

免疫相关运动障碍临床研究进展

石红琴 孟环宇 梁华峰 陈晟

【摘要】 神经系统自身免疫性疾病相关运动障碍在临床诊断中逐渐被认识,主要包括副肿瘤综合征、自身免疫性脑炎及免疫调节治疗相关运动障碍等。运动障碍可以是神经系统自身免疫性疾病的重要甚至首表现,主要包括舞蹈病、肌张力障碍、帕金森综合征、震颤、刻板动作、肌阵挛、小脑共济失调等。本文拟对常见自身免疫性相关运动障碍的临床特点进行综述。

【关键词】 免疫系统疾病; 神经系统疾病; 运动障碍; 免疫疗法; 综述

Clinical progress of immune-related movement disorder

SHI Hong-qin¹, MENG Huan-yu², LIANG Hua-feng¹, CHEN Sheng²

¹Department of Neurology, Xinrui Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu, China

²Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng (Email: mztcs@163.com)

【Abstract】 Movement disorder related to autoimmune diseases of nervous system is gradually recognized, including paraneoplastic syndrome, autoimmune encephalitis and immunotherapy-related movement disorder. Movement disorder can be an important clinical feature of these diseases. The manifestations of movement disorder include chorea, dystonia, Parkinson's syndrome, tremor, stereotype, myoclonus, cerebellar ataxia, etc. This article will review the clinical features of autoimmune-related movement disorder.

【Key words】 Immune system diseases; Nervous system diseases; Motor disorders; Immunotherapy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671241).

Conflicts of interest: none declared

运动障碍作为临床常见症候群不仅是神经性病的特点,同时亦是感染启动免疫机制、神经系统自身免疫性疾病乃至免疫相关治疗引发疾病的重要临床表现。例如, Sydenham 舞蹈病(SC)或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染所导致的舞蹈病已为人们所熟识,而由神经系统自身免疫性相关抗体所介导的运动障碍则有多种类型,包括富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LG11)抗体诱发的典型运动障碍面-臂肌张力障碍发作(FBDS),以及谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体介导的僵人综合征(SPS)和 N-甲基-D-天冬氨酸

受体(NMDAR)抗体介导的口-面部运动障碍等。除上述自身免疫性抗体相关运动障碍外,由细胞程序性死亡蛋白 1(PD1)抑制剂或嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法等所诱发的运动障碍也逐渐引起关注。就发病机制而言,免疫相关运动障碍包括中枢性和周围性(周围神经和神经肌肉接头)运动障碍两类,其中以中枢神经系统免疫相关运动障碍较为常见。为了使临床医师更好的认识免疫相关性疾病、了解免疫调节治疗与不同类型运动障碍之间的关系,本文对近年免疫相关运动障碍临床研究进展进行归纳阐述,以供临床参考。

一、免疫相关性疾病与运动障碍

1. 免疫相关舞蹈病 舞蹈病是免疫相关运动障碍的常见发病形式,其舞蹈样动作可由感染或自身免疫性脑炎等因素所诱发,儿童舞蹈样动作的主要病因是 Sydenham 舞蹈病;青年女性主要考虑系统性

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.09.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671241)

作者单位:214000 江苏省无锡市新吴区新瑞医院神经内科(石红琴,梁华峰);200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科(孟环宇,陈晟)

通讯作者:陈晟,Email: mztcs@163.com

红斑狼疮(SLE)和抗磷脂综合征(APS)相关舞蹈病,呈亚急性发病,表现为单侧或双侧肢体舞蹈样动作,¹⁸F-FDG PET 显像提示纹状体呈高代谢^[1]。成年期发病的舞蹈病病因复杂,HIV 感染是感染性免疫相关舞蹈病较为常见的病因,因此对于无运动障碍家族史但疑似感染是致病原因的成年舞蹈病患者,应尽早施行 HIV 检测^[2]。此外,由自身免疫性相关抗体介导的舞蹈病也是成年免疫相关舞蹈病的重要原因,其中副肿瘤性舞蹈病好发于男性,发病年龄较晚,病程中常伴有周围神经病变和体重减轻^[3],除 Hu、Yo 抗体等临床广泛关注的副肿瘤相关抗体外,与小细胞肺癌(SCLC)、胸腺瘤、结肠癌、肾癌、淋巴瘤等密切相关的塌陷反应调节蛋白 5(CRMP5)抗体也与其舞蹈样动作有关,患者可伴视觉障碍^[4]。常见的自身免疫性相关抗体还包括谷氨酸脱羧酶 65(GAD65)、接触蛋白相关蛋白(CASPR2)^[3]、IgLon5^[5]和 LG1 抗体^[6],这些抗体主要与系统性红斑狼疮的发病有关。

2. 免疫相关小脑共济失调 是一组由免疫介导的、呈急性或亚急性发病、快速进展的小脑共济失调,包括副肿瘤性小脑变性(PCD)、GAD65 抗体相关性小脑共济失调、麸质共济失调(GA)等。(1)副肿瘤性小脑变性:是副肿瘤综合征的临床常见类型,尤其好发于 Yo 抗体阳性的女性病例,可伴发乳腺癌、卵巢癌或其他妇科肿瘤。约有 65% 的患者在肿瘤确诊之前即已出现躯干和肢体共济失调、构音障碍、眼球震颤等中枢神经系统症状与体征,经针对原发肿瘤治疗后症状可有所改善,但大多数患者预后不良,中位生存期为 13~22 个月^[7];根据文献报道,亦可见于 Yo 抗体阳性合并胃肠道腺癌的男性副肿瘤性小脑变性病例^[8]。约有 32% 的副肿瘤性小脑变性患者 Hu 抗体阳性,除累及小脑外,还可有边缘系统、脑干、周围神经、自主神经等受累表现,其中 65%~75% 患者合并小细胞肺癌,后者抗肿瘤治疗和免疫调节治疗效果欠佳,中位生存期仅 7~13 个月^[9]。电压门控性钙离子通道(VGCC)抗体相关副肿瘤性小脑变性仅见于男性,约 81% 的患者合并小细胞肺癌,44% 存在 Lambert-Eaton 综合征临床或电生理学表现,免疫调节治疗反应欠佳,中位生存期约 12 个月^[10];而 VGCC 抗体阳性的非肿瘤性小脑变性患者,免疫调节治疗效果良好^[11]。约有 86% 的 Ri 抗体阳性的副肿瘤性小脑变性患者合并有乳腺癌或肺癌,除表现为小脑共济失调外,分别有 36%~

50% 的患者出现斜视性眼阵挛、24% 出现颌-颈肌张力障碍或喉痉挛,中位生存期约 69 个月^[12]。此外,还有霍奇金淋巴瘤(HL)相关 Tr 抗体、非小细胞肺癌和胸腺瘤相关 CRMP5 抗体导致的副肿瘤性小脑变性的个案报告^[13]。代谢性谷氨酸受体 1(mGluR1)抗体与小脑共济失调也有关,部分患者在其共济失调发生之前即已出现味觉障碍,常伴发霍奇金淋巴瘤,免疫调节治疗效果良好^[14]。此外,一些少见抗体如 Homer3、CARP VIII、Sj/ITPR1、GluR δ 2、PKC γ 、CA/ARGHAP26、Nb/AP3B2 抗体亦可见于小脑共济失调患者,可合并卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤、胆囊癌、肺癌等^[15-17]。(2)GAD65 抗体相关小脑共济失调:以 50~60 岁女性好发,呈亚急性或慢性发病,临床特点为共济失调与癫痫发作,并且叠加僵人综合征^[18],常合并自身免疫性疾病,如 1 型糖尿病、桥本甲状腺炎(HT)等^[19],糖皮质激素治疗后血清和脑脊液 GAD 抗体水平下降,症状明显改善^[20]。(3)麸质共济失调:系一种对谷蛋白过敏的自身免疫性小脑共济失调,常见于 40~50 岁女性,呈慢性或隐匿性发病,躯干共济失调明显重于肢体,约 50% 患者可同时存在麸质敏感性肠病或伴局灶性肌阵挛、腭震颤等症状与体征,血清和脑脊液谷氨酰胺转氨酶 2 和 6(TG2 和 TG6)抗体阳性^[21]。无麸质饮食是首选治疗方案,其疗效取决于临床症状严重程度或小脑萎缩程度,因此一经确诊应尽早启动无麸质饮食^[21]。

3. 免疫相关肌张力障碍以及帕金森综合征

(1)基底节脑炎:临床表现为孤立性皮质下功能异常,尤以运动障碍如肌张力障碍、帕金森样症状或舞蹈样动作为主,同时可以伴有嗜睡和精神症状。头部 MRI 基底节区 T₂WI 呈高信号,随访期间可见基底节区萎缩和胶质增生。基底节脑炎与多巴胺 D2 受体(D2R)抗体阳性密切相关,若于疾病早期施行免疫调节治疗,可有效改善临床症状并使 D2R 抗体水平下降^[22],但仅行糖皮质激素治疗而未采取与免疫调节药物联合治疗的患者则残留神经精神后遗症且 D2R 抗体可在很长一段时间内持续位于较高水平^[23]。(2)面-臂肌张力障碍发作:是 LGII 抗体脑炎的特征性发作症状,表现为单侧面、手臂频繁而短暂的肌张力障碍样不自主动作,亦可累及下肢或躯干,每次发作持续数秒,每日发作数次至数十次。有学者将面-臂肌张力障碍发作归为癫痫发作,但大部分患者发作期视频脑电图检测不到节律性变化或痫样放电^[24],因此有学者将其定位于皮

质下区域^[25]。Flanagan 等^[26]发现,面-臂肌张力障碍发作患者头部 MRI 可见发作对侧基底节区异常信号,因此更倾向于该病是肌张力障碍而非癫痫发作。(3)抗 NMDAR 脑炎:除精神行为异常、癫痫发作外,可伴发多种运动障碍,如肌张力障碍、帕金森综合征等,其中以口-面部运动障碍最具特征性,表现为噉嘴、咀嚼、重复做鬼脸样动作。抗 NMDAR 脑炎好发于青年女性,易罹患畸胎瘤,也可继发于中枢神经系统感染启动的免疫反应,单纯疱疹病毒(HSV)为其常见病原体,其次为流行性乙型脑炎病毒、EB 病毒、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、人疱疹病毒 6 型等^[27-29]。若于单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)后出现运动障碍,更加提示单纯疱疹病毒诱发抗 NMDAR 脑炎,而非单纯疱疹病毒性脑炎复发^[29]。(4)副肿瘤性颌肌张力障碍和喉痉挛:是 Ri 抗体相关副肿瘤综合征的常见伴随症状,发生率约 24%,好发于女性,大多数患者合并乳腺癌或肺癌,病情严重者甚至可出现进食困难^[12]。(5)副肿瘤性帕金森综合征:主要表现为运动迟缓、姿势不稳、肌强直、眼球运动障碍等,对左旋多巴治疗反应欠佳,常见于 Ma1/Ma2 抗体阳性的边缘性脑炎,除帕金森综合征外,还可表现为癫痫发作、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)、发作性睡病、构音障碍、猝倒发作等, MRI 呈现高位脑干,以及丘脑异常信号^[30]。Ma2 抗体阳性常见于睾丸肿瘤患者;而 Ma1 抗体则高表达于肺癌,其次是睾丸肿瘤,此类患者神经功能预后不良,对免疫调节治疗反应较差或完全无反应^[31]。Kelch 样蛋白 11(KLHL11)抗体与精原细胞瘤密切相关, KLHL11 抗体阳性的边缘性脑炎主要表现为共济失调和复视,与 Ma2 抗体阳性的边缘性脑炎患者不同, KLHL11 抗体阳性患者对免疫治疗反应良好^[32]。此外,亦有文献报道 LGI1 和 CASPR2 抗体可导致帕金森综合征^[33-34]。2006 年,梅奥诊所曾报告 4 例 GAD65 抗体阳性的帕金森综合征病例,均呈现运动迟缓、垂直性核上性眼肌麻痹表现,此类患者更好发于非裔美国人,免疫调节治疗对病情有所改善^[35]。(6) HIV 相关帕金森综合征:发生率约 5%,表现为帕金森综合征的 HIV 阳性患者均存在严重免疫抑制现象,外周血 CD4⁺T 细胞数目明显减少^[36]。2001 年, Hersh 等^[37]曾报告 1 例 HIV 阳性的帕金森综合征患者采用高效抗逆转录病毒疗法(HAART)治疗后,外周血 CD4⁺T 细胞数目恢复正常,病情明显改善。

4. 僵人综合征 由梅奥诊所 1956 年首次报告,是临床罕见的神经系统免疫性疾病,以躯干中轴肌和四肢肌僵硬、痛性肌肉痉挛为特征,常伴发自主神经功能障碍如大量出汗、心动过速等症状,女性发病率约为男性的 5 倍^[38]。该综合征分为经典型和变异型两种类型,后者包括僵肢综合征(SLS)、伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎(PERM)^[38]。僵人综合征目前仍是一种临床诊断,具备 3 项临床特征,即肌强直、痛性痉挛的临床表现,激动肌与拮抗肌持续不自主放电的典型肌电图表现,以及阳性的自身免疫相关抗体的血清学表现。与僵人综合征相关的自身免疫性相关抗体有 GAD65、甘氨酸受体 $\alpha 1$ (GlyR $\alpha 1$)、两性蛋白(amphiphysin)、调节亚单位二肽基肽酶样蛋白 6(DPPX6)和 Gephyrin 抗体^[38]。经典型僵人综合征最常见的抗体是 GAD65 抗体,此类患者可同时合并肾细胞癌、胸腺瘤、淋巴瘤等,免疫调节治疗联合苯二氮䓬类药物可改善症状^[39]。伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎以肌强直、痛性肌痉挛、脑干脊髓症状、自主神经功能障碍、刺激诱发肌阵挛为临床特点,发病与 GlyR $\alpha 1$ 抗体密切相关,但该抗体亦可见于 10%~15%的经典型僵人综合征病例,若实验室检测显示外周血 GlyR $\alpha 1$ 抗体阳性则提示免疫调节治疗疗效良好^[40]。DPPX6 抗体阳性患者亦可以表现为伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎,持续积极的免疫调节治疗可以改善症状与体征^[41]。两性蛋白抗体是诱发副肿瘤性僵人综合征、僵肢综合征和伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎的相关抗体,患者最常罹患乳腺癌^[42],其次为非小细胞肺癌^[43];此外,与两性蛋白抗体相关的神经系统疾病还有周围神经病、脑病、脊髓病和小脑共济失调。与经典型相比,副肿瘤性僵人综合征患者颈部和上肢僵硬更加显著,糖皮质激素治疗有效,且治疗原发肿瘤后症状可明显改善^[42]。此外, Butler 等^[44]在 1 例同时罹患僵人综合征和纵隔肿瘤患者的外周血中检测到 Gephyrin 抗体,故认为该抗体也是介导副肿瘤性僵人综合征的相关抗体之一。

5. 免疫相关神经性肌强直 免疫相关神经性肌强直(NMT)系周围神经过度兴奋引起的一种自发性持续肌肉收缩,典型表现为肌颤搐、肌痉挛、假性肌强直,常伴有出汗增多;当合并自主神经功能紊乱、中枢神经系统功能障碍如睡眠障碍和精神异常时,则称为 Morvan 综合征。免疫相关神经性肌强直是临床最为常见的获得性神经性肌强直,亦称

Issacs 综合征。Morvan 和 Issacs 综合征均与电压门控性钾离子通道(VGKC)复合抗体具有较高的相关性,尤其是 LGI1 和 CASPR2 抗体^[45]。LGI1 抗体可见于 Issacs 综合征患者,更常见于边缘性脑炎病例,患者在病程中可伴发面-臂肌张力障碍发作、低钠血症、近记忆力减退、睡眠障碍等症状,较少合并肿瘤,预后良好^[6];CASPR2 抗体阳性主要见于 Morvan 综合征或 Issacs 综合征,表现为边缘性脑炎、帕金森综合征、慢性神经病理性疼痛等症状,大多合并有胸腺瘤^[6,46]。Irani 等^[47]发现,逾 1/3 的 Morvan 综合征患者合并胸腺瘤,其中一些患者可同时检出 AChR 抗体。

6. 眼阵挛-肌阵挛综合征 眼阵挛-肌阵挛综合征(OMS)的特征性临床症状为眼阵挛,即双眼不自主、无规律、大幅度共轭快速眼动,尤以注意或追视物体时最显著,当注视目标固定时眼阵挛减轻,伴发症状以共济失调常见。研究显示,儿童眼阵挛-肌阵挛综合征可能与神经母细胞瘤相关^[48];成人副肿瘤性眼肌阵挛-肌阵挛综合征(POMS)与多种自身免疫性相关抗体相关,诸如 Ri、Hu、Yo、Ma1、Ma2、NMDAR、CRMP5 抗体等,可合并非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌等^[49]。2016年,Armangué等^[50]共报告3例眼阵挛-肌阵挛综合征合并肺癌病例,并且发现1种新型的抗原决定簇——人类自然杀伤分子1(HNK-1)。眼阵挛-肌阵挛综合征相关病原体包括 HIV 病毒、肺炎支原体、巨细胞病毒、人类疱疹病毒6型、EB病毒、西尼罗河病毒、丙型肝炎病毒等^[49],单独应用糖皮质激素或免疫球蛋白或与抗菌药物联合应用均有效,表明眼阵挛-肌阵挛综合征与感染激活的免疫系统炎症反应有关。

7. 其他类型免疫相关运动障碍 NF155 抗体被认为是慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)的致病性自身免疫性相关抗体,NF155 抗体阳性的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病患者可发生感觉性共济失调和震颤,部分患者病程中可合并出现中枢和周围神经系统联合脱髓鞘疾病(CCPD)^[51]。研究显示,约67% DPPX6 抗体阳性脑炎患者表现为中枢神经系统过度兴奋症状与体征,尤以运动障碍症状最为突出,如肌阵挛、多动和震颤,其他表现还有腹泻和(或)体重减轻、认知功能障碍、精神行为异常、癫痫发作等;患者对免疫治疗反应良好^[52]。IgLON5 抗体相关脑病的重要特征为运动障碍,包括步态不稳、共济失调、构音障碍、舞

蹈样动作、口-面部不自主运动等,亦可出现睡眠障碍如严重失眠、非快速眼动睡眠期行为障碍、睡眠呼吸暂停等,多数患者对免疫调节治疗效果欠佳^[5]。

临床常见运动障碍自身免疫性相关抗体及临床特点参见表1。

二、免疫调节治疗性相关运动障碍

1. 免疫调节治疗相关运动障碍 CAR-T 疗法是一项新型精准靶向治疗肿瘤的技术,神经毒性反应是其特有的药物不良反应,虽然仅发生在部分细胞因子释放综合征(CRS)患者,但亦有极少数患者在无细胞因子释放综合征的情况下并发神经系统不良事件^[53]。约有32%~64%的肿瘤患者于CAR-T治疗后5~7天发生神经毒性反应,表现为震颤、运动障碍等,严重者可进展为局灶性神经功能缺损或全面性强直-阵挛发作(GTCS)等脑病^[54-55]。PD1 是重要的免疫抑制因子,与组织细胞表面的细胞程序性死亡蛋白配体1(PDL1)相结合,抑制淋巴细胞功能,因此,PD1 抑制剂可通过阻断与肿瘤细胞的PDL1结合增强对肿瘤细胞的免疫反应。与PD1 抑制剂有关的神经系统并发症发生率约4.2%^[56],以神经-肌肉并发症较为常见,亦有PD1 抑制剂导致运动障碍、小脑共济失调的文献报道^[57]。

2. 免疫重建炎性综合征相关运动障碍 HIV 感染患者经高效抗逆转录病毒疗法治疗后,在其免疫功能重建过程中出现的临床表现恶化现象,称为免疫重建炎性综合征(IRIS),发病机制尚未阐明,可能与机体免疫功能失调等多种因素有关。免疫重建炎性综合征相关运动障碍主要表现为眼肌阵挛-肌阵挛综合征,通常发生于CD4⁺T 细胞数目迅速增加的背景下或经高效抗逆转录病毒疗法治疗后,提示眼肌阵挛-肌阵挛综合征可能是免疫重建炎性综合征的一种特殊表现^[58]。

三、小结

神经系统自身免疫性疾病的临床表现多样,特别是运动障碍的表现形式更加复杂,其病理生理机制与传统神经变性病导致的运动障碍不尽相同,治疗方案更是多样。临床遇到呈急性或亚急性发病的运动障碍,更应考虑自身免疫性疾病所致。大部分自身免疫性疾病导致的运动障碍在消除病因后症状可以部分甚至完全改善,即所谓的“可逆性”。治疗原则采取以免疫调节治疗为主的综合治疗,有别于神经变性病所致运动障碍的“不可逆性”和“对症治疗”。

表 1 运动障碍自身免疫性相关抗体及临床特点

Table 1. Autoimmune antibodies and clinical features of movement disorder

免疫相关运动障碍	自身免疫性相关抗体	临床特点	合并症
舞蹈症	Hu、Yo、CRMP5 抗体	舞蹈样动作、周围神经病变、体重减轻	小细胞肺癌、胸腺瘤、结肠癌、肾癌、淋巴瘤
	IgLON5 抗体	舞蹈样动作、共济失调、构音障碍、口-面部不自主运动等;睡眠障碍为其特征性表现(严重失眠、非快速眼动睡眠期为障碍、睡眠呼吸暂停)	—
共济失调	Yo 抗体	好发于女性,表现为躯干和肢体共济失调、构音障碍、眼球震颤等	乳腺癌、卵巢癌;男性患者为胃肠道腺癌
	Hu 抗体	小脑、边缘系统、脑干、周围神经和自主神经系统受累	小细胞肺癌
	VGCC 抗体	仅见于男性,非肿瘤性患者免疫调节治疗效果良好	小细胞肺癌
	Ri 抗体	小脑共济失调、斜视性眼阵挛、颌-颈肌张力障碍或喉痉挛	乳腺癌、肺癌
	CRMP5 抗体	小脑共济失调、眼肌阵挛	非小细胞肺癌、胸腺瘤
	mGluR1 抗体	共济失调、味觉障碍,免疫调节治疗效果良好	霍奇金淋巴瘤
	GAD65 抗体	共济失调、癫痫发作、僵人综合征,糖皮质激素可明显改善症状	自身免疫性疾病(1型糖尿病、桥本甲状腺炎)
	KLHL11 抗体	共济失调、复视,免疫调节治疗效果良好	精原细胞瘤
	TG2、TG6 抗体	躯干共济失调明显重于肢体,伴局灶性肌阵挛、震颤等,无麸质饮食为首选治疗方案	麸质敏感性肠病
肌张力障碍	D2R 抗体	肌张力障碍、帕金森综合征、舞蹈样动作、嗜睡、精神症状	—
	LGI1 抗体	面-臂肌张力障碍发作,每日发作数次至数十次、每次发作数秒	—
	NMDAR 抗体	口-面部运动障碍、帕金森综合征、精神行为异常、癫痫发作	畸胎瘤,也可继发于中枢神经系统感染如单纯疱疹病毒感染
	Ri 抗体	好发于女性,主要表现为颌肌张力障碍、喉痉挛	乳腺癌、肺癌
帕金森综合征	Ma1/Ma2 抗体	帕金森综合征、癫痫发作、快速眼动睡眠期行为障碍、发作性睡病、构音障碍、猝倒发作等,免疫调节治疗反应较差	睾丸肿瘤、肺癌
	LGI1、CASPR2 抗体	帕金森综合征	—
	GAD65 抗体	运动迟缓、垂直性核上性眼肌麻痹	—
僵人综合征	GAD65 抗体	经典僵人综合征,免疫调节药物联合苯二氮草类药物可改善症状	以特发性为主,也伴有肾细胞癌、胸腺瘤、淋巴瘤
	GlyRα1 抗体	伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎、脑干脊髓症状、自主神经功能障碍、肌阵挛,免疫调节治疗效果良好	—
	DPPX6 抗体	伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎、震颤、腹泻、体重减轻、认知功能障碍、精神行为异常、癫痫发作等,持续积极的免疫调节治疗可改善症状	—
	两性蛋白抗体	副肿瘤性僵人/僵肢综合征、伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎,以颈部和上肢僵硬显著	以乳腺癌常见,其次为非小细胞肺癌
	Gephyrin 抗体	副肿瘤性僵人综合征	纵隔肿瘤
神经性肌强直	LGI1 抗体	Issacs 综合征、边缘性脑炎,常伴有面-臂肌张力障碍发作、低钠血症、近记忆力减退、睡眠障碍等	—
	CASPR2 抗体	Morvan 综合征或 Issacs 综合征、边缘性脑炎、帕金森综合征、慢性神经病理性疼痛	胸腺瘤
眼阵挛-肌阵挛综合征	Ri、Hu、Yo、Ma1、Ma2、NMDAR、CRMP5 抗体	双眼不自主、无规律、大幅度共轭快速眼动,以注意或追视物体时更为明显,注视目标固定时症状减轻,常伴共济失调	好发于儿童,合并神经母细胞瘤 好发于成人,可合并非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌

—, no data, 无相关数据或研究。CRMP5, collapsin response mediator protein 5, 塌陷反应调节蛋白5; VGCC, voltage-gated calcium channel, 电压门控性钙离子通道; mGluR1, metabotropic glutamate receptor 1, 代谢型谷氨酸受体1; GAD65, glutamic acid decarboxylase 65, 谷氨酸脱羧酶65; KLHL11 抗体, Kelch-like protein 11, Kelch 样蛋白11; TG2, transglutaminase 2, 谷氨酰胺转氨酶2; TG6, transglutaminase 6, 谷氨酰胺转氨酶6; D2R, dopamine D2 receptor, 多巴胺 D2 受体; LGI1, leucine-rich glioma-inactivated 1, 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体; CASPR2, contactin-associated protein 2, 接触蛋白相关蛋白-2; GlyRα1, glycine receptor α1, 甘氨酸受体α1; DPPX6, dipeptidyl-peptidase-like protein 6, 调节亚单位二肽基肽酶样蛋白6

由于运动障碍是神经系统自身免疫性疾病重要的甚至是首发的临床表现,因此提高对此类运动障碍的诊断与鉴别诊断能力有助于提升临床医师对神经系统自身免疫性疾病的认识。神经系统自身免疫性疾病相关运动障碍有可能将成为运动障碍家族中最特殊的“分支”,随着相关研究的开展,

其神秘面纱将逐渐被临床医师揭开。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Baizabal - Carvallo JF, Bonnet C, Jankovic J. Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome[J]. J Neural Transm (Vienna), 2013, 120:1579-1589.

- [2] Rajakaruna GK, Italiano CM, John M, Nolan D. Chorea associated with persistent low-level viremia in a patient living with HIV: a case report[J]. *J Virus Erad*, 2020, 6:27-29.
- [3] Baizabal - Carvallo JF, Jankovic J. Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: an update[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 385:175-184.
- [4] Honnorat J, Joubert B. Movement disorders in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2018, 174:597-607.
- [5] Nissen MS, Blaabjerg M. Anti-IgLON5 disease: a case with 11-year clinical course and review of the literature [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1056.
- [6] van Sonderen A, Schreurs MW, Wirtz PW, Sillevs Smitt PA, Titulaer MJ. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: the evolution of a disease entity over time [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15:970-974.
- [7] Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated cerebellar ataxias: practical guidelines and therapeutic challenges [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2019, 17:33-58.
- [8] Debes JD, Lagarde SM, Hulsenboom E, SillevsSmitt PA, ten Kate FJ, Sulter GA, van Lanschot JJ. Anti - Yo - associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction [J]. *Dig Surg*, 2007, 24:395-397.
- [9] Honnorat J, Cartalat - Carel S, Ricard D, Camdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, Chapuis F, Aguera M, Decullier E, Duchemin AM, Graus F, Antoine JC. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 412-416.
- [10] McKasson M, Clardy SL, Clawson SA, Hill KE, Wood B, Carlson N, Bromberg M, Greenlee JE. Voltage-gated calcium channel autoimmune cerebellar degeneration: case and study of cytotoxicity [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3: e222.
- [11] Rigamonti A, Lauria G, Stanzani L, Mantero V, Andreetta F, Salmaggi A. Non-paraneoplastic voltage-gated calcium channels antibody-mediated cerebellar ataxia responsive to IVIG treatment [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 336:169-170.
- [12] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53:580-587.
- [13] Gungor S, Kilic B, Arslan M, Ozgen U, Dalmau J. Erratum to: Hodgkin's lymphoma associated with paraneoplastic cerebellar degeneration in children. A case report and review of the literature[J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33:1025.
- [14] Lopez - Chiriboga AS, Komorowski L, Kümpfel T, Probst C, Hinson SR, Pittock SJ, McKeon A. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoimmunity: clinical features and treatment outcomes[J]. *Neurology*, 2016, 86:1009-1013.
- [15] Jarius S, Wildemann B. 'Medusa-head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: anti-mGluR1, anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR1 and anti-CARP VIII [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:166.
- [16] Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 2: anti-PKC-gamma, anti-GluR-delta2, anti-Ca/ARHGAP26 and anti-VGCC [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 167.
- [17] Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:168.
- [18] Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, Martínez-Hernández E, Sabater L, Petit-Pedrol M, Rouco I, Bataller L, Dalmau JO, Saiz A, Graus F. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71:1009-1016.
- [19] Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió - Torrentà L, Graus F. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association [J]. *Brain*, 2008, 131:2553-2563.
- [20] Nakamura Y, Nakajima H, Hosokawa T, Yamane K, Ishida S, Kimura F. Acute cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies mimicking miller fisher syndrome [J]. *Intern Med*, 2018, 57:269-271.
- [21] Hadjivassiliou M. Advances in therapies of cerebellar disorders: immune-mediated ataxias [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18:423-431.
- [22] Dai X, Kuang L, Feng L, Yi X, Tang W, Liao Q, Long X, Wang J, Li J, Yang H, Xiao B, Li G, Chen S. Anti-dopamine receptor 2 antibody-positive encephalitis in adolescent [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:471.
- [23] Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21:722-730.
- [24] Li Z, Cui T, Shi W, Wang Q. Clinical analysis of leucine-rich glioma inactivated - 1 protein antibody associated with limbic encephalitis onset with seizures [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:e4244.
- [25] Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, Psimaras D, Habert MO, Baulac M, Delattre JY, Honnorat J; Collaborators. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1 antibody encephalitis [J]. *Brain*, 2016, 139:1079-1093.
- [26] 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 LGI1 - autoantibody faciobrachial dystonic seizures [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2:e161.
- [27] Armangue T, Spatola M, Vlasea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, Llufrí S, Muchart J, Erro ME, Abreira L, Moris G, Monros-Giménez L, Corral-Corral Í, Montejo C, Toledo M, Bataller L, Secondi G, Ariño H, Martínez - Hernández E, Juan M, Marcos MA, Alsina L, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17:760-772.
- [28] Cavaliere E, Nosadini M, Pelizza MF, Ventura G, Toldo I, Sartori S. Anti-NMDAR encephalitis preceded by non-herpetic central nervous system infection: systematic literature review and first case of tick-borne encephalitis triggering anti-NMDAR encephalitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 332:1-7.
- [29] Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, Ruga EM, Kothur K, Perilongo G, Frigo AC, Toldo I, Dale RC, Sartori S. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59:796-805.
- [30] Adams C, McKeon A, Silber MH, Kumar R. Narcolepsy, REM sleep behavior disorder, and supranuclear gaze palsy associated with Ma1 and Ma2 antibodies and tonsillar carcinoma [J]. *Arch*

- Neurol, 2011, 68:521-524.
- [31] Ortega SG, Sola-Valls N, Escudero D, Saiz A, Graus F. Anti-Ma1 and anti - Ma2 - associated paraneoplastic neurological syndromes[J]. *Neurologia*, 2018, 33:18-27.
- [32] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, O'Donovan BD, Tran B, Vazquez SE, Sample HA, Zorn KC, Khan LM, Bledsoe IO, McKeon A, Pleasure SJ, Lennon VA, DeRisi JL, Wilson MR, Pittock SJ. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:47-54.
- [33] Kurtis MM, Toledano R, García - Morales I, Gil - Nagel A. Immunomodulated parkinsonism as a presenting symptom of LGI1 antibody encephalitis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21:1286-1287.
- [34] Kannoth S, Nambiar V, Gopinath S, Anandakuttan A, Mathai A, Rajan PK. Expanding spectrum of contactin-associated protein 2 (CASPR2) autoimmunity-syndrome of parkinsonism and ataxia [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39:455-460.
- [35] Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, Lennon VA. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81:1207-1214.
- [36] Tse W, Cersosimo MG, Gracies JM, Morgello S, Olanow CW, Koller W. Movement disorders and AIDS: a review [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10:323-334.
- [37] Hersh BP, Rajendran PR, Battinelli D. Parkinsonism as the presenting manifestation of HIV infection: improvement on HAART[J]. *Neurology*, 2001, 56:278-279.
- [38] El-Abassi R, Soliman MY, Villemarette-Pittman N, England JD. SPS: understanding the complexity[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 404: 137-149.
- [39] McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, Pittock SJ. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69:230-238.
- [40] McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, Matsumoto JY, Harvey RJ, McEvoy KM, Pittock SJ, Lennon VA, Dalmau J. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70:44-50.
- [41] Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, Appendino JP, Lucchinetti CF, Matsumoto JY, Pittock SJ, Sandroni P, Tippmann - Peikert M, Wirrell EC, McKeon A. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients [J]. *Neurology*, 2014, 83:1797-1803.
- [42] Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff - person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease [J]. *Neurology*, 2008, 71:1955-1958.
- [43] Nguyen-Huu BK, Urban PP, Schreckenberger M, Dieterich M, Werhahn KJ. Anti-amphiphysin - positive stiff - person syndrome associated with small cell lung cancer [J]. *Mov Disord*, 2006, 21:1285-1287.
- [44] Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N, Villmann C, Becker CM, Feng G, De Camilli P, Solimena M. Autoimmunity to gephyrin in Stiff-man syndrome [J]. *Neuron*, 2000, 26:307-312.
- [45] Montojo MT, Petit - Pedrol M, Graus F, Dalmau J. Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the potassium channel related protein complex [J]. *Neurologia*, 2015, 30:295-301.
- [46] Sunwoo JS, Lee ST, Byun JI, Moon J, Shin JW, Jeong DE, Lee GH, Jeong SH, Shin YW, Jung KH, Lee DY, Jeon D, Jung KY, Kim M, Lee SK, Chu K. Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 281:17-22.
- [47] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, Zuliani L, Watanabe O, Lang B, Buckley C, Vincent A. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72:241-255.
- [48] Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus - myoclonus syndrome [J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2005, 22:8-19.
- [49] Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults[J]. *J Neurol*, 2019, 266:1541-1548.
- [50] Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M, Planagumà J, Bataller L, Dalmau J, Graus F. Clinical and immunological features of Opsoclonus - Myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:417-424.
- [51] Hu W, Xin Y, He Z, Zhao Y. Association of neurofascin IgG4 and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a systematic review and Meta - analysis [J]. *Brain Behav*, 2018, 8:e01115.
- [52] Hara M, Ariño H, Petit - Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martinez-Hernandez E, Schreurs MW, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. DPPX antibody - associated encephalitis: main syndrome and antibody effects [J]. *Neurology*, 2017, 88:1340-1348.
- [53] Hay KA. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183:364-374.
- [54] Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, Halton E, Wang X, Senechal B, Purdon T, Cross JR, Liu H, Vachha B, Chen X, DeAngelis LM, Li D, Bernal Y, Gonen M, Wendel HG, Sadelain M, Brentjens RJ. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B - cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8:958-971.
- [55] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15:47-62.
- [56] Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Forscher A, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchner MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60:210-225.
- [57] Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Naddaf E, Staff NP, Liewluck T, Hammack JE, Sandroni P, Finnes H, Mauermann ML. Neurological complications associated with anti - programmed death 1 (PD-1) antibodies [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74:1216-1222.
- [58] Walker MD, Zylberberg HM, Green PHR, Katz MS. Endocrine complications of celiac disease: a case report and review of the literature [J]. *Endocr Res*, 2019, 44:27-45.

(收稿日期: 2020-09-21)

(本文编辑: 彭一帆)