody both in blood and cerebrospinal fluid was positive. T₂ or flair MRI scans revealed abnormal signals in bilateral medial temporal lobes and hippocampus. While PET-CT showed the decreased metabolism of bilateral medial temporal lobes and hippocampus. And glucocorticoid combined intravenous immunoglobulins (IVIg) showed remarkable outcome. **Conclusion** Anti-LGI1 limbic encephalitis was characterized by memory function impairment, epilepsy, mood disorder with specific LGI1 antibody. Bilateral medial temporal lobes and hippocampus were major affected while immune therapeutic effect was significant. Prompt diagnosis and treatment might be helpful for patients in recovery.

【Key words】 Leucine-rich glioma inactivated-1 antibody Limbic encephalitis Immune therapy

边缘叶脑炎指累及海马、颞叶、杏仁核、岛叶及扣带回皮质等边缘结构,主要表现为近记忆障碍、精神行为异常和癫痫发作为特点的中枢神经系统炎性疾病。既往认为边缘叶脑炎为肿瘤相关性疾病,多预后不良。近年发现部分边缘叶脑炎患者体内存在抗神经元表面抗原的抗体,如电压门控钾离子通道抗体(voltage-gated potassium channel, VGKC),该类患者一般不伴发恶性肿瘤,对免疫治疗效果较好。其中富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(leucine-rich glioma-inactivated 1, LGI1)抗体阳性边缘叶脑炎为

VGKC 受体复合体脑炎最常见的类型^[1]。国内崔丽英教授于 2013 年首次报道该病^[2]。本研究现对本院收治的 1 例 LGI1 抗体阳性的边缘叶脑炎患者的临床表现、影像学特征和实验室检查以及治疗进行回顾性分析并复习相关文献,以提高对本病的认识,减少误诊漏诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,女,27 岁,主因“记忆力下降 3 月余,发作性意识不清 1 个月”于 2016 年 1 月 12 日入院。患者

于 2015 年 10 月 1 日开始无明显诱因出现记忆力下降,以近记忆受损为主,并出现情绪低落,对任何事情失去兴趣等情绪改变以及闭经。未到医院诊治。后分别于 2015 年 12 月 8 日、10 日 2 次突发意识丧失伴四肢抽搐、口吐白沫,持续约 2 min 后意识逐渐恢复。就诊于当地医院,查头颅 MRI 发现双侧海马异常信号,诊断“颅内感染、继发性癫痫”,予卡马西平、小剂量地塞米松、抗病毒治疗,症状未见明显缓解。患者既往体健,经期规律,避孕套避孕。入院后查体:神清语利,情绪低落,记忆力、计算力、判断力明显下降;MMSE(mini-mental state examination)评分 16 分(大学文化)。汉密尔顿抑郁量表-21 项(HAMD-21)评分 28 分,汉密尔顿焦虑量表评分 10 分;颅神经检查未见明显异常;四肢肌张力正常,肌力 5 级,两侧腱反射正常对称,病理征未引出;面部及四肢未见明显抽动和自主运动;共济运动检查未见明显异常;肢体痛温觉、触觉和深浅感觉正常对称。

1.2 辅助检查

入院后完善相关检查。考虑到外院磁共振显示双侧颞叶内侧病变,重点完善颅内感染、肿瘤、自身免疫性脑炎相关抗体筛查、副肿瘤综合征相关抗体筛查。甲功五项:游离 T4 10.05 pmol/L;人绒毛膜促性腺激素<2.39 mIU/mL;脑脊液常规未见异常;脑脊液生化示 $\beta 2$ 微球蛋白 2.10 mg/L、蛋白质 0.79 g/L;脑脊液 BBB 通透性 7.56×10^{-3} , IgG 指数 0.91, GSF 髓鞘碱性蛋白(MBP) 3.71 $\mu\text{g/L}$, 血髓鞘碱性蛋白(MBP) 5.84 $\mu\text{g/L}$, 血髓鞘碱性蛋白自身抗体(MBP. Ab) 1.58, 血抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG. Ab) 0.947;血、脑脊液 LGI-1 抗体阳性(++++)。血、脑脊液 NMDA、AMPA1、AMPA2、CASPR2、GABA_B 抗体阴性;副肿瘤标志物 Amphiphysin、CV2、PNMA2(Ma2/Ta)、Hu、Yo、Ri 均为阴性;脑脊液及血神经节苷脂谱抗体阴性;脑脊液病毒检查全套阴性;血细胞分析、大小便常规潜血、出凝血功能、肝肾功能、心肌酶、血清维生素和叶酸、动态血沉、免疫组合、抗核抗体谱、性激素六项等均未见明显异常。头颅 MRI 平扫示双侧颞叶内侧、海马长 T₁ 长 T₂ 高 FLAIR 信号,增强扫描未见明显强化(图 1)。磁共振波谱分析未见明显异常。全身 PET-CT 示双侧颞叶内侧、海马代谢活性对称性降低(图 1),余未见明显肿瘤征象;盆腔及妇科彩超未见异常;甲状腺彩超、腹部彩超未见异常。脑电图示正常范围脑电图(口服卡马西平 0.2 g, 2 次/d)。

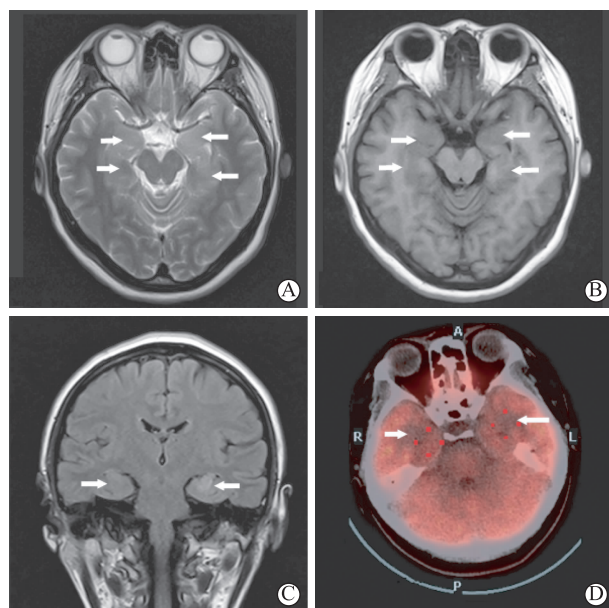


图 1 患者头颅 MRI 及 PET-CT 检查 A-C 为头颅 MRI 平扫示双侧颞叶内侧、海马长 T₁ 长 T₂ 高 FLAIR 信号病变;D 为 PET-CT 脑显像示双侧颞叶内侧、海马低代谢改变

1.3 诊断、治疗及预后

患者临床主要表现为亚急性起病的记忆力下降、癫痫,影像学检查提示双侧颞叶内侧、海马病变,血、脑脊液 LGI-1 抗体阳性,临床诊断抗 LGI1 边缘叶脑炎。先予丙种球蛋白冲击治疗(0.4 g/kg 体重,5 次)。后甲强龙序贯冲击治疗,从 1 g/d 开始,逐渐减量。出院后继续口服甲泼尼龙。于 2016 年 3 月 17 日住院复查,患者临床症状较前明显好转,遗留有轻微的情绪低落,月经正常,癫痫未再发作。MMSE 评分 28 分,汉密尔顿抑郁量表-21 项评分 10 分,汉密尔顿焦虑量表评分 7 分。复查头颅 MRI 示双侧颞叶内侧、海马异常信号仍然存在。

2 讨论

LGI1 抗体阳性边缘叶脑炎是近年来才被认识的一种自身免疫性疾病。Honnorat 等从 VGKC 自身抗体的患者中发现,后证实其是一种突触疾病, LGI1 才是其作用的具体靶点^[3]。LGI1 为突触前膜分泌的一种糖蛋白,连接突触前的 ADAM22 和突触后的 ADAM23,构成一个跨突触的复合体,包括突触前的 kv. 1 通道和突触后的 AMPA 受体,通过调节 kv. 1 通道和 AMPA 受体,影响突触的传递^[4-5]。该病常累及双侧颞叶内侧、海马导致记忆障碍和癫痫发作,在患者血液及脑脊液中可检测出抗 LGI1 抗体。多数患者并不合并肿瘤。由于对免疫

治疗效果良好,早期诊断对该病的治疗具有重要意义。

LGI1 抗体阳性边缘叶脑炎约占自身免疫突触脑炎的 30% 左右,平均发病年龄 64 岁(36~83 岁),60%~70% 为男性^[6],主要临床表现包括(1)急性或亚急性起病的认知功能障碍,还包括精神行为异常、幻觉、睡眠障碍、焦虑抑郁、自主神经功能紊乱等。上述症状与该病常累及颞叶内侧、海马、杏仁核等区域有关。本例患者出现了以近记忆受损为主的认知功能障碍,并出现了情绪低落、对生活失去兴趣等抑郁症状,与文献报道一致,但无明显的行为异常;(2)癫痫发作:特征性的发作类型是面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizures, FBDS),约 40% 的患者会出现。表现为面部抽动样动作和同侧手臂肌张力障碍,通常持续时间不超过 5 s,但极其频繁,平均约 50 次/d,伴或不伴意识障碍^[6]。目前大多数学者认为 FBDS 是张力性癫痫发作,可能与额叶和基底节有关。患者还可表现为其它类型的癫痫,通常对抗癫痫药物反应较差,但对类固醇激素、丙种球蛋白或血浆置换效果较好。本例患者无 FBDS 发作,但病程中出现了 2 次强直阵挛发作,脑电图检查无特异性,经抗癫痫及免疫治疗后未再发作;(3)低钠血症:文献报道大约 60% 的患者可出现,并且通常表现为顽固性低钠血症^[7]。大多数病例属于抗利尿激素分泌不当综合征^[8]。该现象在其他免疫相关性边缘叶脑炎中非常罕见,其病理生理机制尚不清楚。国内天坛医院报道一组 7 例患者,临床表现认知功能下降 5 例,主要为近记忆力受损;精神行为异常 4 例;癫痫发作 4 例,其中 FBDS 1 例;睡眠障碍 3 例;自主神经功能障碍 2 例,表现为体位性低血压、便秘、尿潴留^[9]。上述研究样本量均很小,尚需积累更多的临床资料。

LGI1 抗体阳性是本病特异性的指标。随着免疫治疗后病情好转,抗体滴度往往也会下降^[6]。文献报道 LGI1 抗体阳性患者合并肿瘤的机率不到 10%。本例患者血清及脑脊液 LGI1 抗体阳性支持本病的诊断。尽管包括全身 PET、肿瘤标志物及副肿瘤标志物在内的肿瘤筛查均阴性,但仍不能除外合并潜在肿瘤的可能,应定期随访复查。多数 LGI1 抗体阳性边缘叶脑炎患者(60%)头颅 MRI 的 T₂ 像可显示双侧海马高信号,少数患者仅显示一侧海马信号异常或 MRI 正常^[7]。除颞叶内侧最常累及外,基底节也可受累^[5]。PET 常显示一侧或双侧海马、基底节高代谢改变,少部分患者可出现低代谢异

常改变^[6]。本例患者头颅 MRI 显示病变仅累及到双侧颞叶内侧包括双侧海马,而基底节未见明显异常,可解释患者临床表现以认知功能障碍、情绪改变、癫痫为主,而未出现特征性的 FBDS。PET 检查则显示少见的低代谢改变。

目前对该病的诊断尚无统一标准。当中老年患者出现急性或亚急性起病的认知功能障碍、癫痫或频繁发生的 FBDS、顽固性低钠血症等临床表现以及边缘系统受累的影像学证据,提示本病的可能。此时应尽早进行血清及脑脊液的 LGI1 抗体检测,同时完善颅内感染、全身肿瘤筛查、血清及脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体、副肿瘤综合征相关标志物的检测。本例患者临床主要表现为记忆力下降、癫痫,影像学检查提示双侧颞叶内侧、海马病变,血、脑脊液 LGI1 抗体阳性,肿瘤筛查及血清、脑脊液检查排除肿瘤、其它自身免疫性脑炎、病毒性脑炎等疾病,临床诊断抗 LGI1 边缘叶脑炎。本病多为中老年患者,与既往报道不同的是,该患者年龄仅 27 岁并出现闭经,故入院时曾考虑过抗 NMDA 自身免疫性脑炎,但随后的妇科 B 超、激素水平、自身免疫性脑炎相关抗体检查不支持该病。患者妇科检查及激素水平未见明显异常,经积极治疗后月经恢复正常,推测闭经可能与情绪心理改变有关。本病需与病毒性脑炎、其它自身免疫性脑炎、副肿瘤综合征、克-雅病等鉴别。

因 LGI1 抗体阳性边缘叶脑炎对类固醇激素、丙种球蛋白或血浆置换效果较好^[10-11],因此早期诊断对该病的治疗尤为重要。Shin 等认为联合治疗组预后优于单一治疗组,早期治疗预后好^[5]。国内王玉平教授报道 10 例患者,其中 9 例接受类固醇激素联合免疫球蛋白治疗,1 例患者仅接受单一的类固醇激素治疗,随访 10 个月除 1 例患者在出院后 2 个月死亡外,其余 9 例患者的 mRS 评分均得到显著改善^[11]。对治疗效果不佳的患者可考虑利妥昔单抗或环磷酰胺等二线治疗。本例患者在外院曾予小剂量地塞米松治疗,临床症状无明显缓解。入院明确诊断后即予丙种球蛋白冲击治疗 5 d (0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹),后甲强龙序贯冲击治疗,从 1 g/d 开始逐渐减量,患者临床症状明显缓解。出院后继续口服甲泼尼龙,2 个月后复查仅遗留有轻微的情绪改变,认知功能正常,月经正常,癫痫未再发作。表明类固醇激素联合丙种球蛋白治疗有效,但复查头颅 MRI 显示

(下转第 449 页)

(上接第 446 页)

双侧颞叶病灶仍然存在,说明临床症状与影像学表现不匹配,影像学恢复落后于临床症状。

综上所述,对于急性或亚急性起病的记忆减退、癫痫或 FBDS、难以解释的低钠血症以及影像学提示边缘系统受累的中老年患者,应想到抗 LGII 边缘系统脑炎的可能。应尽早检测血清及脑脊液的抗 LGII 抗体并排除副肿瘤及其它类型的自身免疫性脑炎,明确诊断后及时给予免疫治疗。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 金丽日,柳青,任海涛,等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性边缘系统脑炎一例临床特点[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 461-464.
- [3] Honnorat J. Is autoimmune limbic encephalitis a channelopathy? [J]. *The Lancet Neurology*, 2010, 9(8): 753-755.
- [4] Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to ep-

ilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-AD-AM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18161-18174.

- [5] 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.
- [6] Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 892-900.
- [7] Irani SR, Vincent A. The expanding spectrum of clinically-distinctive, immunotherapy-responsive autoimmune encephalopathies[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70(4): 300-304.
- [8] Szots M, Marton A, Kover F, et al. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 343(1/2): 198-202.
- [9] 唐鹤飞,刘玉坤,张然,等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性边缘系统脑炎 7 例临床分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2015, 22(3): 188-190.
- [10] Asztely F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126(6): 365-375.
- [11] Gao L, Liu A, Zhan S, et al. Clinical characterization of autoimmune LGI1 antibody limbic encephalitis[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 56: 165-169.

(2016-12-15 收稿)