

抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体脑炎伴耳聋一例

王超 卢晓庆 罗拯 王思翔 唐震宇

【关键词】 脑炎; α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸; 听觉丧失,感音神经性; 病例报告

【Key words】 Encephalitis; Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; Hearing loss, sensorineural; Case report

Anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor encephalitis complicated with deafness: one case report

WANG Chao, LU Xiao-qing, LUO Zheng, WANG Si-xiang, TANG Zhen-yu

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: TANG Zhen-yu (Email: 1219080284@qq.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性,51岁,初中文化。主因认知功能减退伴耳鸣、听力下降13天,于2018年9月13日入院。患者于拔牙术后2天(2018年8月28日)开始出现迷路、反应迟钝、近事遗忘等认知功能减退表现,同时伴双耳持续性耳鸣、听力下降,无法与家人进行正常语言交流,仅能通过简单书写表达其需求,病程中无发热,无明显头晕、头痛,无肢体活动障碍、肢体抽搐、口吐白沫、大小便失禁等症状或体征,病情呈进行性加重,当地医院头部MRI检查未发现明显异常。为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊,以“认知功能障碍”收入院。患者自发病以来,神志较淡漠,睡眠、饮食尚可,大小便正常,体重无明显变化。既往史、个人史及家族史均无特殊。入院后体格检查:生命体征平稳,神志清楚,理解力、自知力尚可,记忆力、计算力、时间和空间定向力减退,双侧瞳孔等大、等圆,直径约3 mm;粗测双耳听力下降,余未见异常。简易智能状态检查量表(MMSE)评分20分,画钟测验(CDT)评分2分,词语流畅性测验(VFT)评分9分,数字广度测验(DST)评分4分。实验室检查:血清甲状腺抗体抗甲状腺球

蛋白(TG)抗体27 U/ml(0~60 U/ml),抗甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体474 U/ml(0~60 U/ml)。腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮透明,压力为130 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80~180 mm H₂O),蛋白定量580.78 mg/L(150~450 mg/L)、葡萄糖和氯化物于正常值范围,Pandy试验阳性,细菌、结核分枝杆菌和新型隐球菌涂片均阴性,自身免疫性脑炎相关抗体抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸2(AMPA2)IgG为1 320,AMPA1、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、富亮氨酸胶质瘤失活基因1(LGI1)、接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)、 γ -氨基丁酸(GABA)抗体均阴性。影像学检查:头部MRI显示右侧颞叶可见扩大的血管周围间隙,增强后无明显强化征象(图1)。腹部B超显示脂肪肝,胆囊息肉,右肾囊肿,脾、胰、左肾未见明显异常。腹部CT、TCD、脑电图、3 h视频脑电图无明显异常。脑干听觉诱发电位(BAEP)以110~190 dB分别刺激左耳和右耳,双侧波形显示不清、分化不良,波幅I低平、潜伏期延长,提示双耳周围性听力下降;由于患者未能配合听力检查,纯听阈测定未如约完成。结合临床表现及辅助检查结果最初考虑病毒性脑炎可能,遂于2018年9月15日予阿昔洛韦0.50 g/次(3次/d)静脉滴注,但病情仍继续恶化,并出现饮水呛咳、吞咽困难,且咽反射减弱呈真性延髓麻痹表现,临床考虑

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.04.018

作者单位:330006 南昌大学第二附属医院神经内科

通讯作者:唐震宇,Email:1219080284@qq.com

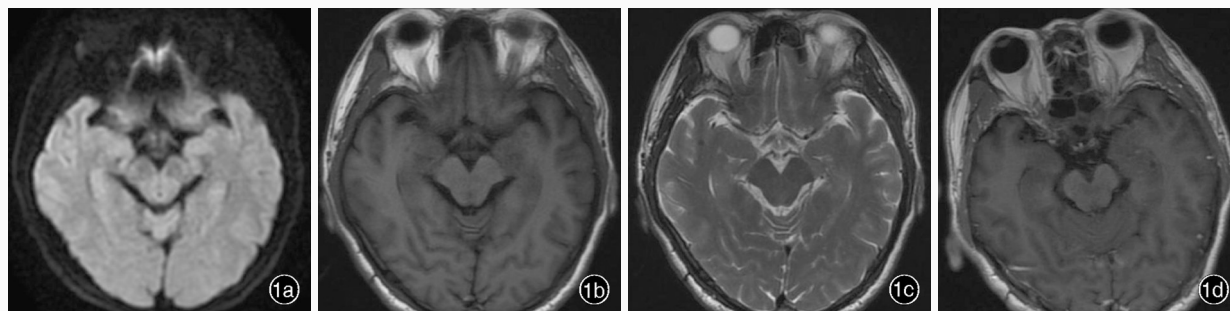


图1 头部MRI检查显示,右侧颞叶可见扩大的血管周围间隙,增强后无明显强化征象 1a 横断面DWI 1b 横断面T₁WI 1c 横断面T₂WI 1d 横断面增强T₁WI

Figure 1 Brain MRI showed dilated vascular space without significant enhancement. Axial DWI (Panel 1a). Axial T₁WI (Panel 1b). Axial T₂WI (Panel 1c). Axial enhanced T₁WI (Panel 1d).

自身免疫性脑炎,治疗方案仍以阿昔洛韦继续抗病毒治疗,同时辅助甲泼尼龙1 g/d静脉滴注,每3天剂量减半,治疗5天后(2018年9月20日)脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体抗AMPA2抗体呈阳性,方确诊为抗AMPA2脑炎。遂停用抗病毒药物,治疗方案改为免疫球蛋白25 g/d静脉注射,共治疗5天,仍以甲泼尼龙继续维持治疗,病情逐渐稳定。患者共住院41天,出院时认知功能改善,可认识部分家人、能自行阅读、自行大小便,建议继续服用泼尼松50 mg/d维持治疗,每2周减5 mg。出院1个月门诊随访,认知功能明显改善,可认识所有家属,认识回家的路,生活能够自理,听力部分恢复,可以听清家人说话,MRI检查无明显异常、脑电图正常。出院后2个月时,近记忆力恢复,远记忆力仍受损,粗测听力恢复。目前仍在随访中,患者一般状况良好,可自行驾车工作。

讨 论

抗AMPA2脑炎是新近发现的抗神经元表面抗原的自身免疫性脑炎,最早于2009年由Lai等^[1]报告,临床十分罕见^[2],国内外相关报道较少,尤其伴耳聋者尚未见诸文献报道。本文患者为中年男性,呈急性病程,临床表现为边缘系统受累症状,结合脑脊液检测AMPA2阳性且对免疫治疗有效,抗AMPA2脑炎诊断明确。

抗AMPA2脑炎是否存在临床异质性,尚无明确报道。Lai等^[1]总结10例抗AMPA2脑炎患者的临床特点:好发于中老年人群,平均发病年龄60岁,男女比例约为1:9,其中7例合并肿瘤,包括胸腺瘤3例、乳腺癌2例、肺癌2例,临床主要表现为渐进性

认知功能下降、癫痫发作、精神症状等边缘性脑炎症状。Höftberger等^[3]的研究也支持Lai等^[1]的结论,认为边缘性脑炎是抗AMPA2脑炎的主要临床表现,类型包括单纯边缘性脑炎(50%,11/22)、边缘性脑炎伴弥漫性脑病(36.36%,8/22)、边缘性脑炎伴运动症状(31.82%,7/22)和边缘性脑炎伴精神症状(18.18%,4/22),推测可能与AMPA2主要分布于边缘系统有关^[1,4-5]。

Lai等^[1]还证实抗AMPA2脑炎是神经抗体介导的自身免疫性脑炎。本文患者双耳听力呈进行性下降,对免疫治疗有效,符合“自身免疫感音性耳聋”的定义^[6],结合脑干听觉诱发电位提示双耳周围性听力下降,考虑为抗体介导的前庭蜗神经损伤;病程中出现真性延髓麻痹,考虑双侧舌咽神经和迷走神经损伤。有学者认为,抗AMPA2脑炎患者出现的周围神经损害可能与AMPA2除分布于海马、下丘脑、小脑、尾状核、壳核、大脑皮质外^[1,4],还分布于周围神经有关^[7],但密度相对较低,所以临床少见。Wei等^[8]报告1例抗AMPA2脑炎病例,病程中出现四肢瘫痪、腱反射减退,肌电图提示正中神经、尺神经、胫骨神经和腓深神经复合肌肉动作电位(CMAP)降低,但无神经传导阻滞且神经传导速度(NCV)正常。因此,抗AMPA2脑炎不仅可出现中枢神经系统损害症状,亦可累及周围神经系统。MRI的诊断敏感性较高^[9-11],但本文患者连续复查MRI和脑电图均无异常,可能与抗体介导的非炎症反应机制有关^[1]。

抗AMPA2脑炎需注意与以下疾病进行鉴别:(1)病毒性脑炎,与自身免疫性脑炎的鉴别比较困难,但本文患者抗病毒治疗无效,且自身免疫性脑

炎相关抗体检测均为阳性,自身免疫性脑炎诊断明确。(2)克雅病,本文患者发病初期即快速出现认知功能减退,不可忽略克雅病可能,但无肌阵挛、共济失调和锥体外系症状,且MRI未见典型的“花边征”、“曲棍球征”,脑电图亦未见三相波,故可排除诊断。(3)桥本脑病,本文患者病程初期出现快速的认知功能减退且血清抗TPO抗体水平升高,应考虑桥本脑病的可能,但诊断桥本脑病需抗TPO抗体水平显著升高(高于正常值上限100倍),且为排除感染性、中毒性、代谢性和肿瘤性等病因后的排除诊断,本文患者自身免疫性脑炎相关抗体检测阳性,而且血清甲状腺抗体水平并未显著升高,故不考虑桥本脑病。

目前对于抗AMPA脑炎的治疗尚无标准方案,通常借鉴其他常见自身免疫性脑炎的治疗,主要包括免疫治疗和抗肿瘤治疗,免疫治疗包括一线治疗(激素、血浆置换、静脉注射免疫球蛋白)和二线治疗(环磷酰胺、利妥昔单抗、硫唑嘌呤),其中激素联合静脉注射免疫球蛋白和(或)血浆置换是目前已取得临床共识的治疗方案^[3,9,12],但何时开始二线治疗,以及采用哪些二线治疗药物尚存争议。Urriola等^[13]认为,神经系统症状持续恶化是辅助应用免疫抑制剂的最佳时机,但是否应用强效免疫抑制剂目前尚缺乏临床证据;Höftberger等^[3]和Ishiura等^[14]则指出,唯有在一线免疫抑制药治疗1~2周无效,方可启动二线免疫治疗;而Nosadini等^[15]的观点是,如果一线免疫抑制药疗效欠佳或病情较严重且复发率较高者,可考虑二线免疫治疗。对于合并肿瘤的患者,及时予以抗肿瘤治疗是必要的,早期手术切除肿瘤有利于缩短病程、改善重症患者临床症状^[16-17],因此对于诊断或疑似抗AMPA脑炎患者,应及时筛查相关肿瘤及副肿瘤相关抗体^[1,3,18-21]。一般而言,抗AMPA脑炎患者经上述治疗后,大多数预后良好^[1,3,9-10],仅少数患者死亡或者复发。影响其预后的因素主要包括病程急缓程度、是否出现精神症状、副肿瘤相关抗体,以及是否及时施行免疫治疗^[8,13,22]。

综上所述,抗AMPA脑炎是神经表面抗体介导的自身免疫性脑炎,对于发病急骤且快速出现认知功能障碍、癫痫发作、精神症状的患者,应考虑抗AMPA脑炎的可能,该病不仅可出现中枢神经系统症状,亦可累及周围神经系统,免疫治疗和抗肿瘤治疗是主要治疗方法,早期诊断与及时治疗可使

患者获得良好预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, Matù S, Kremens D, Vitaliani R, Geschwind MD, Bataller L, Kalb RG, Davis R, Graus F, Lynch DR, Balice-Gordon R, Dalmau J. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65:424-434.
- [2] Byun JI, Lee ST, Jung KH, Sunwoo JS, Moon J, Kim TJ, Lim JA, Kim S, Kim DY, Han SH, Jang H, Suh HI, Cho AH, Kim DW, Shin JW, Koo YS, Choi WC, Lee WW, Choi N, Kim S, Nam H, Koo DL, Kim M, Lim BC, Chae JH, Kim KJ, Jeon D, Park KI, Jung KY, Kim M, Chu K, Lee SK. Prevalence of antineuronal antibodies in patients with encephalopathy of unknown etiology: data from a nationwide registry in Korea[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 293:34-38.
- [3] Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, Paredes M, Sabater L, Saiz A, Titulaer MJ, Graus F, Dalmau J. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients[J]. *Neurology*, 2015, 84:2403-2412.
- [4] Rosenthal-Simons A, Durrant AR, Heresco-Levy U. Autoimmune-induced glutamatergic receptor dysfunctions: conceptual and psychiatric practice implications[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23:1659-1671.
- [5] Yuan JH, Huang W, Duan CX. A case of AMPA2 antibody positive autoimmune encephalitis with arrhythmia[J]. *Zhongguo Xian Dai Yi Xue Za Zhi*, 2018, 28:126-128.[袁建华, 黄卫, 段春霞. 合并心律失常的 AMPA2型抗体阳性自身免疫性脑炎1例[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28:126-128.]
- [6] McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1979, 88:585-589.
- [7] Tomiyama M, Rodriguez-Puertas R, Cortés R, Christnacher A, Sommer B, Pazos A, Mengod G. Differential regional distribution of AMPA receptor subunit messenger RNAs in the human spinal cord as visualized by in situ hybridization[J]. *Neuroscience*, 1996, 75:901-915.
- [8] Wei YC, Liu CH, Lin JJ, Lin KJ, Huang KL, Lee TH, Chang YJ, Peng TI, Lin KL, Chang TY, Chang CH, Kuo HC, Chang KH, Cheng MY, Huang CC. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 261:129-133.
- [9] Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, McCullough A, Bucelli RC, Day GS. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis[J]. *J Neurol*, 2019, 266:450-460.
- [10] Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, Desestret V, Rogemond V, Chaffois MO, Ducray F, Larrue V, Daubail B, Idhahbi A, Psimaras D, Antoine JC, Delattre JY, Honnorat J. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72:1163-1169.
- [11] Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch CA, Hagedorn HJ, Halve S, Isenmann S, Kramme C, Lohner H, Melzer N, Monotti R, Presslauer S, Schäbitz WR, Steffanoni S, Stoeck K, Strittmatter M, Stögbauer F, Trinka E, von Oertzen TJ, Wiendl H, Woermann FG, Bien CG. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:965-972.
- [12] Branch of Neurology, Chinese Medical Association. Expert

- consensus on diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in China [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.]
- [13] Urriola N, Soosapilla K, Drummond J, Thieben M. Fulminant thymomatous AMPAR - antibody limbic encephalitis with hypertonic coma, bruxism, an isoelectric electroencephalogram and temporal cortical atrophy, with recovery[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12:E227893.
- [14] Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, Yamamoto T, Shimizu J, Dalmau J, Tsuji S. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab [J]. Neurology, 2008, 71: 1921-1923.
- [15] Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review [J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15:1391-1419.
- [16] Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, Dalmau J. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79:324-326.
- [17] Bao SZ, Han JZ, Cao DH, Kang ZL, Zhu JG. Diagnosis and treatment of anti-AMPA2 receptor antibody encephalitis with breast cancer [J]. Zhong Feng Yu Shen Jin Ji Bing Za Zhi, 2017, 34:747-748.[鲍双振, 韩敬哲, 曹端华, 康志雷, 朱建国. 抗AMPA2受体抗体脑炎合并乳腺癌诊治体会[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34:747-748.]
- [18] Samad N, Wong J. Anti-AMPA receptor encephalitis associated with medullary thyroid cancer [J]. BMJ Case Rep, 2018, 27: 225745.
- [19] Koh D, Lau T, Teoh E, Lau KK. An uncommon presentation of a primary bone tumor: anti-AMPA (anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptor limbic/paraneoplastic encephalitis as a presenting feature of ewing sarcoma [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40:555-557.
- [20] Omi T, Kinoshita M, Nishikawa A, Tomioka T, Ohmori K, Fukada K, Matsunaga H. Clinical relapse of anti-AMPA encephalitis associated with recurrence of thymoma [J]. Intern Med, 2018, 57:1011-1013.
- [21] Wu H, Zhao CB, Zhou L. A case report of anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis [J]. Zhonghua Shen Jin Ke Za Zhi, 2015, 48:794-795.[吴慧, 赵重波, 周磊. 抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体抗体脑炎一例[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48:794-795.]
- [22] Zhu H, Hou YB, Gao JG, Zhao T, Zhou CK, Liu JY. Limbic encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: a case report [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2018, 39:85-87.

(收稿日期:2020-03-17)

(本文编辑:彭一帆)

· 文献速览 ·

论著/

术中神经电生理监测在单椎板入路选择性神经后根离断术中的作用

The role of intra-operative neuroelectrophysiological monitoring in single-level approach selective dorsal rhizotomyXiao B¹, Constatntini S², Browd SR³, Zhan Q⁴, Jiang W⁴, Mei R⁴¹Department of Neurosurgery, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China. xiao977@hotmail.com²Department of Pediatric Neurosurgery, Dana Children's Hospital, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel³Department of Neurosurgery, Seattle Children's Hospital, University of Washington, Seattle, WA, USA⁴Department of Neurosurgery, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

Childs Nerv Syst, 2019. doi: 10.1007/s00381-019-04408-5.

【摘要】 目的 单椎板入路选择性神经后根离断术(SL-SDR)治疗痉挛性脑瘫完全依赖术中神经电生理监测结果。本研究旨在讨论SL-SDR术中肌电图判读对神经根选择和离断的影响及作用。方法 回顾分析2016年5月至2019年3月在上海交通大学附属儿童医院神经外科采用改良神经电生理监测离断方案指导下SL-SDR治疗的痉挛性脑瘫患儿的临床资料,重点关注术中肌电图判读及其与术前临床表现的相关性,以及比较采用不同神经电生理监测离断方案解读术中肌电图时的神经后根选择差异。结果 共纳入318例患儿,男性231例、女性87例,平均年龄5.9岁,32例为偏瘫、161例为双侧瘫、125例为四肢瘫。每例患儿有2~8组目标肌群(术前肌张力 ≥ 2 级)。术中神经电生理监测结果显示,探测的21 728枚神经小根[(68.3 \pm 8.2)枚/例]中6272枚(28.9%)与肛门括约肌相关,15 456枚[(48.6 \pm 7.6)枚/例]与下肢肌群相关,其中,神经后根11 009枚[(34.6 \pm 7.4)枚/例]。共有3370枚[(10.6 \pm 4.7)枚/例]符合改良神经后根离断方案,其中3061枚50%部分离断、309枚75%部分离断。术前粗大运动功能分级(GMFCS)分级I~V级的离断率(部分离断的神经后根数/下肢肌群相关神经后根数)分别为15.8%、22.3%、33.4%、41.8%和45.7%。75%部分离断的离断率随术前GMFCS分级的递增而增加,分别为1.5%、4.8%、8.5%、14.1%和15.2%。术后3周,2068组目标肌群肌张力显著降低[(1.7 \pm 0.5)级对(2.7 \pm 0.6)级]。术前GMFCS分级I和II级患儿采用传统离断方案约有20%的病例无法识别任何1枚约20%需离断的神经后根,而随着患儿术前GMFCS分级的递增,传统与改良方案离断的符合率逐步提高,分别为39.5%、41.3%、52.2%、54.1%和62.8%。结论 由于SL-SDR完全依赖于术中肌电图判读,使得术中神经电生理监测显得至关重要。改良神经电生理监测离断方案指导下的SL-SDR可以安全、有效治疗痉挛性脑瘫。SL-SDR术中肌电图及其与临床表现相关的预后,可以使临床医师更好地理解此类患儿脊髓神经元环路的运作模式。

(上海交通大学附属儿童医院神经外科 詹琪佳编译)