

初始 MRI 阴性的富亮氨酸胶质瘤失活基因 1 抗体相关脑炎一例

蔡彤彤 胡建凡 张玉虎 林麒

【关键词】 脑炎； 自身免疫疾病； 磁共振成像； 病例报告

【Key words】 Encephalitis; Autoimmune diseases; Magnetic resonance imaging; Case reports

The initial MRI was negative in leucine-rich glioma-inactivated 1 antibody encephalitis: one case report

CAI Tong-tong¹, HU Jian-fan², ZHANG Yu-hu³, LIN Qi¹

¹Department of Neurology, ²Department of Quality Control and Information, Shantou Central Hospital, Shantou 515031, Guangdong, China

³Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: LIN Qi (Email: stlinqi@sina.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 24 岁, 因右上肢反复抽动 10 天, 于 2020 年 5 月 7 日入院。患者入院前 10 天无明显诱因出现右上肢抽动、疼痛痉挛, 面肌抽动, 每次持续 1~2 秒, 伴记忆力下降, 无法回忆昨天进食食物、亲属姓名及家庭住址, 当地医院行头部 MRI 检查显示右侧枕叶海绵状小血管瘤(图 1), 脑电图可见右侧颞区少许尖波, 临床诊断为“癫痫”, 予丙戊酸钠 0.50 g/次、3 次/d 和左乙拉西坦 500 mg/次、2 次/d 口服, 症状无缓解。为求进一步诊断与治疗至我院门诊就诊, 门诊以“肢体抽搐原因待查”收入院。患者自发病以来, 有轻微头晕、头痛, 呈昏沉感, 无恶心、呕吐, 无意识不清, 无畏寒、发热, 无咳嗽、咳痰, 无尿频、尿急、尿痛, 食欲可, 睡眠增多, 大小便正常, 体重无明显变化。发病前 10 天曾有短暂性发热(未自测体温)及腹泻病史, 无呼吸道感染、疫苗接种史; 余既往史、个人史、家族史无特殊。入院后体格检查: 体温 36.7 °C, 心率 90 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 120/70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 心肺腹部查体无特殊; 神志清楚, 精神疲乏, 语言流利, 反应稍迟钝, 定向力正常, 记忆力和计算力粗略下降;

双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 各向眼动充分, 无眼震; 双侧鼻唇沟对称, 悬雍垂居中, 构音清晰, 双侧软腭上提力可, 咽反射存在, 伸舌居中; 四肢肌力 5 级、肌张力正常; 双侧指鼻试验和跟-膝-胫试验稳准, Romberg 征阴性, 深浅感觉无异常, 四肢腱反射正常, 双侧 Babinski 征阴性, 脑膜刺激征阴性。整个查体过程中可见右侧面部及右上肢频繁抽动, 表情痛苦。实验室检查: 血清钠为 130 mmol/L (137~147 mmol/L), 余实验室指标均于正常值范围; 腰椎穿刺脑脊液检查压力 150 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80~180 mm H₂O), 常规、生化均于正常值范围, 涂片找菌未见异常, 寡克隆区带(OB)阴性; 进一步完善自身免疫性脑炎(AE)血清和脑脊液相关抗体检查, 血清富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LGI1)抗体滴度 1:10, 脑脊液 LGI1 抗体滴度 1:30。影像学检查: 胸部和全腹部 CT 显示, 前上纵隔片状密度增高影, 考虑未退化胸腺; 头部 MRI 显示, 双侧颞叶内侧、左侧尾状核头 FLAIR 成像异常高信号影, 符合自身免疫性脑炎表现; 右侧枕叶海绵状小血管瘤(图 2)。24 小时视频脑电图未见异常。简易智能状态检查量表(MMSE)评分为 25, 主要扣分项目为定向力中不能说出今天是星期几、几号以及回忆中不能记起刚才所述的 3 种事物。最终明确诊断为 LGI1 抗体相关脑炎, 予静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠(1000 mg/d × 3 d、500 mg/d × 3 d、

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.07.013

作者单位: 515031 广东省汕头市中心医院神经内科(蔡彤彤、林麒), 质控信息科(胡建凡); 510080 广州, 广东省人民医院神经内科(张玉虎)

通讯作者: 林麒, Email: stlinqi@sina.com

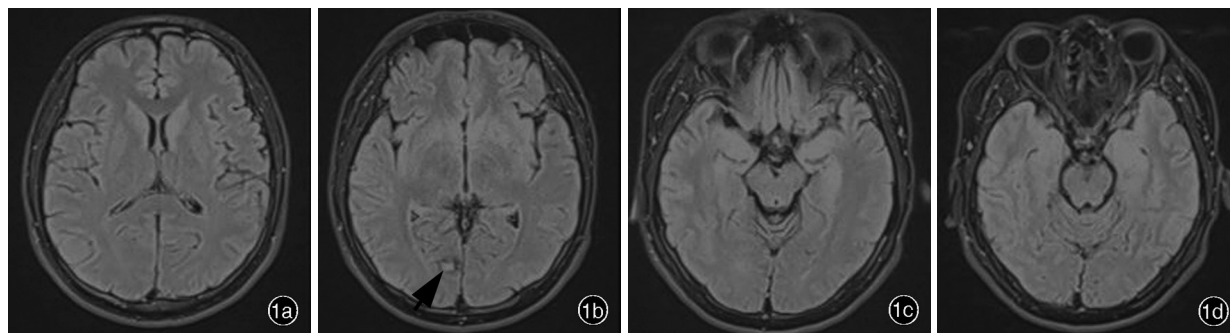


图1 外院初次(2020年5月3日)头部横断面FLAIR成像仅显示右侧枕叶海绵状小血管瘤(箭头所示) 1a,1b 基底节区层面 1c 中脑层面 1d 脑桥层面

Figure 1 Head axial FLAIR on the first time (May 3, 2020) in the local hospital showed no significant abnormality except a small cavernous hemangioma in the right occipital lobe (arrow indicates). The basal ganglia area (Panel 1a, 1b). The midbrain level (Panel 1c). The pons level (Panel 1d).

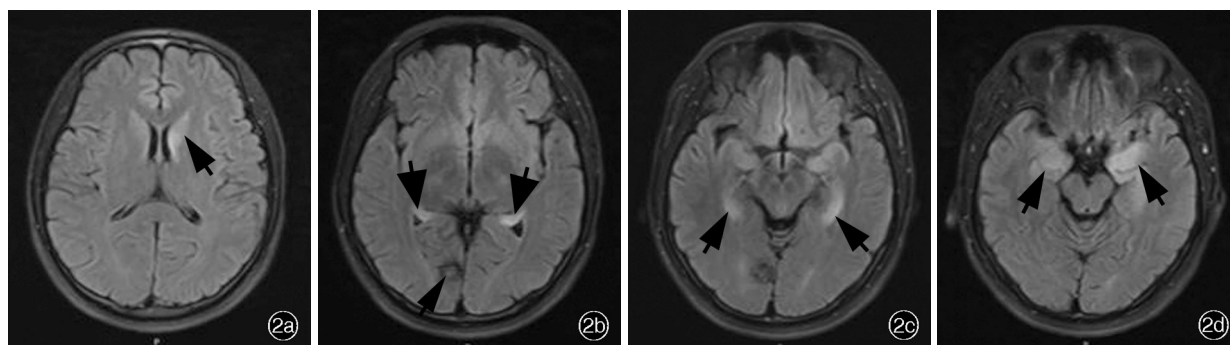


图2 入院后复查头部MRI(2020年5月12日)所见 2a 横断面FLAIR成像显示左侧尾状核头异常高信号影(箭头所示) 2b 横断面FLAIR成像显示双侧颞叶内侧异常高信号影(粗箭头所示),右侧枕叶海绵状小血管瘤(细箭头所示) 2c,2d 横断面FLAIR成像显示双侧颞叶内侧异常高信号影(箭头所示)

Figure 2 Head MRI findings on the second time (May 12, 2020) in hospital Axial FLAIR showed abnormal high signals in the head of left caudate nucleus (arrow indicates, Panel 2a). Axial FLAIR showed abnormal high signals in the bilateral medial temporal lobes (thick arrows indicate), and a small cavernous hemangioma in the right occipital lobe (thin arrow indicates, Panel 2b). Axial FLAIR showed abnormal high signals in the bilateral medial temporal lobes (arrows indicate; Panel 2c, 2d).

250 mg/d × 3 d、120 mg/d × 3 d)冲击治疗,联合静脉注射免疫球蛋白0.40 g/(kg·d),连续5天后症状好转,遂激素缓慢序贯减量。患者共住院16天,出院时未见肢体抽动,记忆力较前有所改善,复测MMSE评分为29,扣分项目为不能回忆刚才所述3种事物中的国旗,随访1年未再出现肢体抽动,但记忆力仍较发病前稍差。

讨 论

本文患者为青年男性,亚急性发病,临床表现为记忆力下降,面部、右上肢频发抽动和低钠血症,发病前有发热、腹泻的前驱感染症状,无明确外伤史、毒物接触史,定性考虑炎症可能;当地医院脑电图提示右侧颞区少许尖波,结合临床表现,定位考虑大脑皮质、边缘叶可能性大;综合考虑自身免疫性脑炎可能性大。尽管外院头部MRI阴性,且我院

脑脊液常规和生化、脑电图未见明显异常,仍进一步完善自身免疫性脑炎血液和脑脊液相关抗体检测,血清LGI1抗体滴度1:10,脑脊液LGI1抗体滴度1:30,再次复查头部MRI可见双侧颞叶内侧、左侧尾状核头FLAIR成像异常高信号,符合自身免疫性脑炎表现,最终明确诊断为LGI1抗体相关脑炎。

2010年,Lai等^[1]首次报告LGI1抗体相关脑炎,此前LGI1抗体相关脑炎被认为是一种抗电压门控性钾离子通道(VGKC)的自身免疫性脑炎。LGI1抗体相关脑炎是一种临床相对少见的自身免疫性脑炎,发病高峰年龄约为60岁,男性居多,约为女性的2倍^[2],与既往文献报道不同,本文病例为年轻男性。目前有7岁女性LGI1抗体相关脑炎患儿的报道^[3],可见性别和年龄并非LGI1抗体相关脑炎的绝对支持和排除标准。临床主要表现为认知功能和记忆力下降、精神症状、行为异常、低钠血症和癫痫

发作,也有以自主神经症状首发的报道^[4]。目前认为,低钠血症是 LGI1 抗体作用于下丘脑室旁核分泌抗利尿激素(ADH)所致,不同于其他原因的抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH),此类患者仅限制水钠摄入难以改善临床症状,需通过免疫抑制治疗提高血清钠含量^[5]。约 80% 的患者有癫痫发作,表现形式多样,但大部分起源于颞叶,表现为全面性强直-阵挛发作(GTCS)、意识障碍、猝倒发作等,部分患者发作前有感觉异常先兆^[6]。面-臂肌张力障碍发作(FBDS)也被认为是一种癫痫发作类型,且是 LGI1 抗体相关脑炎的特异性症状,表现为面部、上肢远端突发短暂性不自主抽动或收缩,持续 1 秒至数秒,每天发作次数高达数十次至数百次,虽然发作具有刻板性,但发作时程极短,易忽视^[7]。本例患者具有面-臂肌张力障碍发作的特征性表现,同时有记忆力减退和低钠血症,虽然相对发病高峰年龄其发病年龄明显偏小,但典型临床症状促使我们在外院诊断为“癫痫、瘰疬”和 MRI 阴性、脑脊液常规生化和脑电图无异常的情况下,仍坚持完善自身免疫性脑炎相关抗体检测并复查 MRI,最终明确诊断为 LGI1 抗体相关脑炎,得以及时予以免疫抑制治疗。

LGI1 抗体相关脑炎常累及边缘系统,典型 MRI 表现为 T₂WI 单侧或双侧颞叶内侧高信号, T₂-FLAIR 成像更敏感;部分患者还可有白质、基底节区、丘脑等部位受累^[8-9],如本文患者同时存在左侧尾状核头受累。然而在临床实践中,有高达 29%~36% 的患者头部 MRI 无明显异常^[10]。相较 MRI, PET/CT 诊断 LGI1 抗体相关脑炎更敏感,约 90% 患者存在异常代谢^[11]。国内 Shan 等^[12]报告 1 例多次复发的 LGI1 抗体相关脑炎患者,多次 MRI 检查均无异常,而 PET/CT 每次均可见异常代谢灶。另外,随着基于体素的标准化分析的应用, PET/CT 逐渐受到越来越多的关注^[13],特别是在 MRI 或抗体检测呈阴性的情况下,这是由于无论是 LGI1 抗体相关脑炎还是其他类型自身免疫性脑炎,早期治疗是取得良好预后的关键^[14],而早期治疗依靠准确及时的影像学诊断。

目前, LGI1 抗体相关脑炎的一线治疗为糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法^[15]。研究显示,激素联合静脉注射免疫球蛋白相较单纯激素治疗有更好的临床疗效^[16]。二线治疗药物包括利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环磷酰胺等,如果一线药物治疗效果欠佳,应尽早考虑二线药物治疗方案^[17]。其他治疗还包括抗癫痫、纠正内

环境紊乱等对症支持治疗。值得注意的是,单纯对症支持治疗并不能改善患者预后,上述治疗均应建立在免疫治疗的前提下。左乙拉西坦应避免用于伴精神障碍的患者;低钠血症患者应缓慢纠正以避免脑桥中央髓鞘溶解,同时还应注意奥卡西平、卡马西平有可能加重低钠血症的风险。

LGI1 抗体相关脑炎通常为单相病程,大多数不伴发肿瘤,约 1/3 的患者复发^[18],总体上,早期免疫治疗的患者预后较好^[19]。据统计, LGI1 抗体相关脑炎自出现症状至医院就诊和最终确诊的平均时间分别为 22 和 168 天^[20],如何做到早期诊断仍是神经科医师面临的挑战。因此,充分认识 LGI1 抗体相关脑炎特征性临床症状十分重要,即使初次头部 MRI 或抗体检测呈阴性,如果注意到面-臂肌张力障碍发作等临床特异性症状,也不应该排除 LGI1 抗体相关脑炎的可能,尽快复查抗体和头部 MRI,必要时经验性启动免疫抑制治疗,方可减少并发症,改善患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell JK, Dalmau J. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:776-785.
- [2] Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, Watanabe O, Fukata M. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1 - ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors[J]. *J Neurosci*, 2013, 33:18161-18174.
- [3] Mir A, Thani Z, Bashir S, Ayed H, Albaradie R. LGI-1 antibody encephalitis in a seven-year-old girl[J]. *Epileptic Disord*, 2019, 21:591-597.
- [4] Song JM, Sheng AZ, Zeng XY, Gong T, Chen YH. A case report of leucine rich glioma inactivated 1-antibody encephalitis with autonomic dysfunction[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2020, 53:364-367. [宋江曼, 盛爱珍, 曾湘豫, 龚涛, 陈玉辉. 以自主神经功能异常为首发症状的富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体相关脑炎一例[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53:364-367.]
- [5] Whiles E, Joshi H, Prachi P, Kavuri V, Sagi SV. Leucine-rich glioma - inactivated protein 1 (LGI - 1) mediated limbic encephalitis associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a case report[J]. *Oxf Med Case Reports*, 2020:omz136.
- [6] Li LH, Ma CC, Zhang HF, Lian YJ. Clinical and electrographic characteristics of seizures in LGI1 - antibody encephalitis [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88:277-282.
- [7] Li Y, Song F, Liu W, Wang Y. Clinical features of nine cases of leucine-rich glioma inactivated 1 protein antibody-associated encephalitis[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020. [Epub ahead of print]
- [8] Lv RJ, Sun ZR, Cui T, Guan HZ, Ren HT, Shao XQ. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a subtype of temporal lobe epilepsy[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:194.

- [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]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2:e161.
- [10] Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, McKeon A, Britton JW, Schmeling JE, Smith A, Kotsenas AL, Watson RE, Lachance DH, Flanagan EP, Lennon VA, Klein CJ. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGII/CASPR2-IgG-positive patients [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82:79-92.
- [11] Liu X, Shan W, Zhao X, Ren J, Ren G, Chen C, Shi W, Lv R, Li Z, Liu Y, Ai L, Wang Q. The clinical value of 18F-FDG-PET in autoimmune encephalitis associated with LGII antibody [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:418.
- [12] Shan W, Liu X, Wang Q. Teaching NeuroImages: 18F-FDG-PET/SPM analysis in 3 different stages from a patient with LGII autoimmune encephalitis[J]. *Neurology*, 2019, 93:e1917-1918.
- [13] Sánchez-Ordúz L, Gállego Pérez-Larraya J, Grisanti F, Centeno M, Arbizu J. Caspr2 antibody - associated limbic encephalitis: contribution of visual aided analysis of ¹⁸F-FDG PET images using normal database comparison [J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*, 2020, 39:92-95.
- [14] Thompson J, Bi M, Murchison AG, Makuch M, Bien CG, Chu K, Farooque P, Gelfand JM, Geschwind MD, Hirsch LJ, Somerville E, Lang B, Vincent A, Leite MI, Waters P, Irani SR; Faciobrachial Dystonic Seizures Study Group. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures[J]. *Brain*, 2018, 141:348-356.
- [15] Neurology Branch, 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.]
- [16] 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, 265:75-81.
- [17] Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, Karn R, Rajbhandari R, Paudel S, Gautam N, Ojha R. Anti-LGII, anti-GABABR, and anti-CASPR2 encephalitis in Asia: a systematic review[J]. *Brain Behav*, 2020, 10:e01793.
- [18] Ge XY, Yang HN, Jia GY, Wang CL. Clinical analysis of 17 cases of LGII limbic encephalitis[J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2018, 44:201-205.[葛晓燕, 杨洪娜, 贾国勇, 王翠兰. 抗LGII抗体相关边缘性脑炎17例临床分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44:201-205.]
- [19] Szots M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, Illes Z. Natural course of LGII encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 343:198-202.
- [20] Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk - Moller C, Beniczky S, Marner L, Thomsen C, Bach FW, Kondziella D, Andersen H, Somnier F, Illes Z, Pinborg LH. Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies - a national cohort study[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24:999-1005.

(收稿日期:2021-06-28)

(本文编辑:袁云)

《中国现代神经疾病杂志》2021年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和RCCSE中国核心学术期刊,并已被EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范,必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座2楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022)59065612。Email:xdsjbbz@263.net.cn。