

抗 igLON5 抗体综合征新进展

刘娟丽 王雷 程宏

【中图分类号】 R512.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)04-0489-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.035

自身免疫性脑炎是近年来神经内科的热点,随着检测技术的进步,不同种类的免疫性脑炎越来越多,关于抗 NMDA 受体脑炎、抗 LGI1 脑炎等文献很多,而关于抗 igLON5 抗体综合征方面病例及文献国内报道甚少,故特此对其综述。2014 年 Sabater^[1]等报道 1 组以睡眠异常、延髓功能障碍,步态不稳为临床表现,治疗效果较差,病死率较高的疾病,病理发现脑干、下丘脑 Tau 蛋白沉积,均伴有抗 igLON5 抗体阳性的综合征。其突出特点为睡眠障碍、球麻痹、动眼神经障碍、舞蹈样动作等,其他症状甚至掩盖或早于睡眠障碍,患者多因慢性睡眠障碍或神经变性疾病就诊,对本病缺乏认识,误诊率较高,造成致死性后果。本病若得以早期诊断、治疗,或许可改善预后^[2]。

1 发病机制

igLON5 是近年来发现的新的免疫球蛋白超家族粘附分子一员,具体功能不详^[3]。但 IgLON 家族的其他成员在大脑神经元寻路和突触的形成过程中有重要作用^[4-5],与自闭症、肿瘤发生相关^[6-7]。Sabater 等^[1]发现所有患者均有 igG4 和 igG1 亚型,二者致病机制不同。IgG4 抗体与抗炎反应有关,还与以下疾病相关^[8],即 MuSK 抗体阳性的重症肌无力, LGI1 或 CASPR2 抗体相关的脑炎^[9],发病机制为免疫反应导致靶器官抗体密度的可逆性降低所致,抗免疫治疗有效,而抗 IgLON5 抗体综合征免疫治疗几乎无效^[10]。Sabater 研究发现抗 igLON5 抗体主要亚型为 Ig4,同时还包括 Ig1 和少量 Ig2、Ig3^[6]。igLON 蛋白包含 3 个免疫球蛋白样域^[5]。抗 igLON5- Ig1 抗体识别抗原的免疫球蛋白样结构域 2 参与介导的免疫反应,导致神经元表面抗 igLON5 抗体不可逆的减少可能是抗 igLON5 抗体综合征的发病机制^[3]。

2 临床表现

本病平均发病年龄 64.5 岁,女性居多,多为慢性病程^[2];以睡眠障碍和运动障碍为主要表现,出现行走不稳、共济失调、构音障碍、吞咽障碍、中枢性低通气、舞蹈样动作、口面部不自主运动等。关于本病的文献报道目前较少, Gaig 等^[2]通过对 22 例确诊抗 igLON5 综合征总结出其临床表现,具体如下:

2.1 睡眠障碍

视频多导睡眠图提示阻塞性睡眠呼吸暂停、喘鸣、快速眼球运动期睡眠行为障碍如在床上挥动手臂、踢腿、喊叫、起床,偶可出现磨牙、大笑、唱歌等,也可见非快速眼球运动期和快速眼球运动期均出现的异常运动、睡眠结构异常,失眠、不可抗拒的白天过度嗜睡。研究发现 RBD 与帕金森病、多系统萎缩、痴呆等病密切相关,快速眼动期睡眠行为紊乱可能只是上述这些疾病的首发症状^[11]。某些药物应用或撤药时比如抗抑郁药、中枢性抗胆碱药以及镇静催眠药等也可出现 RBD。故 RBD 对本病诊断无特异性。RBD 和共核蛋白病变(synucleinopathies)之间存在比较密切的联系,共核蛋白病^[12]包括 1 组神经退行性障碍如帕金森病(PD)、Lewy 体痴呆等,它们共有的病理性损害是不可溶性 α -共核蛋白选择性地易感神经元和神经胶质细胞上沉积。与抗 igLON5 病理相似,故推测本病为共核蛋白病可能,需进一步证实。睡眠障碍多为本病的首发症状,但无特异性,患者多因此就诊,常常容易被忽视。

2.2 延髓功能障碍

多数患者出现构音障碍、吞咽困难、喉鸣、流涎、声带麻痹、呼吸衰竭发作。部分患者因中枢性呼吸衰竭需入住 ICU 治疗。Schröder^[13]报道 1 例以孤立吞咽困难发病的抗 igLON5 综合征。

2.3 步态异常

多因平衡功能受损所致,表现为走路不稳、经常跌倒、异常姿势反射,部分患者有起步困难。

2.4 自助神经障碍

尿频、尿潴留、夜间遗尿、发作性大量出汗、体位性低血压、心脏自主功能障碍如室性心动过速、心动过缓、应激性心肌病,并且心脏自主功能障碍有可能是本病猝死病因^[14-15]。

2.5 运动障碍

可表现为舞蹈病、肌阵挛、肢体震颤、口-下颌肌张力障碍、面肌痉挛。Ren Haitao^[16]报道 1 例以运动障碍为首发症状的本病。

2.6 类 psp 症状或动眼神经障碍

水平和垂直性核上性凝视麻痹,类似 PSP 表现,部分达到 PSP 诊断标准。

2.7 认知功能障碍

表现为注意力、记忆力、执行力障碍,部分达到痴呆诊断标准。

3 辅助检查

颅脑 MRI,脑电图,CSF 和肌电图检查无特异性。

作者单位:510062 广东省惠州市广州医科大学附属惠州医院(惠州市第三人民医院)神经内科(刘娟丽);河北省宣钢医院外一科(王雷);安康市人民医院神经内科[程宏(通信作者)]

Zhang^[15]提出 18F-FDG PET/CT 有助于诊断本病。视频多导睡眠图对本病诊断意义较大,可发现呼吸睡眠暂停,RBD 等。

4 诊断

2016 年 Gelpi 依据病理提出诊断标准^[10]如下:①可能的诊断标准须满足以下所有(1)神经退行性疾病伴有神经元缺失和神经胶质增生区有高度磷酸化的 Tau 蛋白,且无炎症浸润;(2)发现 p-Tau 的神经元缠结,有 3R-Tau,4R-Tau 神经毡形成的包涵体;(3)皮层下结构发现 p-Tau,包括下丘脑、脑干和脊髓腹侧被盖上;②很可能的诊断标准须满足可能的诊断标准及至少以下一项,即临床表现为睡眠障碍(NREM 和 REM 睡眠睡眠呼吸暂停),或脑干,主要是延髓功能障碍;HLA-DRB1 * 1001 和 HLA-DQB1 * 0501 基因阳性;确定的诊断标准须满足很可能的诊断标准同时血清或脑脊液 IgLON5 抗体阳性。

5 鉴别诊断

5.1 自身免疫性脑炎

部分自身免疫性脑炎可出现 RBD,其中以抗 LGI1 抗体脑炎、抗 Caspr2 抗体脑炎为代表,发病人群多为 60 岁左右的男性^[17]。抗 LGI1 抗体脑炎的临床特点是短时记忆力损害、癫痫发作、人格改变和快速动眼期睡眠异常等。癫痫发作典型表现是面、臂肌张力障碍发作,即一侧手臂及面部肌肉<3 s 的短暂收缩。约 60% 的患者出现低钠血症^[18];84% 的患者 MRI 表现为单侧或双侧颞叶内侧 T₂ 信号增强^[19]。抗 Caspr2 抗体脑炎^[20]可广泛侵及中枢神经系统和周围神经系统,表现为脑炎、周围神经过度兴奋(神经性肌强直、肌肉抽搐、肌束震颤或 Isaacs 综合征)或两者共同存在(Movan's 综合征)。Movan's 综合征^[21]的症状包括神经性肌强直、失眠、精神错乱、遗忘、幻觉等症状,多汗、心血管功能异常等自主神经功能异常和神经病理学疼痛。自身免疫性脑炎多急性或亚急性起病,在数天或数周内迅速发展,患者出现情绪、行为、记忆和(或)运动的改变,可有脑电图异常,相关抗体测定可鉴别。

5.2 运动障碍性疾病

抗 igLON 抗体 5 综合征可出现肌张力增高、不自主运动、震颤等类帕金森症或类 PSP 样表现,但同时多数伴有睡眠异常,多导睡眠图有异常,血或脑脊液 igLON5 抗体阳性可鉴别。

5.3 球麻痹

本病多数累及延髓,出现呼吸困难、球麻痹,需与脑卒中引起的球麻痹鉴别,颅脑 MRI 可作出鉴别。同时还需与进行性延髓麻痹鉴别,进行性延髓麻痹是延髓和桥脑神经运动核的变性疾病,为运动神经元病的一种类型,呈进行性吞咽困难、构音不清及面肌和咀嚼肌的无力,是一种进行性延髓麻痹。其中肌萎缩侧索硬化症发病快,病情重,可致患者瘫痪甚至危及生命。进行性延髓麻痹可致患者呼吸吞咽困难、呛咳、发音不清,严重影响患者生活质量,且常因并发吸

人性肺炎、窒息等而危及生命。

6 治疗及预后

包括免疫治疗和一般治疗。

6.1 免疫治疗

分为一线免疫治疗、二线免疫治疗和长程免疫治疗。一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和血浆交换。二线免疫药物包括利妥昔单抗与静脉用环磷酰胺,主要用于一线免疫治疗效果不佳的患者(详见中国自身免疫性脑炎诊治专家共识)。本病多数对免疫治疗无效或收效甚微^[1],有学者^[16]给予静注丙种免疫球蛋白、霉酚酸酯治疗后患者临床症状、抗 igLON5 抗体滴度均明显好转,可能与病程短、就诊及时相关。抗 igLON5 综合征病程长,免疫反应导致细胞表面神经元功能不可逆障碍引发神经细胞变性,新 Tau 蛋白沉积,故若及时发现、治疗,神经元功能障碍可能恢复,临床症状可改善^[1]。

6.2 一般治疗

对于肢体震颤可给予美多芭,呼吸衰竭需重症监护病房治疗,给予改善睡眠、降低肌张力等对症治疗。

7 结束语

有关抗 igLON5 抗体综合征文献目前相对较少,对本病认识相对欠缺,随着病例样本增多,将对其有更深入的认识。当临床上经常遇到睡眠障碍的患者,尤其多导睡眠图提示 RBD、睡眠呼吸暂停、喘鸣,或白天嗜睡合并步态异常、吞咽困难、构音障碍、舞蹈样动作、肢体震颤、动眼神经障碍等需高度怀疑本病^[1]。完善脑脊液、血清抗体检测及 HLA-DQB1 * 0501 和 HLA-DRB1 * 1001 检测以便早期诊断、治疗。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Gaig C, Graus F, Compta Y. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease[J]. *Neurology*, 2017, 88(18): 1736.
- [3] Sabater L, Planagumà J, Dalmau J, et al. Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 226.
- [4] Hashimoto T, Maekawa S, Miyata S. IgLON cell adhesion molecules regulate synaptogenesis in hippocampal neurons[J]. *Cell Biochem Funct*, 2010, 27(7): 496-498.
- [5] Karagogeos D. Neural GPI-anchored cell adhesion molecules[J]. *Front Biosci*, 2003, 8(1-3): S1304-S1320.
- [6] Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders[J]. *European Journal of Neurology*, 2015, 22(8): 1151-1161.
- [7] Ng JK, Malotka J, Kawakami N, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies[J]. *Neurology*, 2012, 79(23): 2241-2248.

- [8] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1338(1): 94-114.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.
- [10] Gelpi E, Hoeflberger R, Graus F, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy[J]. Acta Neuropathol, 2016, 132(4): 531-543.
- [11] Schröder JB, Melzer N, Ruck T, et al. Isolated dysphagia as initial sign of anti-IgLON5 syndrome[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 4(1): e302.
- [12] Högl B, Heidbreder A, Santamaria J, et al. IgLON5 autoimmunity and abnormal behaviours during sleep [J]. Lancet, 2015, 385(9977): 1590.
- [13] Brueggemann N, Wandering KP, Gaig CA, et al. Dystonia, lower limb stiffness, and upward gaze palsy in a patient with IgLON5 antibodies[J]. Movement Disorders, 2016, 31(5): 762-764.
- [14] Ren HT, Yang YM, Huang Y, et al. Chorea and parkinsonism associated with autoantibodies to IgLON5 and responsive to immunotherapy[J]. J Neuroimmunol, 2016, 300(300): 9-10.
- [15] Zhang W, Niu N, Cui RX. Serial F-18-FDG PET/CT findings in a patient with IgLON5 encephalopathy[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(10): 787-788.
- [16] Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review [J]. Int J Cardiol, 2008, 10(2): 283-292.
- [17] Silber MH. Autoimmune sleep disorders[M]. [S. l.]: Handbook of Clinical Neurology, 2016: 317.
- [18] 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.
- [19] M OM, Petit-Pedrol M, Graus F, et al. Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the Potassium Channel related protein complex[J]. Neurologia, 2015, 30(5): 295-301.
- [20] 古祺, 毛悦时. 自身免疫性脑炎的新进展与新类型[J]. 中国临床医学, 2015, 22(6): 832-836.
- [21] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases[J]. Ann Neurol, 2012, 72(2): 241-245.

(2017-10-21 收稿)

• 消 息 •

2019 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊, 是全国各地广大医务工作者, 特别是从事神经科临床和科学研究工作人员, 切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目, 欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号: 38-305, 订价: 12 元/册, 年订价: 72 元)。地址: 430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部, 业务联系人: 吴国祥, 联系电话: (027) 88328261, 帐号: 556057523377, 开户行: 中国银行武昌支行, 开户名: 卒中与神经疾病杂志编辑部。

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。

本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”和“中国核心期刊(遴选)数据库”等。作者如不同意将文章入编, 投稿时敬请说明。

《卒中与神经疾病》编辑部