

• 短篇 •

误诊为急性脑梗死的 CV2 抗体相关
自身免疫性脑炎 1 例报道

周孟瑶 文娟 吴昊昊 黄保岗 杜康

【中图分类号】 R743.3 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2025)01-0089-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2025.01.015

自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)是一类由自身免疫反应介导的中枢神经系统疾病,根据神经细胞抗原的位置不同 AE 相关性抗体可分为抗细胞内抗原抗体以及抗细胞表面抗原抗体。其中抗细胞内抗原抗体包括抗神经元核抗体 1 型(Antineuronal nuclear type 1, ANNA-1/Hu)、浦肯野细胞抗体 1 型(Purkinje cell antibody 1, PCA-1/Yo)、抗神经元核抗体 2 型(Antineuronal nuclear type 2, ANNA-2/Ri)、副肿瘤性 Ma2 抗体(Paraneoplastic Ma2 antibodies, PNMA2)、塌陷反应调节蛋白 5(Collapsin response mediator protein 5, CRMP5/CV2)、抗双载蛋白(Amphiphysin)、抗神经元核抗体 3 型(Antineuronal nuclear type 3, ANNA-3)、抗 Tr 抗体、浦肯野细胞抗体 2 型(Purkinje cell antibody 2, PCA-2)、谷氨酸脱羧酶(Glutamic acid decarboxylase, GAD)等;抗细胞表面抗原抗体包括 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(Leucine-rich glioma inactivated 1, LGI1)、 γ -氨基丁酸 B 型受体(γ -Aminobutyric acid type B receptor, GABABR)、 α 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸受体(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)、抗接 1 触蛋白相关蛋白 2(Contactin-associated protein-like 2, CASPR2)、二肽基肽酶样蛋白(Dipeptidyl-peptidase-like protein, DPPX)、IgLON 家族蛋白 5(IgLON family proteins 5, IgLON5)等。抗 CV2-AE 的神经系统临床表现多样,包括记忆缺失、神经行为异常、癫痫发作、舞蹈样运动异常,少数可见帕金森综合征,多见于小细胞肺癌、胸腺癌。本研究现将 1 例入院时误诊为急性脑梗死的抗 CV2-AE 合并小细胞肺癌患者的临床资料报道如下,总结其临床表现、辅助检查、治疗及预后特点。

1 病 例

患者,女,57 岁,因“言语不清,伴双下肢力弱、呕吐 1 d”于 2022 年 11 月 4 日入院。患者于 2022 年 11 月 3 日无明

显诱因出现言语不清,伴呕吐 3 次,呕吐物为胃内容物,感双下肢乏力;患者当日出现双下肢力弱进一步加重,开始出现腹泻、大小便不能自行控制,遂至本院就诊;入院后患者出现口周及左侧面部抽搐,伴发热(体温 37.5℃),持续 1 min 左右抽搐停止,间隔 2~3 min 后再次出现上述症状,期间意识未完全恢复,予“地西洋”治疗后抽搐逐渐停止,抽搐 6~7 次;患者 2021 年 4 月于昆明医科大学第一附属医院确诊为肺恶性肿瘤(小细胞癌)T4N3M0 III C 期,予依托泊苷+顺铂(Etoposide and cisplatin, EP)方案联合度伐利尤单抗(PD-L1 抗体)治疗 6 周期,后口服安罗替尼靶向治疗;2022 年 10 月出现视物重影、乏力、记忆力减退,未予特殊诊治。

入院时神经系统查体:体温 36.5℃,脉搏 80 次/min,呼吸 20 次/min,血压 110/75 mmHg,嗜睡,不能对答,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,眼球活动未受限,眼球无震颤,不能配合伸舌;双侧鼻唇沟对称,口角无偏斜;四肢肌张力减低,右上肢肌力 III 级,左上肢肌力 I 级,双下肢肌力 II 级,四肢腱反射减弱,颈抵抗,双下肢病理征阴性,双侧肢体感觉不对称,共济运动及其余查体不能配合。

辅助检查:血常规白细胞数 $10.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $9.42 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对值 $0.66 \times 10^9/L$;C 反应蛋白 111.8 mg/L;血清 K^+ 2.8 mmol;肝肾功能未见明显异常;抗核抗体(Antinuclear antibody, ANA)谱、自身免疫相关抗体未见明显异常;甲状腺功能 5 项中总三碘甲状腺原氨酸 0.27 nmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸 2.27 pmol;女性肿瘤标志物全套中神经元特异性烯醇化酶 25.37 ng/mL。2022 年 11 月 4 日头颅计算机断层扫描(Computed tomography, CT)未见明显异常;2022 年 11 月 4 日头部磁共振平扫+磁共振弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)+磁共振血管成像(Magnetic resonance angiography, MRA)及颈椎磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)平扫提示右侧颞顶岛叶急性期脑梗死,右侧海马稍肿胀,头部 MRA 未见明显异常;入院后考虑急性脑梗死、肺部感染,感染性/免疫性脑炎待除外;立即“哌拉西林他唑巴坦钠”抗感染,予抗血小板聚集、抗病毒、抗抽搐、补钾及对症治疗;2022 年 11 月 5 日行腰椎穿刺检查,脑脊液压力为 170 mmHg,无色透明,有核细胞为 0,脑脊液蛋白 0.61 g/L,葡萄糖 3.7 mmol/L,氯化物 126 mmol/L,抗酸染色、墨汁染色、结核菌涂片、血培养等均未见异常;入院 2 d 后患者出现颈抵抗颌下三横指、四肢腱反射减弱、双侧克氏征及巴宾斯基征阳性;下肢血管超声

基金项目:云南省教育厅研究基金(2023J0315);曲靖市第一人民医院 2023 年院级科研课题(2023YJKT02)

作者单位:655000 云南省曲靖市第一人民医院神经内科[周孟瑶 吴昊昊 黄保岗 杜康(通信作者)];贵州盘江煤电集团有限责任公司医院神经内科(文娟)

示血栓形成,粪便潜血阳性,凝血酶原时间15.1 s,超敏D-二聚体(定量)0.535 mg/L,纤维蛋白(原)降解产物91.65 ug/mL,国际标准化比值1.39,活化部分凝血活酶时间276.4 s,抗凝血酶77%;予“低分子肝素钙”抗凝、加用“凝血酶散2000 U”止血治疗;11月8日C反应蛋白113.9 mg/L,血清钾离子水平2.66 mmol,床旁视频脑电图显示背景异常,a波节律基本消失,慢波大量增多,右侧中线区显著;未见典型异常波发放,未见临床发作,提示重度异常脑电图(昏迷状态);于11月8日予丙种球蛋白治疗,并于11月15日患者可自主睁眼,呼之有反应;11月16日停用“人免疫球蛋白”,考虑患者病情好转,予尝试脱机,并再次腰椎穿刺(11月17日)检测示脑脊液压力为110 mmH₂O,脑脊液蛋白0.79 g/L,葡萄糖6.4 mmol/L,氯化物118 mmol/L;脱机后当日及次日出现氧饱和度下降、心率偏快,后患者逐渐出现意识不清、呼之不应,并出现血压下降,需要血管活性药物维持,呼吸衰竭及多器官功能衰竭,予再次呼吸机辅助通气;11月21日副瘤综合征抗体回报血清及脑脊液抗CV2抗体IgG均阳性;11月22日患者持续深昏迷,床旁脑电图提示脑死亡,患者家属要求自动出院。

2 讨论

本研究报道了1例首诊时以言语不清、呕吐、乏力为主要临床表现的CV2/塌陷反应调节蛋白5(Collapsin response mediator protein 5,CRMP5)抗体相关自身免疫性脑炎合并小细胞肺癌的中年女性患者。入院头颅MRI示右侧颞顶岛叶急性期脑梗死,遂初步诊断为急性脑梗死并予脑梗死二级预防治疗;但随着病情的发展,患者出现癫痫发作,结合患者既往有小细胞肺癌病史、腰穿结果以及副瘤综合征抗体等得以最终诊断。

副肿瘤综合征并非由肿瘤的直接转移或侵袭造成,而是通过自身免疫反应产生的远隔效应;其可以影响体内的内分泌、神经肌肉、结缔组织、血液和血管等多系统及器官。影响神经系统时称为神经系统副肿瘤综合征(Neurological paraneoplastic syndrome,PNS)。PNS较罕见,美国一项研究提示该病患病率仅0.6/10万,而该研究发现CV2/CRMP5抗体相关PNS仅占1/14(28例PNS)。

CV2/CRMP5抗体相关副肿瘤神经综合征(Paraneoplastic neurological syndromes,PNS)患者发病年龄为60~70岁,男女患病比例无明显差异。CV2/CRMP5抗体相关PNS临床表现多样,包括边缘系统脑炎、舞蹈症、小脑性共济失调、眼部症状、脊髓病、周围神经病和肌无力综合征等,但暂无孤立性PNS患者报道,患者通常出现至少1个以上临床表现。其中边缘系统症状可表现为癫痫发作和睡眠障碍(失眠/嗜睡),本例患者出现嗜睡及癫痫发作,患者在发病前1个月开始出现记忆力下降,符合该病的边缘系统症状。副肿瘤性边缘叶脑炎以急性或亚急性心境和行为改变、短期记忆问题、复杂部分性癫痫发作和认知功能障碍为特点。本例中老年女性患者并未出现舞蹈症表现,既往研究表明舞蹈症在PNS男性、发病年龄更大的患者中相对常见。CV2/CRMP5抗体相关PNS的眼部症状包括视神经炎、视网膜

炎、葡萄膜炎等。患者发病前1个月出现视物重影,但无明显视力下降、视野缺损等主诉,也并未进行眼科评估,从症状上暂不能确定本例患者是否出现眼部受累。视物重影也可由肌无力综合征引起,该病也可表现为肌无力综合征,包括Lambert-Eaton综合征和重症肌无力,约占10%左右,本例患者不能除外肌无力综合征引起的复视,但患者拒绝行重复频率电刺激检查,故暂不能得以证实。

小脑性共济失调见于26%的CV2/CRMP5抗体相关PNS患者,本例患者并未出现眼球震颤、共济失调等体征。在PNS相关脊髓病中CV2/CRMP5抗体相关占16%~19%,本例患者虽然出现急性双下肢肌力弱伴大小便障碍,但双上肢也出现力弱,双下肢腱反射减低,双下肢未见病理征,且颈椎MRI平扫未见脊髓病灶证据,考虑可能与感觉、运动及自主神经损害相关可能性更大。CV2/CRMP5抗体相关PNS出现周围神经损害比例也较高,约占40%,主要表现为轴索和髓鞘混合型损害或疼痛性轴索型多神经根神经病,通常下肢重于上肢损害;也可出现除视神经外的颅神经受累,但该病尚无孤立性动眼神经损害报道。本例患者出现肌力下降、腱反射减弱、双下肢感觉异常,考虑可能累及周围神经,但遗憾的是患者及家属拒绝神经传导检查。

CV2/CRMP5抗体属于副肿瘤综合征抗体谱,与肿瘤形成密切相关,约90%的CV2/CRMP5抗体相关的PNS病例伴有肿瘤。常见的肿瘤包括小细胞肺癌和胸腺瘤,其中小细胞肺癌最多见,也可见于肺癌癌、乳腺癌、非霍奇金淋巴瘤、子宫肉瘤、前列腺癌、神经内分泌肿瘤和未分化癌等。PNS神经系统症状常早于原发肿瘤的发现,而本例患者早期已发现小细胞肺癌病史,并经过规律抗肿瘤治疗后出现神经系统症状。本例患者病程中出现顽固性低钾血症,考虑一方面与患者长期摄入不足有关;另一方面可能与小细胞肺癌产生类似激素的多肽,通过血液循环作用于靶器官,从而出现异常症状。

脑脊液和(或)血清中CV2/CRMP5抗体的阳性检测是诊断该疾病的特异性指标。Rogemond和Honnorat等人发现在血清抗体滴度升高的患者中只有一半在脑脊液中存在CV2/CRMP5抗体。Sai Wang等人认为脑脊液抗体检测比血清抗体具有更高的临床特异性。本例患者血清、脑脊液抗CV2/CRMP5抗体IgG均阳性,进一步支持了患者的诊断。大多数CV2/CRMP5抗体相关的PNS患者脑脊液通常表现为细胞增多和蛋白水平升高。

抗CV2/CRMP5抗体自身免疫性脑炎患者MRI影像学表现可正常,也可显示多个病灶,多表现为颞叶、岛叶、海马、纹状体等异常信号,纹状体T₂/液体衰减反转恢复序列(Fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)高信号,常无弥散受限。相较于Hu/ANNA-1抗体相关边缘系统症状,CV2/CRMP5抗体相关边缘系统症状很少表现为孤立性或典型的边缘系统症状,且头MRI病变很少局限在颞叶。在PNS患者中与MRI相比,18F-氟脱氧葡萄糖正电子体层扫描成像(18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography,18F-FDG PET/CT)对潜在异

(下转第92页)

Dubey 根据临床症状及影像学表现提出了一种较全面的糖尿病纹状体病临床分型:经典症状型 DS、临床孤立型 DS 和影像学孤立型 DS。本例患者存在锥体外系症状,无典型影像学表现,属于临床孤立型糖尿病纹状体病,可能与高血糖诱导的纹状体病中基底神经节网络内功能连接组织的受累及破坏不同有关。

糖尿病纹状体病发病时血糖水平和糖化血红蛋白通常都很高,少数时候血糖可正常,甚至低血糖,平均血糖为 26.75 mmol/L(9.38~70.22 mmol/L),糖化血红蛋白(Hemoglobin-A1c, HbA1c)为 14.4%(9.9%~19.2%),酮体通常阴性。MRI 和 CT 是 DS 最常见的影像学检查,MRI 被认为更加敏感;典型表现为发病患肢对侧基底节 T₁WI 高信号和 CT 高密度灶,T₂WI 和 DWI 信号可呈高、等、低或混合信号,最常见的受累部位是壳核。Godani 等首次应用经颅脑实质超声(Parenchymal transcranial sonography, pTCS)辅助糖尿病纹状体病的诊断,这值得注意,因为超声检查无创、迅速并且经济。少部分患者影像学检查可无任何异常;一些单侧舞蹈症的患者,影像学上病变也可出现在同侧或双侧改变。随着血糖得到控制,影像学上病灶会减弱或消失。

解除高血糖环境是治疗糖尿病纹状体病的关键,但血糖纠正过快可能会加重 DS 病情,其原因可能与纹状体侧支循

环缺失有关;单纯降糖治疗效果欠佳可联用如抗精神病药、多巴胺耗竭剂、苯二氮卓类药物、抗惊厥药和 5-羟色胺再摄取抑制剂等药物控制舞蹈样症状,其中使用最广泛的是氟哌啶醇。药物治疗无效者可手术治疗,如苍白球切开术、腹外侧丘脑切开术、经颅磁刺激、苍白球内深部脑刺激等。多数患者预后良好,少数可进展为不可逆的结构性病损,锥体外系症状持续存在。

本例患者入院后结合病史、体征及影像学检查,排除急性性脑卒中;结合既往病史排除遗传性疾病、中毒、药物及神经退行性疾病所致的舞蹈症;结合血生化指标及脑电图、磁共振等检查暂排除风湿性舞蹈病、甲状腺功能亢进性舞蹈症、颅内感染、自身免疫性脑炎;患者肿瘤指标水平升高,结合腹部 CT,肿瘤不能排除,但颅内未见明显病灶,不考虑肿瘤引起的舞蹈症。患者长年糖尿病史,血糖控制不佳,入院静脉血糖及糖化血红蛋白水平较高,降糖后舞蹈动作逐渐消失,最终诊断为糖尿病纹状体病。

总之,对于突发锥体外系症状的糖尿病患者,需高度警惕糖尿病纹状体病,应第一时间检测血糖;如无 DS 典型影像学改变,排除其余疾病后应考虑临床孤立型糖尿病纹状体病;积极控制血糖是关键,及时诊断可避免延误治疗。

(2024-07-23 收稿)

(上接第 90 页)

常更敏感,在疾病早期的异常检出率高于 MRI,并且可以在 MRI 效率低下的部位显示高代谢。对于高度怀疑患有副肿瘤神经系统疾病的患者,可以在临床表现之前发现隐匿性癌症。

CV2/CRMP5 抗体相关 PNS 的治疗包括免疫治疗、抗肿瘤治疗以及对症治疗。免疫治疗药物包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆交换、环磷酰胺和利妥昔单抗。但本例患者使用丙种球蛋白 5d 后出现自主睁眼,但次日出现意识不清、多器官功能衰竭,考虑对丙种球蛋白治疗效果欠佳。Rosenfeld 和 Dalmau 等人认为细胞内抗体相关的 PNS 包括 CV2/CRMP5 抗体相关的 PNS,对免疫治疗反应较差,且免疫治疗可能不能改善神经系统症状。针对原发肿瘤的治疗比免疫治疗能够更有效地缓解神经系统症状。对于已

确诊的恶性肿瘤患者,快速和积极的肿瘤治疗可能会改善预后。CV2/CRMP5 抗体相关的 PNS 的总体预后异质性较大,取决于原发肿瘤类型、分期及神经综合征的严重程度以及是否进行早期免疫治疗。延误诊断和治疗会导致预后较差。

综上所述,副肿瘤综合征可以通过免疫攻击对包括神经系统、内分泌系统在内的各系统产生影响,从而导致临床症状的复杂性,在副肿瘤抗体结果回报前常被误诊。CV2 抗体相关的 PNS(副肿瘤神经综合征)临床表现多样,除了原发肿瘤引起的症状外,还包括多种神经系统损害。这些损害可能包括边缘性脑炎、舞蹈症、眼部病变、小脑性共济失调、脊髓病和周围神经病等,且这些症状可能同时存在。早期发现及尽早进行抗肿瘤联合免疫治疗可明显改善该病的预后。

(2024-06-18 收稿)