

伴单侧基底节区高信号的抗富亮氨酸胶质瘤失活基因 1 抗体相关脑炎一例

陈璇 任鲜卉 邓艳春

【关键词】 边缘叶脑炎； 肿瘤抑制蛋白质类； 病例报告

【Key words】 Limbic encephalitis; Tumor suppressor proteins; Case reports

Anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalitis with unilateral basal ganglia hyperintensity: one case report

CHEN Xuan, REN Xian-hui, DENG Yan-chun

Department of Neurology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi, China

Corresponding author: DENG Yan-chun (Email: yanchund@fmmu.edu.cn)

患者 男性, 51 岁, 主因抽搐发作伴发意识障碍 3 月余, 于 2017 年 2 月 17 日入院。患者 3 月余前 (2016 年 11 月 14 日) 在工地干活时突然出现四肢抽搐、双眼上翻, 伴意识障碍、呼之不应、口吐白沫、喉呛发声, 无大小便失禁, 持续约 10 min 后自行缓解, 清醒后不能回忆发作, 未予特殊处理; 7 d 后 (11 月 21 日) 无明显诱因再次发作, 症状同前, 外院诊断为“癫痫”, 予丙戊酸钠 0.40 g/次、2 次/d 口服, 治疗 7 d 后回家休养, 家人发现其表情淡漠, 常发呆, 不喜欢与人交流, 常自言自语、突然发笑、拿起未响电话接听或夜间突然醒来起床就走且事后无法回忆; 继续上述药物治疗 1 个月后 (12 月 26 日) 无明显诱因再次发作, 症状同前, 伴小便失禁; 于 2017 年 1 月 8 日至我院门诊就诊, 药物调整为丙戊酸钠 0.40 g/早、0.60 g/晚, 左乙拉西坦 0.75 g/次、2 次/d 以及托吡酯 75 mg/次、2 次/d 口服, 治疗 1 月余后突然出现头偏向左侧, 左侧口角抽动, 左上肢上抬, 双下肢伸直, 伴意识障碍, 持续数秒后自行缓解, 每日发作 20 余次; 外院行头部 MRI 检查 (2017 年 2 月 11 日), 显示右侧基底节区异常信号影 (图 1); 为求进一步诊断与治疗, 再次至我院门诊就诊, 复查 MRI 显示右侧

基底节区异常信号影 (图 2), 门诊以“癫痫; 颅内病灶待查”收入院。患者自发病以来, 精神较差, 饮食稍差, 日间睡眠增多, 唤醒后反应迟钝, 不能正确应答, 大小便正常, 体重无明显变化。追问病史, 家人回忆其曾于 2016 年 9 月电话告知有头晕、幻觉 (如总以为自己手机响, 有人联系自己) 主诉, 同住工友诉其夜间出现行为异常 (如夜间睡觉时拍醒旁床人说胡话), 外院行头部 MRI 检查 (2016 年 9 月 29 日) 未见明显异常, 未予重视; 既往有十二指肠溃疡病史 5 年余, 治疗 (具体方案不详) 后未再出现胃部不适; 吸烟 20 余年、20 支/d, 少量饮酒; 否认家族遗传性疾病病史。入院后体格检查: 清醒状态, 日间睡眠增多, 唤醒后反应迟钝, 语速缓慢, 言语模糊, 不能正确应答, 高级皮质功能严重损害, 查体不能完全配合; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 2.50 mm, 对光反射迟钝, 无凝视, 眼动检查不能配合, 可于家人搀扶下行走, 四肢肌力 > 4 级、肌张力正常, 共济运动和深浅感觉检查均不能配合, 双侧腱反射对称存在, 左侧 Gordon 征阳性, 颈项稍抵抗, 颏下 3 横指, Kernig 征可疑阳性。实验室检查: 3 次血清电解质血清钠分别为 130.70、132.60 和 133.40 mmol/L (137 ~ 147 mmol/L), 血清抗富亮氨酸胶质瘤失活基因 1 (LGII) 抗体呈阳性 (1:32); 腰椎穿刺脑脊液检查 (2017 年 2 月 20 日) 外观呈清亮、透明, 压力初压水平为 120 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.05.013

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学西京医院神经内科

通讯作者: 邓艳春 (Email: yanchund@fmmu.edu.cn)

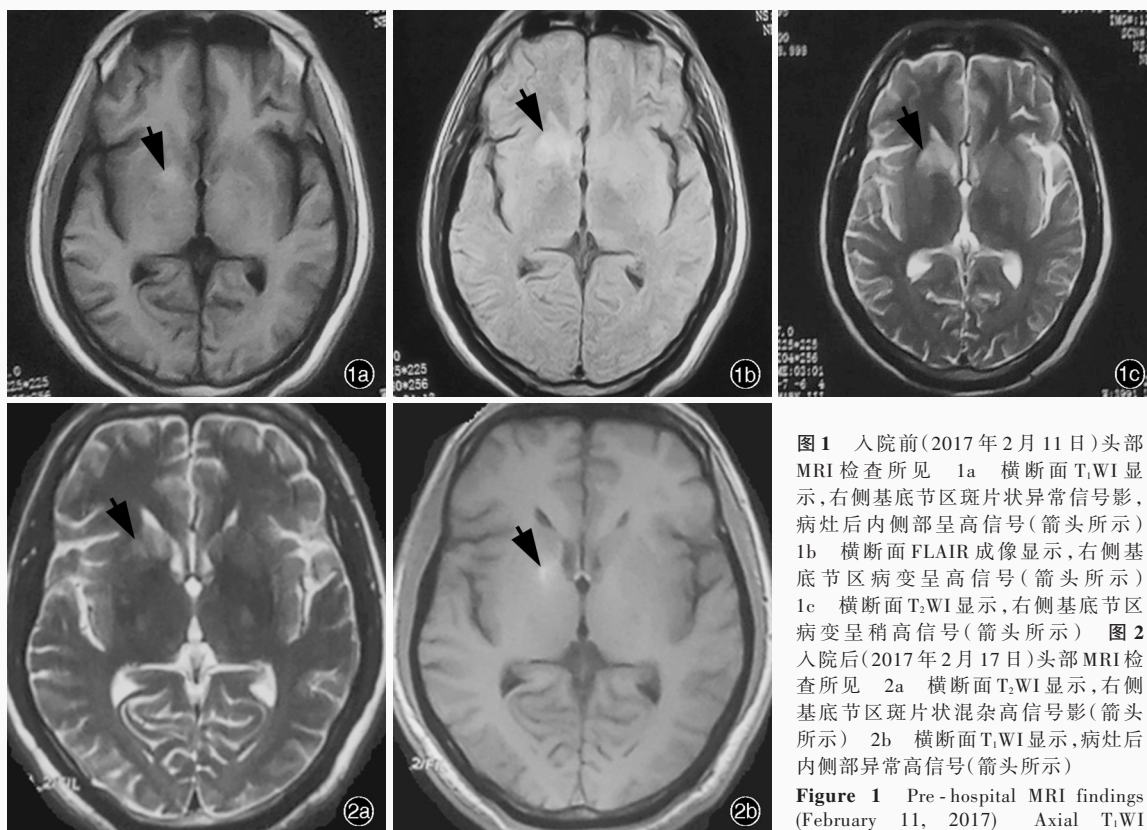


图 1 入院前(2017年2月11日)头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T₁WI 显示,右侧基底节区斑片状异常信号影,病灶后内侧部呈高信号(箭头所示) 1b 横断面 FLAIR 成像显示,右侧基底节区病变呈高信号(箭头所示) 1c 横断面 T₂WI 显示,右侧基底节区病变呈稍高信号(箭头所示) 图 2 入院后(2017年2月17日)头部 MRI 检查所见 2a 横断面 T₂WI 显示,右侧基底节区斑片状混杂高信号影(箭头所示) 2b 横断面 T₁WI 显示,病灶后内侧部异常高信号(箭头所示)

Figure 1 Pre-hospital MRI findings (February 11, 2017) Axial T₁WI showed patchy hyperintensity within

the right basal ganglia area (arrow indicates, Panel 1a). Axial FLAIR showed right basal ganglia area hyperintensity (arrow indicates, Panel 1b). Axial T₂WI showed slight hyperintensity within right basal ganglia area (arrow indicates, Panel 1c). Figure 2 In-hospital MRI findings (February 17, 2017) Axial T₂WI showed hybrid hyperintensity within right basal ganglia area (arrow indicates, Panel 2a). Axial T₁WI showed hyperintensity of posterior medial lesion (arrow indicates, Panel 2b).

180 mm H₂O)、末压水平 80 mm H₂O,白细胞计数 $5 \times 10^9/L$ ($0 \sim 8 \times 10^6/L$)、中性粒细胞比例 0.04 (0.00 ~ 0.08)、淋巴细胞比例 0.78 (0.40 ~ 0.80)、单核细胞比例 0.18 (0.15 ~ 0.45)、红细胞计数 $67 \times 10^6/L$,蛋白定量 690 mg/L (150 ~ 400 mg/L)、微量白蛋白 351 mg/L (< 320 mg/L), IgA 10.80 mg/L (1.50 ~ 6.00 mg/L)、IgG 58.20 mg/L (< 40 mg/L); 隐球菌涂片阴性,墨汁染色和改良抗酸染色阴性;抗单纯疱疹病毒(HSV)、巨细胞病毒、风疹病毒、弓形虫、EB病毒、结核分枝杆菌和副流感病毒抗体 IgM 均呈阴性;抗 LGII 抗体阳性 (1:3.20)。临床诊断为抗 LGII 抗体相关脑炎。受经济条件限制,仅予甲泼尼龙冲击治疗,具体方案为:静脉滴注甲泼尼龙 1 g/d ($\times 3$ d)、500 mg/d ($\times 3$ d) 和 250 mg/d ($\times 3$ d) 后口服醋酸泼尼松,起始剂量 60 mg/d,每 3 天剂量减半直至 10 mg/d ($\times 3$ d) 后停用,同时予氯化钾缓释片 1 g/次、3 次/d,碳酸钙 D₃ 600 mg/d,雷贝拉唑肠溶胶囊 10 mg/d 口服补钾、补钙、抑酸治疗,以及美金刚 10 mg/d 口服改善认识

功能,发作频率逐渐减少。患者共住院 20 d,出院时几乎无癫痫发作。出院后 1 个月门诊随访,未再出现癫痫发作,记忆力和日常生活活动能力基本恢复正常;复查血清电解质,血清钠 142.70 mmol/L;复查头部 MRI (2017年4月13日)显示,右侧尾状核头部和豆状核病灶较前明显缩小(图 3)。

讨 论

抗 LGII 抗体相关脑炎是一种自身免疫性脑炎,病变主要累及边缘系统(包括海马、杏仁核、下丘脑和扣带回)^[1]。目前认为,抗 LGII 抗体与突触前膜电压门控性钾离子通道(VGKC)相关细胞外或细胞表面蛋白[包括 LGII 蛋白、接触蛋白相关蛋白-2 (CASPR2)、接触蛋白 2]相互作用,从而使突触前膜电压门控性钾离子通道功能降低,并对离子通道动力学产生直接影响,使其兴奋性增加^[2]。

抗 LGII 抗体相关脑炎通常呈亚急性发病,典型症状是颞叶癫痫、记忆障碍和精神障碍,常伴低钠血

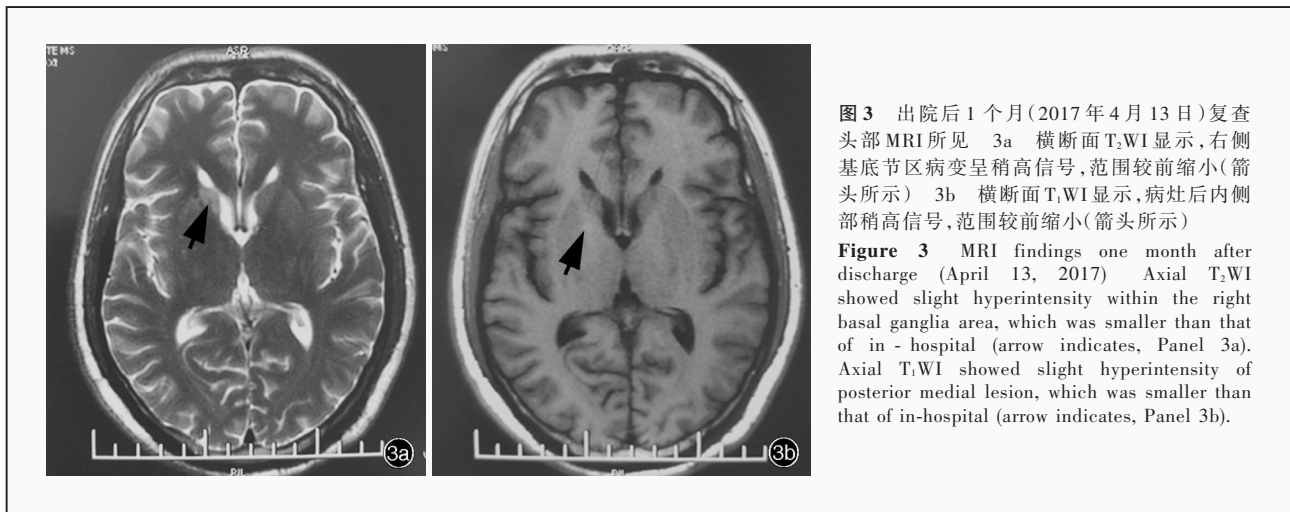


图3 出院后1个月(2017年4月13日)复查头部MRI所见 3a 横断面T₂WI显示,右侧基底节区病变呈稍高信号,范围较前缩小(箭头所示) 3b 横断面T₁WI显示,病灶后内侧部稍高信号,范围较前缩小(箭头所示)

Figure 3 MRI findings one month after discharge (April 13, 2017) Axial T₂WI showed slight hyperintensity within the right basal ganglia area, which was smaller than that of in-hospital (arrow indicates, Panel 3a). Axial T₁WI showed slight hyperintensity of posterior medial lesion, which was smaller than that of in-hospital (arrow indicates, Panel 3b).

症。多数患者出现特定的面-臂肌张力障碍发作(FBDS)可能是疾病最早表现,也是一种特殊发作类型^[3-4]。Irani等^[5]将面-臂肌张力障碍发作描述为发作频繁(每日发作数百次)、短暂(仅持续数秒)、刻板的运动发作,主要累及面部、肩部和上肢,既可以表现为抽动,也可以表现为肌张力障碍,伴或不伴意识障碍。血清和脑脊液抗LGI1抗体阳性是疾病诊断的特异性生物学标记,但脑脊液抗LGI1抗体阳性率较低。脑电图于发作间期通常正常^[6],多数患者于发作期也可能未记录到异常,考虑与痫样放电起源于脑深部,头皮脑电图无法检测到有关^[7]。MRI通常表现为T₂WI和FLAIR成像内侧颞叶高信号,主要累及单侧或双侧内侧颞叶和海马,部分累及基底节区,亦有部分患者MRI无明显异常^[8]。Flanagan等^[9]对26例伴面-臂肌张力障碍发作的抗LGI1抗体相关脑炎进行回顾分析发现,约42.31%(11/26)患者头部MRI呈现单侧基底节区受累,并认为这种单侧基底节区高信号为疾病早期诊断提供有利证据。治疗方面,抗LGI1抗体相关脑炎对抗癫痫药物(AEDs)反应较差,《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[10]推荐的一线药物是激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)或血浆置换疗法等。免疫抑制治疗可以降低血清抗电压门控性钾离子通道抗体水平,疗效显著^[11]。早期接受激素治疗的患者临床症状改善显著且预后良好^[12]。诊断延误或免疫抑制治疗延迟,往往意味着无法恢复至正常水平,并可能由于记忆障碍导致持续性神经功能缺损^[13]。抗LGI1抗体相关脑炎复发少见,但仍可见于药物减量过程中,药物联合治疗可以减少复发。对于复发患者,可以考虑予二线药物如利妥昔单抗或环磷酰胺

治疗^[14]。

该例患者最初表现为癫痫发作且未予重视,入院后临床症状典型,表现为癫痫发作、精神障碍和记忆障碍,结合MRI显示基底节区病变,以及血清和脑脊液抗LGI1抗体阳性,临床明确诊断为抗LGI1抗体相关脑炎。患者基底节区受累较早,但未引起临床足够重视,且临床医师对面-臂肌张力障碍发作认识不足,导致明确诊断时病程已超过3个月,病情较重,亦未能及时治疗,可能影响认知功能的恢复。提示对于频繁癫痫发作如面-臂肌张力障碍发作,多种抗癫痫药物联合治疗仍不能控制,早期MRI显示单侧基底节区受累,且伴急性或亚急性记忆力下降、认知功能障碍和精神障碍等症状的患者,应考虑抗LGI1抗体相关脑炎的可能,及时进行血清和脑脊液抗LGI1抗体检测,早期诊断、及时治疗,以期获得良好预后。

参 考 文 献

- [1] Pakozdy A, Patzl M, Zimmermann L, Jokinen TS, Glantschnigg U, Kelemen A, Hasegawa D. LGI proteins and epilepsy in human and animals[J]. J Vet Intern Med, 2015, 29:997-1005.
- [2] Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin - associated protein - 2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia[J]. Brain, 2010, 133:2734-2748.
- [3] Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, Vincent A, Elger CE. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy [J]. Neurology, 2007, 69:1236-1244.
- [4] Sen A, Wang J, Laue - Gizzi H, Lee T, Ghougassian D, Somerville ER. Pathognomonic seizures in limbic encephalitis associated with anti-LGI1 antibodies [J]. Lancet, 2014, 383: 2018.

- [5] Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, Schott JM, Armstrong RJ, S Zagami A, Bleasel A, Somerville ER, Smith SM, Vincent A. Faciobrachial dystonic seizures precede LGII antibody limbic encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69:892-900.
- [6] Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, Pettingill R, Waters P, Thomas A, Voets NL, Cardoso MJ, Cash DM, Manning EN, Lang B, Smith SJ, Vincent A, Johnson MR. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 10):3151-3162.
- [7] Devinsky O, Sato S, Kufta CV, Ito B, Rose DF, Theodore WH, Porter RJ. Electroencephalographic studies of simple partial seizures with subdural electrode recordings [J]. *Neurology*, 1989, 39:527-533.
- [8] Shin YW, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JI, Kim TJ, Lee KJ, Kim YS, Park KI, Jung KH, Lee SK, Chu K. VGKC-complex/LGII-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 265(1/2): 75-81.
- [9] Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, McKeon A, Watson RE, Klein CJ, Boeve BF, Lowe V, Ahlskog JE, Shin C, Boes CJ, Crum BA, Laughlin RS, Pittock SJ. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGII - autoantibody faciobrachial dystonic seizures [J]. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2:E161.
- [10] Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2017, 50:91-98. [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, 50:91-98.]
- [11] Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody [J]. *Neurology*, 2004, 62:1177-1182.
- [12] Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody - associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis [J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 3):701-712.
- [13] Butler CR, Miller TD, Kaur MS, Baker IW, Boothroyd GD, Illman NA, Rosenthal CR, Vincent A, Buckley CJ. Persistent anterograde amnesia following limbic encephalitis associated with antibodies to the voltage-gated potassium channel complex [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85:387-391.
- [14] Lancaster E, Martinez - Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins [J]. *Neurology*, 2011, 77:179-189.

(收稿日期:2018-04-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1] Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:127-136. [高山. 经颅多普勒超声十年进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system [M]. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252. [Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤WHO分类 [M]. 4版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[3] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer [M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.