

误诊为病毒性脑炎的富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体脑炎 1 例报道并文献复习

李晓鹏 李彩杰 姜方超 马静 李丹 张彩霞 赵鹏

【摘要】 目的 总结 1 例富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)抗体脑炎患者的临床表现和辅助检查特点,以提高临床医师对该病的认识。**方法** 回顾性分析 1 例富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)抗体脑炎患者的临床资料,并结合文献进行分析。**结果** 患者,男,67 岁,以认知功能障碍、癫痫发作、精神行为异常、顽固性低钠血症为主要临床表现,头部磁共振成像(MRI)显示双侧海马异常信号,脑脊液抗体检测发现 LGI1 抗体阳性,故确诊 LGI1 抗体脑炎,给予激素治疗后症状明显改善。**结论** 对于老年期起病,临床表现为认知功能障碍、癫痫发作、精神行为异常、顽固性低钠血症的患者,应高度怀疑 LGI1 抗体脑炎的可能。

【关键词】 LGI1 抗体脑炎 自身免疫性脑炎 病毒性脑炎

【中图分类号】 R512.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)03-0368-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.020

1 临床资料

患者,男,67 岁,务农,小学文化,因“口角、右上肢抽动作记忆力下降半个月”于 2018 年 10 月 21 日入院。现病史:患者于 2018 年 10 月 6 日开始无明显诱因出现口角及右上肢抽动,发作时口角向右侧歪斜,持续 1 s 钟左右症状完全消失,发作频率每天数次至数十次不等,家属诉夜间睡眠时仍有发作,发作时不伴有意识丧失、面色紫绀、双眼睑上翻、口吐白沫、大小便失禁等症状,并逐渐出现记忆力下降,呈持续性,主要表现为近期记忆力下降,同时伴有睡眠增多,打哈欠次数增多,淡漠、慵懒,不爱与人交流,不做家务,上述症状进行性加重,曾于当地医院就诊,诊断为“脑梗死”,给予 14 d 抗血小板聚集、调脂、改善微循环等治疗后症状无明显缓解,为求进一步诊治收入本科。发病以来神志清楚,精神差,饮食正常,大小便正常,体重近期无明显变化。

既往史:有高血压病史 3 年余,具体血压水平不详,未规律用药。有脑梗死病史 3 年余,经治疗遗留口角歪斜,无吸烟、饮酒史。个人史、家族史无特殊。

入院时神经查体阳性体征:记忆力、计算力下降,定向力障碍,右侧鼻唇沟浅,口角向左歪斜,右侧

掌颌反射(+).

辅助检查:入院后完善实验室检查,钠 128 mmol/L(↓),氯 93 mmol/L(↓),血常规、血沉、C 反应蛋白、肝肾功能、血脂、心肌酶、甲状腺功能 5 项、肿瘤标志物、大小便常规、凝血 4 项、D 二聚体、同型半胱氨酸、肝炎、梅毒、艾滋病毒抗体等正常。入院后因夜间发热多次复查电解质,提示顽固性低钠血症。另外行简易精神状态评价量表(MMSE)评分为 11 分,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分为 3 分。

影像学检查:头部 MRI(2018 年 10 月 22 日):双侧海马异常信号,双侧基底节陈旧性腔隙性梗死,MRA 未见明显异常(图 1)。头部 MRI(2018 年 11 月 8 日):较前(2018 年 10 月 22 日)无明显改变(图 1)。头部 MRI(2019 年 3 月 8 日):双侧海马未见异常信号(图 1)。肺部、全腹 CT(2018 年 10 月 22 日):未见明显异常。彩超(2018 年 10 月 22 日):双侧颈动脉多发粥样硬化斑块形成。动态脑电图(2018 年 10 月 22 日):各导联未见明显异常。

入院诊断:(1)病毒性脑炎可能性大;(2)腔隙性脑梗死;(3)高血压病

诊疗经过:入院后监测体温提示反复夜间低热,体温最高 37.3℃,结合头部 MRI 显示海马异常信号,考虑病毒性脑炎、自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)等疾病可能,建议行腰椎穿刺检查,患者及家属拒绝。因病毒性脑炎临床相对多见,遂拟诊病毒性脑炎,给予抗病毒试验性治疗,同时给

基金项目:河南省卫计委科研项目(201404021)

作者单位:475000 河南省开封市河南大学第一附属医院神经内科(李晓鹏 姜方超 马静 李丹),中医科(李彩杰),预防保健科(张彩霞);日本北海道大学[赵鹏(通信作者)]

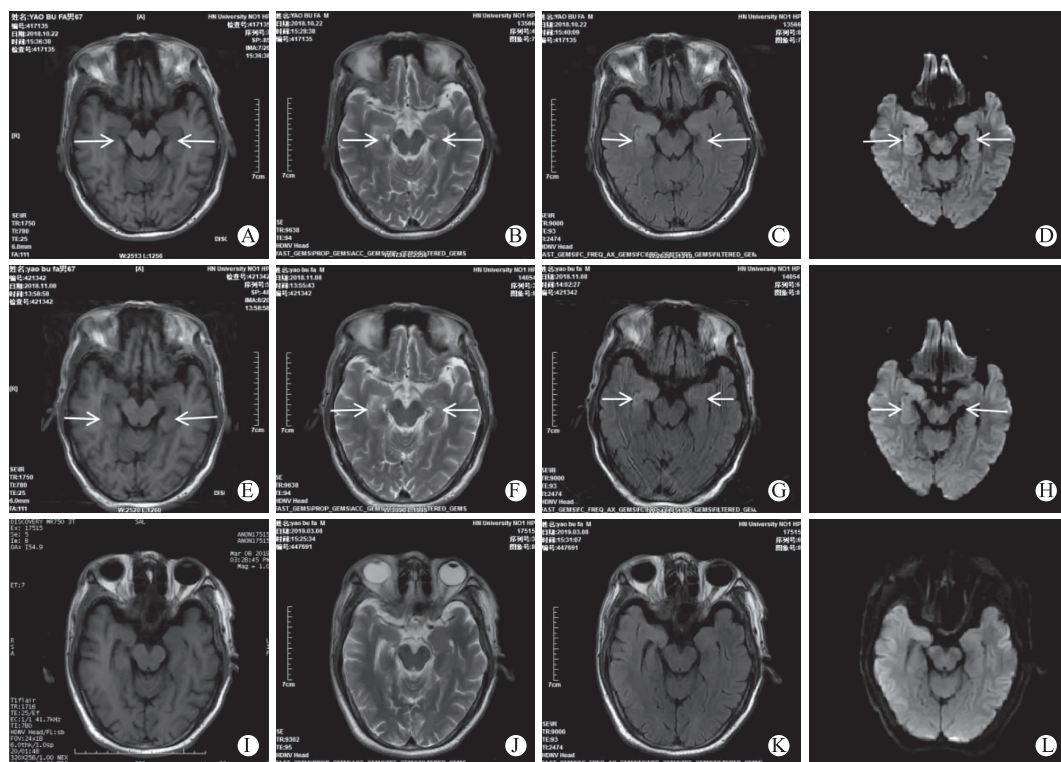


图1 患者头部MR检查表现 A为T₁WI序列显示双侧海马呈低信号;B为T₂WI序列显示双侧海马呈高信号;C为T₂WI FLAIR序列显示双侧海马呈高信号;D为DWI序列显示双侧海马呈高信号(2018年10月22日);E(T₁WI序列),F(T₂WI序列),G(T₂WI FLAIR序列),H(DWI序列)显示信号较前无明显变化(2018年11月8日);I(T₁WI序列),J(T₂WI序列),K(T₂WI FLAIR序列),L(DWI序列)显示异常信号消失(2019年3月8日);T₁WI为T₁加权像;T₂WI为T₂加权像;FLAIR为液体衰减翻转恢复序列;DWI为MRI弥散加权成像

予抗癫痫等治疗。具体如下:阿昔洛韦静滴,0.5 g/次,3次/d;卡马西平口服,0.1 g/次,2次/d;同时给予阿司匹林、瑞舒伐他汀、氨氯地平及补液等治疗。上述治疗3 d后口角、肢体抽动症状完全缓解,治疗10 d后体温升高明显,最高达39.3℃,复查MRI表现较入院时无明显变化,故考虑临床治疗效果差,应高度怀疑其他疾病可能。再次动员患者腰椎穿刺检查:脑脊液无色透明,压力140 mmH₂O,细胞数、生化等正常,病原学检查(-),行脑脊液AE及副肿瘤综合征抗体检测(细胞转染免疫荧光法)发现LGI1抗体阳性。与家属沟通后停用阿昔洛韦,加用甲泼尼龙琥珀酸钠1000 mg/d,静滴3 d;然后减量至500 mg/d,静滴3 d;而后再减量至240 mg/d,静滴3 d;最后再减量至120 mg/d,静滴3 d;后改成泼尼松片60 mg/d口服,每2周减5 mg,减完为止,同时口服奥美拉唑、钙片、氯化钾缓释片防止激素副作用。经激素治疗20 d后患者无发热,口角、肢体无抽动,精神状态较入院时好转,行MMSE评分为18分,MoCA为7分,要求出院。

出院诊断:(1)LGI1抗体脑炎;(2)腔隙性脑梗死;(3)高血压病

出院后病情演变:发病5个月后因全身皮疹再次入院治疗,复查头部MRI显示双侧海马未见异常信号,肺部、全腹CT未见占位性病变,行MMSE评分为21分,MoCA为15分。共随访10个月,预后良好,发热、癫痫未复发,未发现肿瘤,智能量表评分好转。

2 讨论

LGI1抗体脑炎是一种以认知功能障碍、癫痫发作、精神行为异常、顽固性低钠血症为主要临床表现的进行性加重的疾病,主要累及边缘叶系统,是继抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎后第二类常见AE。LGI1抗体是抗神经元表面或者突触蛋白自身抗体的一种,发病机制与电压门控钾离子通道有关,多见于中老年男性患者,呈急性或亚急性起病,针对免疫系统的治疗效果较好^[1-3]。Shin等^[4]报道LGI1抗体脑炎占AE的11.2%,近年来随着对该病认识的提高,目前有越来越多的患者被诊断,本研究推测

LGI1 抗体脑炎所占 AE 比例较大。该病较少伴发肿瘤,经积极治疗后总体预后较好。

癫痫发作是 LGI1 抗体脑炎的主要临床表现之一,具体发病机制目前尚不明确,可有单纯部分性发作、复杂部分性发作、全面性发作等多种表现形式,以前两种发作形式最为常见,患者额颞叶可见痫样放电或其他脑电异常表现。其中面臂肌张力障碍(faciobrachial dystonic seizures, FBDS)是特征性临床表现,本例患者同侧面部及肢体频繁刻板出现的肌张力障碍发作即是 FBDS 的典型特征,FBDS 通常在认知功能障碍等边缘叶脑炎临床表现之前发作^[5-7]。既往大量研究显示 LGI1 抗体脑炎的癫痫发作应用抗癫痫药物效果差,而应用糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换、环磷酰胺等免疫抑制剂效果良好^[6-8]。本例患者应用激素前使用了卡马西平,症状得到明显改善,与既往大量报道不符,分析原因可能是截至目前关于该病的研究样本量较小所致。本例患者出院 30 d 后出现严重皮肤过敏反应,表现为全身广泛性红色皮疹,同时出现颜面部、双下肢凹陷性水肿,症状进行性加重,并因此再次住院,邀请皮肤科专家会诊,考虑卡马西平致重症药疹,遂停用卡马西平,并给予激素、抗过敏药物、利尿剂等药物应用后症状好转。有相关研究发现 LGI1 抗体脑炎患者应用抗癫痫药物发生特异性不良反应概率较高^[9],临床上拟诊该类疾病时应谨慎使用卡马西平、奥马西平等抗癫痫药物,如若使用需警惕喉头水肿、Stevens-Johnson syndrome 等致命性不良反应发生。

临床工作中我们时常遇到双侧颞叶内侧或海马 MRI 异常信号患者,病因应考虑血管性、感染(病毒性、真菌性等)、炎症(AE)、代谢、中毒、外伤、肿瘤等可能。因对 AE 的研究起步较晚,临床医师缺乏对该病的认识,极易将 AE 误诊为“病毒性脑炎”。以本报道为例,我们结合患者发热、癫痫发作、记忆力下降、精神行为异常等表现及 MRI 检查表现考虑病毒性脑炎、AE 等疾病可能,因病毒性脑炎临床最常见,遂给予抗病毒试验性治疗,后因患者体温明显升高,行腰穿检查最终确诊 LGI1 抗体脑炎。分析误诊原因一方面是因患者依从性差,拒绝腰穿而延误诊断,最主要原因是我们对该病认识不足。有部分学者认为此类患者诊断不明确时可同时给予激素和抗病毒试验性治疗控制病情,本研究并不赞同,因此类患者年龄多偏大,大剂量激素冲击治疗易出现股骨头坏死、消化道出血等并发症;另一方面,未明确

诊断前应用激素可能会对相关抗体筛查产生干扰,导致结果假阴性,进而延误诊断。本研究为明确诊断,仅对该患者脑脊液 LGI1 抗体进行了筛查,然而目前关于 LGI1 抗体在血清和脑脊液阳性率的报道并不一致。比如丹麦一项关于 LGI1 抗体脑炎的全国性队列研究显示脑脊液抗体阳性率较血清低,其样本中没有发现血清抗体阴性的患者脑脊液阳性^[5],而 Arino 等^[10]研究发现脑脊液抗体阳性率稍高于血清,造成差异的原因可能是样本量小、试验误差等所致。故临床上应同时对血清和脑脊液抗体进行检测以提高诊断率。此外,临床上高度怀疑 LGI1 抗体脑炎患者,若血清或脑脊液抗体检测阴性会给诊断带来较大困难,应定期复查,避免误诊。相关研究发现 MRI、正电子发射断层扫描成像(18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography, FDG-PET)等神经影像学检查对 LGI1 抗体脑炎的诊断具有重要意义,头部 MRI 多显示双侧或单侧海马异常信号,FDG-PET 神经功能影像检查较 MRI 对病灶的显示更为敏感,提示基底节高代谢^[5,11-12],该项检查对于疾病早期 MRI 阴性的患者尤为重要,应积极完善上述影像学检查以明确诊断。从图 1 可以看出 LGI1 抗体脑炎患者 T₂WI 高信号并不易于观察,应同时行 FLAIR、DWI 等序列检查,以便更易发现病灶。

本例患者发病后出现发热,初始为夜间低热,体温最高 37.3℃,发病 25 d 后出现高热,体温达 39.3℃,日间体温始终正常,发热时伴有出汗,余无不适。既往无结核、肿瘤、夜间低热等病史,肺部、全腹 CT 未见明显病灶,T-SPOT 检测等阴性,考虑发热原因为抗原抗体反应所致可能性大。国内外大量文献显示抗 LGI1 抗体脑炎并无发热^[1,6,13-14],与本例患者症状不符。分析其原因是关于抗 LGI1 抗体脑炎的研究起步晚,病例数较少,从而导致统计的临床资料不完整,应在以后的研究中关注该类脑炎的体温变化情况,指导临床诊治。

目前 LGI1 抗体脑炎虽无明确诊断标准,但具有典型临床表现,诊断并不困难,疾病早期积极应用免疫治疗能显著改善预后,并能减少复发率,临床医师应提高对本病的认识,遇到以认知障碍、癫痫发作、顽固性低钠血症为主要临床表现,MRI 显示海马异常信号患者应高度怀疑该病,须行 LGI1 抗体筛查以明确诊断,避免延误治疗。

(下转第 387 页)