

抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体相关脑炎 临床特征分析

潘合跃 仲玲 李艳 王守勇 史向松 徐建洋

【摘要】 目的 总结抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(LGI1)抗体相关脑炎临床特点。方法与结果 江苏省淮安市第三人民医院 2018 年 3 月至 2022 年 10 月诊断与治疗 13 例抗 LGI1 抗体相关脑炎患者,首发症状分别为局灶性癫痫发作 6 例、精神症状 3 例、近事记忆减退 2 例、面-臂肌张力障碍发作 2 例;10 例血清抗 LGI1 抗体阳性,2 例脑脊液抗 LGI1 抗体阳性;4 例伴低钠血症;9 例 MRI 异常,表现为海马 FLAIR 成像高信号 3 例、腔隙性梗死 4 例、皮质及皮质下轻度萎缩 1 例、额叶皮质下白质缺血性改变 1 例;10 例脑电图异常,表现为局灶性痫样放电 5 例,慢波增多 5 例;12 例行免疫治疗,6 例同时行抗癫痫发作治疗;10 例预后良好,3 例预后不良。结论 抗 LGI1 抗体相关脑炎临床主要表现为癫痫发作、精神障碍、近事记忆减退,面-臂肌张力障碍发作为其特征性表现,可伴低钠血症,应尽早启动免疫治疗。

【关键词】 脑炎; 神经系统自身免疫疾病; 张力障碍; 低钠血症; 免疫疗法

Clinical characteristics of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 antibody associated encephalitis

PAN He-yue, ZHONG Ling, LI Yan, WANG Shou-yong, SHI Xiang-song, XU Jian-yang
Department of Neurology, Huai'an No.3 People's Hospital, Huai'an 223001, Jiangsu, China
Corresponding author: XU Jian-yang (Email: zgjshaxjy@126.com)

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical features of anti-leucine-rich-glioma-inactivation 1 (LGI1) antibody associated encephalitis. **Methods and Results** A total of 13 patients with anti-LGI1 antibody associated encephalitis were admitted to Huai'an No.3 People's Hospital from March 2018 to October 2022. The first symptoms were focal seizure in 6 cases, psychiatric symptom in 3 cases, recent memory loss in 2 cases and faciobrachial dystonic seizures (FBDS) in 2 cases. Serum anti-LGI1 antibody was positive in 10 cases, cerebrospinal fluid (CSF) anti-LGI1 antibody was positive in 2 cases. And 4 cases had hyponatremia. MRI showed abnormal findings in 9 cases, including 3 cases of hippocampal FLAIR hyperintensity, 4 cases of lacunar infarction, one case of cortical and subcortical mild cerebral atrophy, and one case of subcortical white matter ischemic changes. EEG abnormalities were observed in 10 cases, including focal epileptoid discharge in 5 cases and slow wave increase in 5 cases. Twelve cases received immunotherapy and 6 cases received antiepileptic seizure medicine. The prognosis was good in 10 cases and poor in 3 cases. **Conclusions** The main clinical manifestations of anti-LGI1 antibody associated encephalitis include seizures, mental disorders and recent memory loss, FBDS as its characteristic manifestations, may be accompanied by hyponatremia, immunotherapy should be started as soon as possible.

【Key words】 Encephalitis; Autoimmune diseases of the nervous system; Dystonic disorders; Hyponatremia; Immunotherapy

This study was supported by General Program of Huai'an Natural Science Fund Projects in Jiangsu (No. HAB202045).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.10.012

基金项目:江苏省淮安市自然科学研究计划项目(项目编号:HAB202045)

作者单位:223001 江苏省淮安市第三人民医院神经内科

通讯作者:徐建洋,Email:zgjshaxjy@126.com

抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(LG11)抗体相关脑炎是一种抗 LG11 抗体介导的自身免疫性脑炎(AE),于 2010 年首次报道^[1-2],临床表现主要包括癫痫发作、近事记忆减退、精神行为异常等边缘系统症状^[3],面-臂肌张力障碍发作(FBDS)是其特征性表现^[4],因临床表现具有异质性且首发症状不同,以精神症状首发者易误诊为精神障碍^[5]。有 50%~80% 的抗 LG11 抗体相关脑炎患者一线治疗有效^[6],包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和血浆置换疗法,因此,及时诊断与治疗对改善预后具有重要意义。本研究回顾江苏省淮安市第三人民医院近 5 年诊断与治疗的 13 例抗 LG11 抗体相关脑炎患者的诊断与治疗经过,总结其临床特征,以为疾病的早期诊断与治疗提供依据。

临床资料

一、病例选择

1. 诊断标准 抗 LG11 抗体相关脑炎的诊断符合《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)》^[7],血清和(或)脑脊液抗 LG11 抗体阳性,并满足以下 4 项条件中的 3 项:(1)亚急性发病(3 个月内迅速进展)的工作记忆缺陷(近事记忆减退)、精神症状、癫痫发作等边缘系统症状。(2)头部 MRI 显示双侧颞叶内侧异常 FLAIR 成像高信号或 PET 提示颞叶内侧和基底节区高代谢。(3)脑脊液白细胞计数增加($>5 \times 10^6/L$)和(或)脑电图提示颞区痫样放电、慢波活动。(4)合理排除感染、代谢、肿瘤等其他病因。

2. 纳入与排除标准 (1)符合抗 LG11 抗体相关脑炎的诊断标准。(2)病程 ≤ 90 d。(3)排除合并其他病原体感染,如病毒、细菌、真菌、寄生虫等;合并代谢性疾病,如 Wernicke-Korsakoff 综合征、桥本脑病等;合并中枢神经系统肿瘤;以及临床资料不完整患者。

3. 一般资料 选择 2018 年 3 月至 2022 年 10 月在我院神经内科住院治疗的抗 LG11 抗体相关脑炎患者共 13 例,男性 8 例,女性 5 例;年龄 2~74 岁,平均(54.92 ± 23.54)岁;受教育程度 0~12 年,中位值为 4(0, 11)年;病程 1~90 d,中位值 10.00(7.00, 17.50) d。13 例抗 LG11 抗体相关脑炎患者的临床资料参见表 1。

二、临床特征

1. 首发症状 本组 13 例患者首发症状分别为

局灶性癫痫发作 6 例(例 1、例 3、例 4、例 6、例 10、例 11);精神症状 3 例(例 2、例 5、例 13),主要表现为言语行为紊乱、幻视、偏执等;近事记忆减退 2 例(例 8、例 9);FBDS 2 例(例 7、例 12)。

2. 实验室检查 (1)抗神经元细胞内抗原抗体:本组有 9 例(例 1、例 2、例 3、例 4、例 5、例 6、例 7、例 11、例 13)仅行血清抗神经元抗体检测,2 例(例 8、例 9)仅行脑脊液抗神经元抗体检测,2 例(例 10、例 12)同时行血清和脑脊液抗神经元抗体检测,包括抗 LG11、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)、 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_AR)抗体。有 10 例(例 1、例 2、例 3、例 4、例 5、例 6、例 7、例 10、例 11、例 13)血清抗 LG11 抗体阳性(1:10~1:300,图 1),2 例(例 8、例 9)脑脊液抗 LG11 抗体阳性(1:3.20 和 1:32),2 例(例 3、例 4)血清抗 NMDAR 抗体阳性(均为 1:10),余项指标均未见异常。(2)其余血清学指标:4 例(例 3、例 8、例 9、例 13)伴低钠血症,血清钠 126.88~130.48 mmol/L(正常参考值 132~155 mmol/L),其中 1 例(例 8)为难治性低钠血症。2 例(例 7、例 10)甲状腺功能异常,其中 1 例(例 7)游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃) 2.96 pmol/L(3.08~6.47 pmol/L),1 例(例 10)三碘甲状腺原氨酸(T₃) 3.36 nmol/L(1.06~3.31 nmol/L)、FT₃ 6.58 pmol/L,二者抗甲状腺过氧化物酶(TPO)和甲状腺球蛋白(TG)抗体均阴性。(3)其余脑脊液指标:4 例(例 8、例 9、例 10、例 12)行脑脊液生化检查,1 例(例 9)蛋白定量 550 mg/L(150~450 mg/L),1 例(例 12)白细胞计数 $6 \times 10^6/L$ [(0~5) $\times 10^6/L$]。(4)肿瘤标志物筛查:所有患者均行肿瘤标志物筛查,未见明显异常。

3. 影像学特征 13 例患者均行头部 MRI 检查,9 例异常,表现为海马 FLAIR 成像高信号 3 例(例 6、例 7、例 13,图 2),腔隙性梗死 4 例(例 1、例 2、例 11、例 12),皮质及皮质下轻度萎缩 1 例(例 8),额叶皮质下白质缺血性改变 1 例(例 9)。

4. 脑电图特征 13 例患者均行 24 h 长程视频脑电图(VEEG)监测,10 例异常,包括局灶性痫样放电 5 例(例 1、例 3、例 4、例 11、例 12,图 3),慢波增多 5 例(例 6、例 7、例 8、例 9、例 13)。其中 2 例(例 7、例 13)临床监测到 FBDS(图 4)。

三、治疗与转归

本组患者共住院 2~30 d,平均(13.85 ± 6.40) d。

表 1 13 例抗 LGI1 抗体相关脑炎患者临床资料

Table 1. Clinical data of 13 patients with anti-LGI1 antibody associated encephalitis

序号	性别	年龄(岁)	首发症状	实验室检查	MRI 特征	脑电图特征
1	男性	68	癫痫发作	血清抗 LGI1 抗体 1 : 300	腔隙性梗死	右侧额区、前中颞区尖慢复合波
2	男性	74	精神症状	血清抗 LGI1 抗体 1 : 30	腔隙性梗死	正常
3	女性	2	癫痫发作	血清抗 LGI1 抗体 1 : 30, 血清钠 130.48 mmol/L	正常	右侧额区尖波
4	女性	10	癫痫发作	血清抗 LGI1 抗体 1 : 10	正常	右侧中颞区尖波
5	女性	44	精神症状	血清抗 LGI1 抗体 1 : 10	正常	正常
6	男性	67	癫痫发作	血清抗 LGI1 抗体 1 : 32	左侧海马 FLAIR 成像高信号	慢波增多
7	男性	63	FBDS	血清抗 LGI1 抗体 1 : 100, 血清 FT ₃ 2.96 pmol/L	右侧海马 FLAIR 成像高信号	慢波增多
8	女性	74	近事记忆减退	脑脊液抗 LGI1 抗体 1 : 3.20, 血清钠 126.88 mmol/L	皮质及皮质下轻度萎缩	慢波增多
9	男性	62	近事记忆减退	脑脊液抗 LGI1 抗体 1 : 32, 血清钠 130.47 mmol/L	额叶皮质下白质缺血性改变	慢波增多
10	女性	49	癫痫发作	血清抗 LGI1 抗体 1 : 10, 血清 FT ₃ 6.58 pmol/L, T ₃ 3.36 nmol/L	正常	正常
11	男性	72	癫痫发作	血清抗 LGI1 抗体 1 : 10	腔隙性梗死	右侧前颞区尖慢复合波
12	男性	69	FBDS	正常	腔隙性梗死	双侧前中颞区尖慢复合波
13	男性	60	精神症状	血清抗 LGI1 抗体 1 : 32, 血清钠 126.93 mmol/L	双侧海马 FLAIR 成像高信号	慢波增多

FBDS, faciobrachial dystonic seizures, 面-臂肌张力障碍发作; LGI1, leucine-rich glioma-inactivated 1, 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1; FT₃, free triiodothyronine, 游离三碘甲状腺原氨酸; T₃, tri-iodothyronine, 三碘甲状腺原氨酸

(1) 免疫治疗: 本组有 12 例患者住院期间进行免疫治疗, 10 例静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 1000 mg/d, 连续 3 d 后减至 500 mg/d, 再 3 d 后减至 80 mg/d, 维持治疗 2 周, 调整为醋酸泼尼松 1 mg/(kg·d) 口服并序贯减量(每 2 周减 5 mg)至停药; 1 例(例 4)为儿童患者, 静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg/d, 连续 3 d 后减至 250 mg/d, 再 3 d 后减至 40 mg/d, 维持治疗 2 周, 调整为醋酸泼尼松 1 mg/(kg·d) 口服并序贯减量(每 2 周减 5 mg)至停药; 1 例(例 8)静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 1000 mg/d、连续治疗 3 d 后减至 500 mg/d, 联合静脉注射免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d), 连续 5 d 后停用免疫球蛋白, 仍静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg/d, 治疗 1 d 后减至 80 mg/d, 维持治疗 2 周, 调整为醋酸泼尼松 1 mg/(kg·d) 口服并序贯减量(每 2 周减 5 mg)至停药; 余 1 例(例 3)因家属拒绝未行免疫治疗。(2) 抗癫痫发作治疗: 本组有 6 例免疫治疗的同时服用抗癫痫发作药物, 其中有 4 例给予单药治疗 1 个月, 分别为 2 例(例 1、例 6)予以拉考沙胺(100 mg/次、2 次/d), 1 例(例 3)予以左乙拉西坦(0.50 g/次、2 次/d), 1 例(例 10)予以丙戊酸钠(0.50 g/次、2 次/d); 2 例(例 4、例 11)予拉考沙胺(100 mg/次、2 次/d)联合左乙拉西坦(1 g/次、2 次/d)治疗 1 个月。本组有 2 例(例 7、例 12)以 FBDS 为首

发症状的患者予以丙戊酸钠(0.50 g/次、2 次/d)联合拉考沙胺(100 mg/次、2 次/d)治疗 7 d, 但疗效欠佳停药。

所有患者随访 1~24 个月, 中位时间 9.00(7.00, 13.50) 个月。10 例预后良好, 近事记忆和精神症状明显改善、无癫痫发作、FBDS 消失, mRS 评分为 0~2 分; 3 例预后不良, 1 例(例 13)出院后 3 个月近事记忆减退进一步加重, mRS 评分 4 分, 复查血清抗 LGI1 抗体 1 : 100, 于 2022 年 12 月 8 日再次入院, 予静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 1000 mg/d, 连续 3 d 后减至 500 mg/d, 再 3 d 后减至 80 mg/d, 维持治疗 2 周, 调整为醋酸泼尼松 1 mg/(kg·d) 口服并序贯减量(每 2 周减 5 mg)至停药, 近事记忆好转, 再次出院后 3 个月(首次出院后 6 个月)复查血清抗 LGI1 抗体 1 : 32, 仅遗留轻度近事记忆减退, 免疫治疗维持 1 年; 1 例(例 6)遗留自身免疫相关性癫痫, mRS 评分为 2 分; 余 1 例(例 9)出院后 7 个月因癫痫持续状态(SE)、肺部感染、重度内环境稳态失衡而死亡。

讨 论

2010 年, Lai 等^[2]首次在抗电压门控性钾离子通道(VGKC)复合体抗体相关自身免疫性脑炎患者血清和脑脊液中检测到抗 LGI1 抗体。LGI1 是一种由

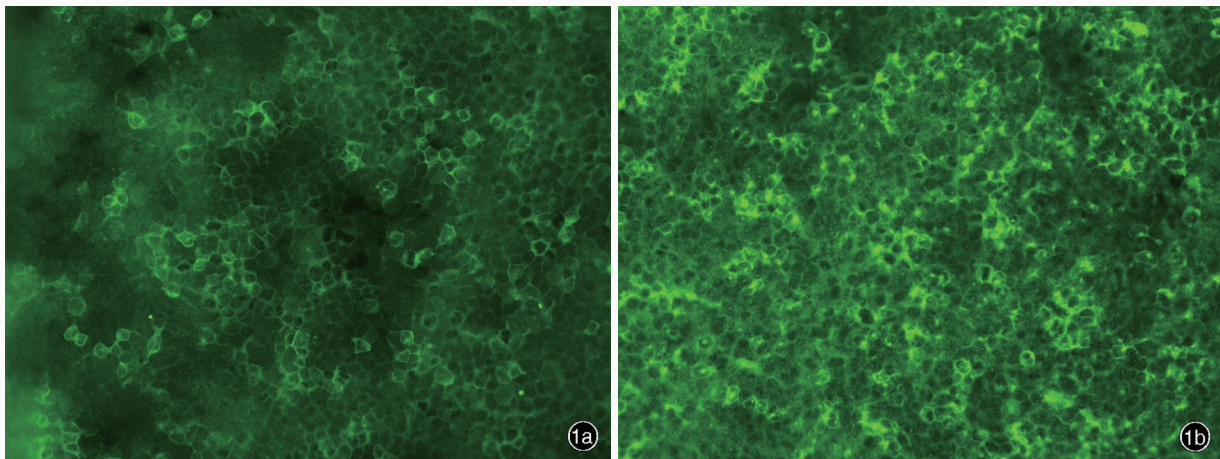


图1 例13血清抗LGI1抗体阳性 CBA法 ×400 1a 首次入院时血清抗LGI1抗体滴度为1:32 1b 再次入院时血清抗LGI1抗体滴度为1:100 1c 再次出院后随访3个月血清抗LGI1抗体滴度为1:32

Figure 1 Serum anti-LGI1 antibody was positive in Case 13 CBA ×400 Serum anti-LGI1 antibody at first admission was 1:32 (Panel 1a). Serum anti-LGI1 antibody at second admission was 1:100 (Panel 1b). Serum anti-LGI1 antibody at secondary discharge and follow-up again for 3 months was 1:32 (Panel 1c).

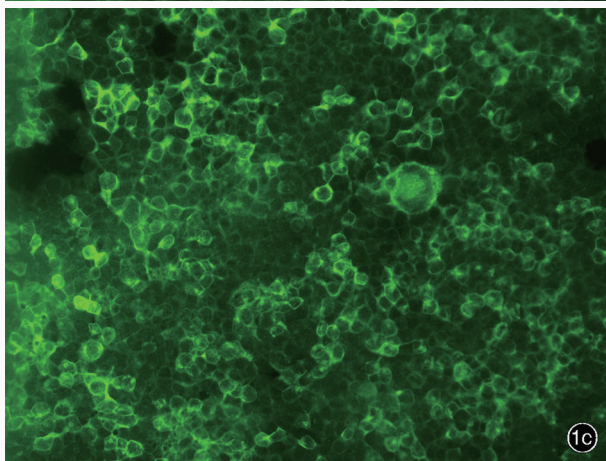
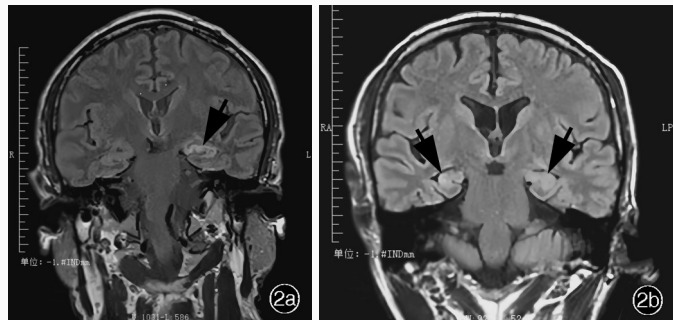


图2 头部MRI检查所见 2a 例6横断面T₂-FLAIR成像显示左侧海马高信号(箭头所示) 2b 例13横断面T₂-FLAIR成像显示双侧海马高信号(箭头所示)

Figure 2 Head MRI findings Axial T₂-FLAIR showed hyperintensity in the left hippocampus of Case 6 (arrow indicates, Panel 2a). Axial T₂-FLAIR showed hyperintensity in the bilateral hippocampus of Case 13 (arrows indicate, Panel 2b).



LGI1基因编码的分泌蛋白,主要表达于海马和颞叶皮质,通过连接突触后膜解整合素-金属蛋白酶22(ADAM22)及突触前膜ADAM23影响突触间信号传递^[8],是癫痫发作及近事记忆减退的主要发病机制。抗LGI1抗体相关脑炎通常于50~70岁发病,平均发病年龄约64岁,男女比例约为2:1,呈急性或亚急性病程^[2],近事记忆减退、精神症状、癫痫发作、FBDS是主要临床表现,有62.5%~78%患者伴难治性低钠血症^[9]。

本组13例患者均呈急性或亚急性发病,以癫痫

发作、精神症状、近事记忆减退、FBDS等为主要临床表现,4例伴低钠血症。其中12例血清和(或)脑脊液抗LGI1抗体阳性,结合头部影像学和视频脑电图特征,排除感染性、代谢性疾病等,参照《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)》^[7],抗LGI1抗体相关脑炎诊断明确;余1例(例12)虽然抗LGI1抗体阴性,但具有边缘系统脑炎和FBDS表现,经脑脊液检查、肿瘤标志物筛查、甲状腺功能试验等排除病毒性脑炎、桥本脑病等,抗癫痫发作等对症治疗无效,激素冲击治疗后FBDS消失,近事记

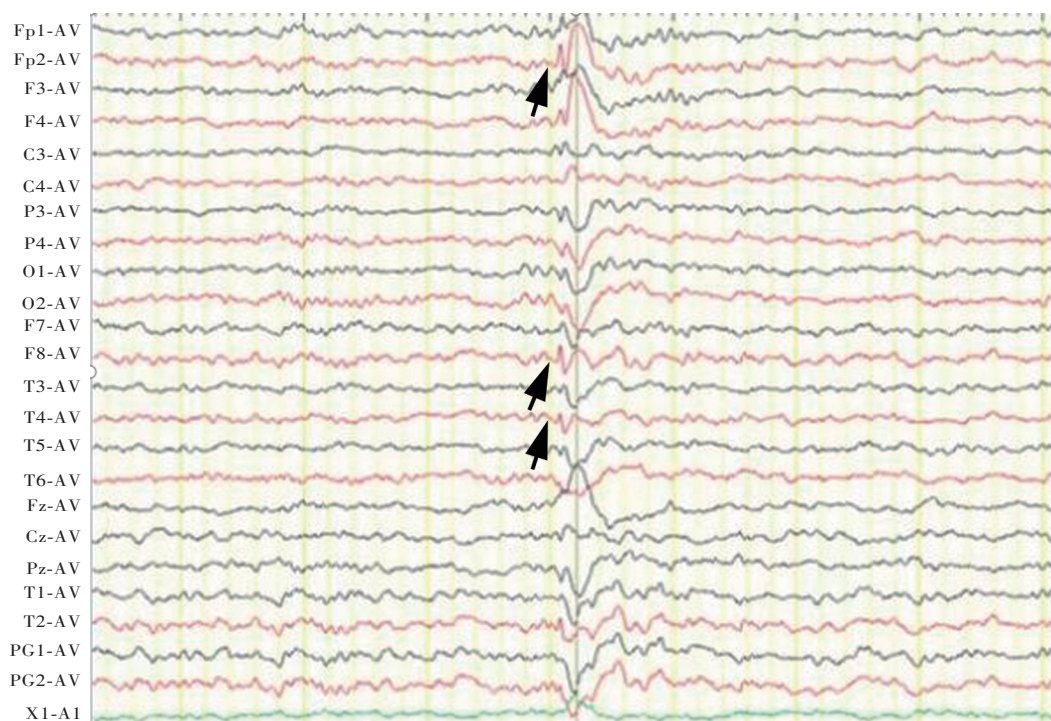


图3 例1视频脑电图显示右侧额区、前中颞区尖慢复合波(箭头所示)

Figure 3 The VEEG of Case 1 showed sharp and slow wave complex in the right frontal area and the anterior middle temporal area (arrows indicate).

忆和精神症状改善, mRS评分明显减少(减少2分), 疑似自身免疫性脑炎, 出院后2个月复查血清抗LGI1抗体阳性(1:10), 明确诊断为抗LGI1抗体相关脑炎。分析该例患者入院时抗LGI1抗体阴性的原因, 可能与抗体滴度较低、疾病早期抗原暴露有限、检测方法局限等有关^[10]。血清或脑脊液抗LGI1抗体阳性均可明确诊断抗LGI1抗体相关脑炎, 血清抗LGI1抗体滴度约为脑脊液的80倍, 故血清抗LGI1抗体检出率显著高于脑脊液^[11]。本组有2例患者甲状腺功能异常, 但抗甲状腺过氧化物酶和甲状腺球蛋白抗体均呈阴性, 无甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症表现, 结合影像学检查等排除桥本脑病等甲状腺疾病导致的神经精神障碍。

FBDS是抗LGI1抗体相关脑炎特征性表现^[4], 约50%的抗LGI1抗体相关脑炎患者可表现为FBDS^[12], 但病理生理学机制尚不明确, 其起源一直存在争议。有研究发现, 基底节区异常信号的抗LGI1抗体相关脑炎患者可伴发FBDS, 且通常出现在对侧, 提示FBDS可能起源于基底节区^[13]。也有研究提出, FBDS可能源于皮质与皮质下区域之间的神经网络功能障碍, 即FBDS由额叶-颞叶-基底节

回路产生并传播, 病变可能源于神经网络中任一部位^[14]。目前FBDS是肌张力障碍还是癫痫发作仍存争议^[15]。FBDS主要表现为单侧上肢、下肢及面部不自主运动, 仅持续数秒, 发作频繁者每日发作高达数百次, 抗癫痫发作药物通常无效, 但免疫治疗可显著减少发作频率^[11]。本组有2例(例7、例12)以FBDS为首发症状, 2例(例8、例13)病程中出现FBDS, 其中2例首发患者予以抗癫痫发作药物联合治疗1周, 效果均欠佳, 4例均予以免疫治疗后完全缓解, 与既往研究结果相一致^[11]。

抗LGI1抗体相关脑炎的癫痫发作常表现为颞叶发作和继发性全面性强直-阵挛发作(GTCS)^[16]。自身免疫性脑炎尤其抗LGI1相关脑炎患者经过免疫治疗之后较少遗留自身免疫相关性癫痫^[17]。2020年7月, 国际抗癫痫联盟(ILAE)自身免疫和炎症工作组在《继发于自身免疫性脑炎的急性症状性癫痫发作和自身免疫相关性癫痫: 概念性定义》^[18]中指出, 自身免疫性脑炎急性症状性癫痫发作系发生于自身免疫性脑炎活跃期的癫痫发作, 需数周甚至数月方可得到控制, 自身免疫性脑炎病情控制后, 癫痫发作也可得到控制; 自身免疫相关性癫痫

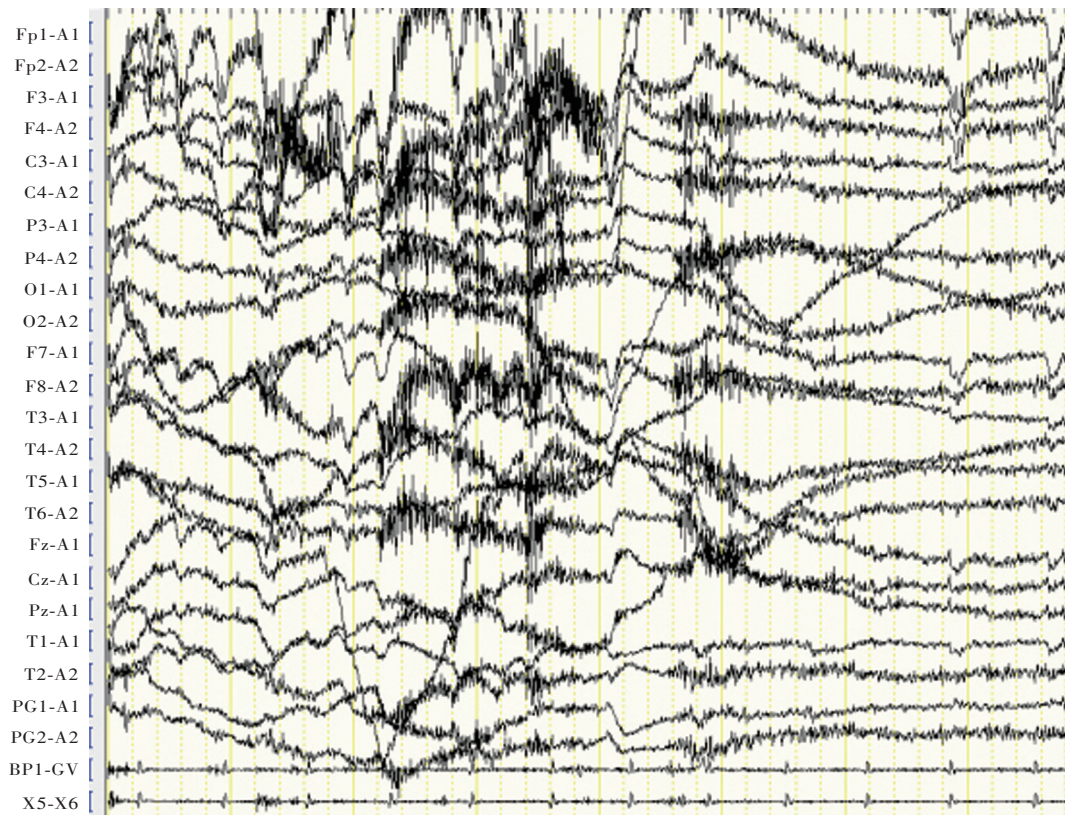


图4 例13于清醒状态下临床监测到右侧面部、上肢、下肢FBDS,同步视频脑电图显示肌电伪迹掩盖脑电信号,爆发约3 s后减弱

Figure 4 FBDS occurred on the right face, upper limb and lower limb during waking state of Case 13, and the VEEG showed myoelectric artifacts masked EEG signals, and weakened after about 3 s.

系充分免疫治疗后仍存在的持续性癫痫发作,且无明显炎症反应证据。自身免疫性脑炎急性期出现急性症状性发作,应尽早开始免疫治疗同时辅以抗癫痫发作药物^[19]。本组有6例出现癫痫发作,均为颞源性癫痫发作,其中4例为继发性全面性强直-阵挛发作,免疫治疗同时给予抗癫痫发作治疗(单药或联合用药),大多数抗LGI1抗体相关脑炎癫痫发作预后良好,仅少部分患者进展为慢性癫痫^[20]。本组仅1例(例6)随访15个月,经充分免疫治疗后末次随访时仍遗留癫痫发作,门诊复查头部FLAIR成像可见左侧海马高信号,符合自身免疫相关性癫痫的诊断。抗LGI1抗体相关脑炎发病初期头部影像学检查可正常,随着疾病进展,41%~95%患者可出现海马萎缩^[21],部分患者PET显像可见颞叶内侧和基底节区高代谢^[7]。本组有3例患者头部FLAIR成像显示海马、颞叶高信号。但遗憾的是,本组患者受条件所限均未行PET显像。

约67%的抗LGI1抗体相关脑炎患者伴低钠血

症,其发生机制尚不明确,可能为抗LGI1抗体作用于下丘脑和肾脏,或者下丘脑抗LGI1抗体引起抗利尿激素分泌异常^[22-23]。难治性低钠血症被认为是抗LGI1抗体相关脑炎的前驱症状^[24]。本组有4例患者并发低钠血症,经免疫治疗后血清钠均恢复正常,临床症状改善,提示低钠血症可能与疾病严重程度有关。有5%~10%的抗LGI1抗体相关脑炎患者合并肿瘤,尤以胸腺瘤多见^[7],可能是由于肿瘤细胞与神经细胞存在共同的抗原决定簇,肿瘤细胞作为抗原引起交叉免疫反应,导致神经损伤^[25]。对于确诊时尚未发现肿瘤的抗LGI1抗体相关脑炎患者,应定期随访,密切监测肿瘤标志物。本组有2例(例3、例4)患者血清抗NMDAR抗体阳性(均1:10),虽根据《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)》^[7],尚无法诊断为抗NMDAR抗体脑炎,但提示存在潜在恶性肿瘤或脑炎的副肿瘤性质以及临床综合征叠加的可能^[26]。

抗LGI1抗体相关脑炎的治疗与其他类型自身

免疫性脑炎相似,包括免疫治疗、对症治疗、支持治疗和康复治疗,合并肿瘤者予肿瘤切除术等抗肿瘤治疗^[7]。免疫治疗包括一线免疫治疗、二线免疫治疗、长程(维持)免疫治疗、升级免疫治疗等^[7]。一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法,已广泛应用于自身免疫性脑炎^[27]。研究显示,IgG4 为 LGI1 IgG 的主要亚型,少数为 IgG1,IgG4 与 Fc γ 受体的亲和力较低,而免疫球蛋白主要通过竞争性阻断 Fc γ 受体、阻止补体激活而发挥治疗作用^[28],因此抗 LGI1 抗体相关脑炎患者静脉注射免疫球蛋白效果有限。二线免疫治疗包括利妥昔单抗等抗 CD20 单抗与静脉注射环磷酰胺,主要用于一线免疫治疗效果欠佳的重症患者^[27,29]。若经 2 种及以上一线免疫治疗 2 周后病情仍无明显好转,应及时启动利妥昔单抗二线免疫治疗^[7]。利妥昔单抗具有靶向 B 淋巴细胞的作用,通过特异性结合 B 淋巴细胞表面 CD20 引起 B 淋巴细胞耗竭,并产生免疫调节活性^[30]。本组有 1 例(例 13)首次入院时血清抗 LGI1 抗体滴度为 1:32,予以静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,出院后 3 个月复查血清抗 LGI1 抗体升至 1:100,再次入院静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠,再次出院后 3 个月(首次出院后 6 个月)复查血清抗 LGI1 抗体降至 1:32,仅遗留轻度认知功能障碍,免疫治疗维持 1 年。该例患者可以考虑予以利妥昔单抗,但因无法获得该药物且病情有所改善,随访过程中病情稳定,故继续予以激素治疗。一般认为,自身免疫性脑炎临床症状改善或病情稳定 ≥ 2 个月再次出现边缘系统症状或症状加重(mRS 评分增加 ≥ 1 分)即为复发^[7]。本组有 1 例患者(例 13)首次出院后 3 个月认知功能障碍明显加重,复查血清抗 LGI1 抗体滴度为 1:100,mRS 评分增加 2 分,考虑抗 LGI1 抗体相关脑炎复发。长程免疫治疗适用于复发性、难治性或慢性病程的自身免疫性脑炎,包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤和重复利妥昔单抗等^[27]。血清和(或)脑脊液抗 LGI1 抗体滴度与复发风险的相关性尚存一定争议^[31]。

综上所述,对于急性或亚急性发病且表现为近事记忆减退、癫痫发作和精神行为异常等边缘系统症状的患者,应考虑自身免疫性脑炎,出现特征性 FBDS 和难治性低钠血症,应高度怀疑抗 LGI1 抗体相关脑炎,及时行抗体检测以明确诊断^[32]。本文样本量较小,随访时间较短,循证医学证据等级较低,血液和脑脊液样本同时送检比例较低,后续尚待进

一步积累样本深入探究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Steriade C, Mirsattari SM, Murray BJ, Wennberg R. Subclinical temporal EEG seizure pattern in LGI1 - antibody - mediated encephalitis[J]. *Epilepsia*, 2016, 57:e155-e160.
- [2] 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.
- [3] Gao Y, Li YF, Luan TT, Zhang CP, Xie HJ, Yao YB, Duan R, Jia YJ. Analysis of clinical features and influencing factors of leucine-rich glioma inactivated 1 protein antibody encephalitis with different prognosis[J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2020, 46:705-709.[高扬,李燕飞,梁婷婷,张朝朋,谢皓洁,姚要兵,段冉,贾延劼.不同预后的富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体脑炎临床特点与影响因素[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46:705-709.]
- [4] 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.
- [5] Cai ZK, Chen FB, Yan TJ, Wang L, Zhao B, Ding SB, Ouyang H, Xu LP. Autoimmune encephalitis initially diagnosed as mental disorders: a clinical analysis of 5 cases[J]. *Zhonghua Quan Ke Yi Shi Za Zhi*, 2022, 21:376-379.[蔡占魁,陈方斌,阎同军,汪莉,赵彬,丁松柏,欧阳晖,徐乐平.初诊为精神障碍的自身免疫性脑炎患者 5 例临床分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2022, 21:376-379.]
- [6] Gao L, Liu A, Zhan S, Wang L, Li L, Guan L, Zhao X, Zhang X, Wang Y. Clinical characterization of autoimmune LGI1 antibody limbic encephalitis[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 56:165-169.
- [7] Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2022 edition) [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2022, 55:931-949.[中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组.中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55:931-949.]
- [8] van Sonderen A, Schreurs MW, Wirtz PW, Sillevius 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.
- [9] 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*, 2021, 121:889-897.
- [10] Wang JW, Cao YY. Challenge of the diagnosis of aseptic meningitis and antibody negative autoimmune meningitis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:335-338.[王佳伟,曹阳月.应重视无菌性脑膜炎及抗体阴性的自身免疫性脑炎的诊断[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:335-338.]
- [11] Ramberger M, Berretta A, Tan JMM, Sun B, Michael S, Yeo T, Theorell J, Bashford-Rogers R, Paneva S, O'Dowd V, Dedi N, Topia S, Griffin R, Ramirez-Franco J, El Far O, Baulac S, Leite MI, Sen A, Jeans A, McMillan D, Marshall D, Anthony D,

- Lightwood D, Waters P, Irani SR. Distinctive binding properties of human monoclonal LGII autoantibodies determine pathogenic mechanisms[J]. *Brain*, 2020, 143:1731-1745.
- [12] Wang Y, Yu Y, Hu Y, Li Y, Song F, Wang Y. Clinical and electroencephalographic features of the seizures in neuronal surface antibody-associated autoimmune encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:280.
- [13] Shao X, Fan S, Luo H, Wong TY, Zhang W, Guan H, Qiu A. Brain magnetic resonance imaging characteristics of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis and their clinical relevance: a single-center study in china[J]. *Front Neurol*, 2021, 11:618109.
- [14] Iyer RS, Ramakrishnan TCR, Karunakaran, Shinto A, Kamaleshwaran KK. Faciobrachial dystonic seizures result from fronto-temporo-basal ganglial network involvement[J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2017, 8:47-50.
- [15] Chen C, Wang X, Zhang C, Cui T, Shi WX, Guan HZ, Ren HT, Shao XQ. Seizure semiology in leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody-associated limbic encephalitis[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 77:90-95.
- [16] Wang WW, Wu X. Pseudotemporal lobe epilepsy[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2021, 54:514-518.[王薇薇, 吴逊. 假性颞叶癫痫[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54:514-518.]
- [17] Wei W, Wei LH, Di Q. Research progress on immunological etiology of epilepsy[J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2022, 48:121-124.[魏伟, 魏良豪, 狄晴. 癫痫免疫性病原因研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48:121-124.]
- [18] Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions[J]. *Epilepsia*, 2020, 61:1341-1351.
- [19] Ren RQ, Shen KY, Ding J, Wang X. Progress of clinical research on autoimmune-associated epilepsy[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2023, 23:94-99.[任瑞青, 沈恺源, 丁晶, 汪昕. 自身免疫相关性癫痫临床研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23:94-99.]
- [20] Li CY, Wang SS, Chen C, Shi WX, Wang Q, Shao XQ. Clinical and electroencephalographic characteristics of symptomatic episodes in anti-leucine rich glioma inactivated 1 antibody-associated autoimmune encephalitis[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2023, 23:214-222.[李承玉, 王圣松, 陈超, 史伟雄, 王群, 邵晓秋. 抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体相关脑炎症状性发作临床与脑电图特征[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23:214-222.]
- [21] Esposito S, Principi N, Calabresi P, Rigante D. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18:155-163.
- [22] Lascano AM, Vargas MI, Lalive PH. Diagnostic tools for immune causes of encephalitis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25:431-436.
- [23] Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, Singhal NS, Geschwind MD. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71:896-900.
- [24] Muhr P, Goldammer U, Bien CG, Bien C, Sindern E. Severe hyponatremia as precursor of LGII autoimmune encephalitis[J]. *Nervenarzt*, 2018, 89:942-944.
- [25] Wei LH, Wei W, Di Q. Research progress on the early diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy[J]. *Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2022, 35:473-477.[魏良豪, 魏伟, 狄晴. 自身免疫性癫痫早期诊断和治疗的研究进展[J]. *临床神经病学杂志*, 2022, 35:473-477.]
- [26] Ren HT, Yang XZ, Guan HZ, Gao XY, Pen B, Zhu YC, Cui LY. Clinical analysis of autoimmune encephalitis with co-existence of multiple anti-neuronal antibodies[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2016, 49:21-25.[任海涛, 杨洵哲, 关鸿志, 高鑫雅, 彭斌, 朱以诚, 崔丽英. 多重抗神经元抗体阳性的自身免疫性脑炎临床分析[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49:21-25.]
- [27] Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, Dale RC, Lim M, Anlar B, Armangue T, Benseler S, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hacoheh Y, Jiang Y, Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostósy K, Sakuma H, Sartori S, Sharma S, Tenenbaum SN, Van Mater HA, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK; International NMDAR Antibody Encephalitis Consensus Group. Use and safety of immunotherapeutic management of N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78:1333-1344.
- [28] Gadoth A, Zekeridou A, Klein CJ, Thoreson CJ, Majed M, Dubey D, Flanagan EP, McKeon A, Jenkins SM, Lennon VA, Pittock SJ. Elevated LGII-IgG CSF index predicts worse neurological outcome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5:646-650.
- [29] Deng B, Yu H, Liu X, Yu X, Zhang X, Li X, Yang W, Dong S, Qiu Y, Chen X. Reduced dosage rituximab in the treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: an observation study in Chinese patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 330:81-86.
- [30] Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12:1-13.
- [31] Guo K, Liu X, Lin J, Gong X, Li A, Liu Y, Zhou D, Hong Z. Clinical characteristics, long-term functional outcomes and relapse of anti-LGII, Caspr2 encephalitis: a prospective cohort study in western China[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15:17562864211073203.
- [32] Shi X, Cai W, Zhang X, Pan H, Huang C, Wang S, Xu J. Early predictors of new-onset immune-related seizures: a preliminary study[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22:503.

(收稿日期:2023-08-21)

(本文编辑:柏钰)

下期内容预告 本刊 2023 年第 11 期报道专题为脑小血管病,重点内容包括:中国常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病临床诊治指南(2022 版)计划书;脑小血管病诊断与预后评价标志物研究进展;血脑屏障改变与脑小血管病相关性研究进展;脑白质高信号评价的演变;Wills 环变异与脑大血管和小血管病变相关性研究进展;Parry-Romberg 综合征微血管血栓形成机制;两例报告并文献复习;颈动脉斑块和狭窄与脑小血管病进展相关性分析;甘油三酯-葡萄糖指数与脑小血管病不同影像学标志物相关性分析;青年脑微出血致认知功能障碍两例;COL4A2 基因变异致儿童遗传性脑小血管病一例