

·论著·

电压门控钾离子通道复合物相关抗体脑炎7例分析

袁树华,李艾帆

作者单位

郑州市第一人民医

院神经内科

郑州 450004

收稿日期

2018-12-21

通讯作者

袁树华

750495168@qq.

com

摘要 目的:探讨电压门控钾离子通道复合物(VGKC)相关抗体脑炎的临床特点及诊治。**方法:**回顾性分析VGKC相关抗体脑炎7例的临床资料。**结果:**患者发病前无前驱症状;出现癫痫发作6例,精神症状3例,认知障碍2例;伴睡眠障碍者4例,心慌、多汗1例,低钠血症者3例,面-肩臂肌张力障碍者1例。脑脊液富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LGI-1)抗体阳性4例(其中2例同时血清LGI-1抗体阳性),血清LGI-1抗体阳性1例,脑脊液和血清接触蛋白相关蛋白2(Caspr2)抗体阳性1例,血清Caspr2抗体阳性1例。头MRI平扫表现为主要累及颞叶内侧、海马区伴或不伴基底节区T₂和FLAIR序列高信号;视频脑电图监测异常3例。均未发现肿瘤。应用丙种球蛋白、甲泼尼龙冲击或二者联合治疗,随访3个月,好转6例,复发、放弃治疗1例。**结论:**VGKC相关抗体脑炎首发症状多为癫痫,LGI-1脑炎多伴有低钠血症、睡眠障碍,Caspr2脑炎多伴有自主神经功能障碍。头颅MRI不能鉴别脑炎的类型,脑电图无特征性的改变,脑脊液和血清自免脑抗体检测有助于确定诊断。多数病例早期免疫治疗有效,少数病例可复发。

关键词 电压门控钾通道抗体;富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1;接触蛋白相关蛋白2;自身免疫性脑炎

中图分类号 R741;R741.02;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnjc.2019.04.002

袁树华,李艾帆.电压门控钾离子通道复合物相关抗体脑炎7例分析[J].神经损伤与功能重建,2019,14(4): 166-168, 193.

Analysis of 7 Cases of VGKC-Complex Antibody-Associated Encephalitis YUAN Shu-hua, LI Ai-fan. Department of Neurology, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004, China

Abstract Objective: To analyze the clinical feature, diagnosis, and treatment of voltage-gated potassium channel complex (VGKC) antibodies-associated encephalitis. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 7 patients with VGKC antibodies-associated encephalitis. **Results:** Patients showed no prodromal symptoms prior to onset. There were 6 cases with seizure, 3 cases with psychiatric symptoms, and 2 cases with cognitive decline. There were 4 cases with sleep disorder, 1 case with palpitation or hyperhidrosis, 3 cases with hyponatremia, and 1 case with face, shoulder, and arm dystonia. There were 4 patients that were positive for cerebrospinal fluid (CSF) leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI-1) antibodies; among these, 2 patients were also positive for serum LGI-1 antibodies. One patient was positive for serum LGI-1 antibodies; 1 patient was positive for CSF and serum contactin-associated protein 2 (Caspr2) antibodies; 1 patient was positive for serum Caspr2 antibodies. Brain magnetic resonance imaging scans exhibited abnormalities mainly in the temporal lobe, hippocampus, and basal ganglia with or without high-intensity T₂ and FLAIR sequence signals. Electroencephalographs showed abnormality in 3 patients. No tumor was detected by screening. Gamma globulin, methylprednisolone, or a combination of both were used as treatment. After a 3-month follow up, 6 patients showed improvement and 1 patient relapsed and abandoned treatment. **Conclusion:** Onset of VGKC antibodies-associated encephalitis is characterized by seizure. LGI-1 encephalitis is characterized by hyponatremia and sleep disorder. Caspr2 encephalitis is characterized by autonomic dysfunction. Brain MRI is unable to distinguish between encephalitis types. Electroencephalographs show no characteristic changes. Detection of CSF and serum autoimmune antibodies is conducive to confirming diagnosis. Early immunotherapy is effective in most cases, and relapse occurs in few cases.

Key words voltage-gated potassium channels complex antibody; leucine-rich glioma-inactivated protein 1; contactin-associated protein 2; autoimmune encephalitis

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是以精神障碍、癫痫和认知功能下降为主的一组症候群,其发病与细胞内或细胞表面特异性抗体有关。近年来已发现10余种新型细胞外抗体,N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)抗体脑炎

的发病率较高,而电压门控钾通道复合物(voltage-gated potassium channel complex, VGKC)抗体脑炎发病率相对较低。本文回顾性分析VGKC复合物相关抗体阳性的自身免疫性脑炎患者7例(LGI-1抗体脑炎5例、Caspr2抗体脑炎2例)的临床资料,并结

合国内外文献总结分析其临床特点,以提高临床医生对该疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1月至2017年6月郑州市第一人民医院经内科确诊的VGKC复合物相关抗体(+)的自身免疫性边缘叶脑炎患者7例的临床资料,包括LGI-1抗体(+)患者5例、Caspr2抗体(+)患者2例。所有患者均符合2016年*Lancet*杂志提出的自身免疫性脑炎诊断标准^[1,2]:①亚急性起病(3个月内快速进展),提示边缘系统受累的症状,如记忆障碍、癫痫发作或精神症状;②核磁T₂加权和FLAIR像表现为大脑双侧局限于内侧颞叶的异常信号,或脑FDG-PET提示内侧颞叶高代谢;③脑脊液细胞数增多(白细胞数>5个/mm³)或脑电图显示颞叶痫性放电或慢波;④排除其他可能病因。如果不具备上述①~③中的任一条,但具有抗神经元胞膜、突触蛋白抗体或肿瘤神经抗体(+),并可排除其他可能的病因者。

1.2 方法

所有患者均随访至2017年9月。回顾性分析7例患者的临床资料,主要包括性别、年龄、临床表现、实验室检查结果、治疗及预后转归等。

2 结果

2.1 一般资料

本组7例患者中,男5例,女2例;年龄54~79岁,平均(71.3±8.2)岁;起病至确诊时间15~58 d,起病至确诊中位数时间24 d;其中高血压病史3例(病例1、3、5),脑出血病史1例(病例4),脑外伤病史1例(病例4),

余既往史无特殊。7例患者部分资料见表1。

2.2 临床特点

7例患者急性或亚急性起病,无明显诱因发病;以癫痫为首发症状者6例,精神行为异常起病者3例,认知障碍起病者2例;病程中伴有睡眠增多4例(病例1、2、5、7),伴有心慌、多汗者1例(病例3),伴有低钠血症者3例(病例1、3、5),1例住院期间出现面臂-肌张力障碍发作(病例5)。认知功能下降表现为记忆力下降、计算力下降、定向力下降;精神行为异常表现为幻觉、言语错乱、行为异常。

2.3 实验室检查

2.3.1 血清和脑脊液检查结果 3例患者出现较难纠正的低钠血症。7例患者行腰椎穿刺术检查,2例患者脑脊液压力轻度增高(185、220 mmH₂O),2例脑脊液白细胞计数增高($7\times10^6/L$ 、 $20\times10^6/L$),2例脑脊液蛋白轻度升高(0.46 g/L、0.48 g/L),其中1例Amphiphysin抗体可疑阳性(未发现肿瘤),脑脊液蛋白电泳阴性。行脑脊液抗体和血清抗体检测,发现4例脑脊液富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LGI-1)抗体(+),其中2例同时血清LGI-1抗体(+);1例血清LGI-1抗体(+),1例脑脊液和血清接触蛋白相关蛋白2(caspr2)抗体(+),1例血清caspr2抗体阳性。

2.3.2 影像学检查 4例头颅MRI提示有颞叶、海马伴或不伴基底节区受累:病例1表现为左侧颞叶异常信号;病例2影像表现为双侧海马区及尾状核头部、豆状核前部对称性异常信号;病例3表现为双侧海马区异常信号,病例6双侧海马及左侧海马旁回异常信号,见图1。3例头颅MRI(病例4、5、7)未见异常信号。行头颅增强扫描未发现有强化征象,行胸部CT、腹部彩超均未发现肿瘤相关表现。所有患者均行24 h

表1 本组患者部分临床资料

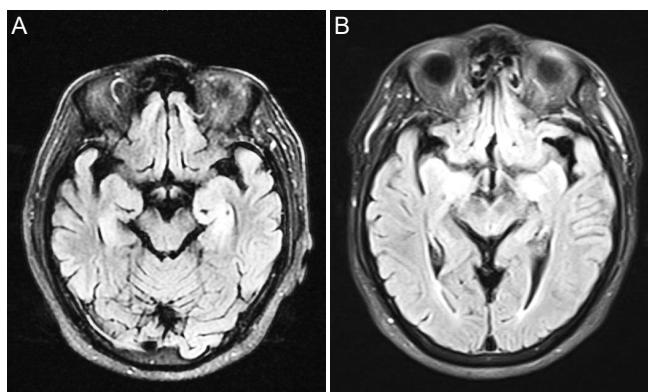
病例	性别	年龄/岁	主要症状	脑脊液		抗体	
				白细胞/ ($\times10^6/mm^3$)	蛋白/ (mg/dL)	血液	脑脊液
1	男	69	记忆力下降、精神行为异常、嗜睡、睡眠行为异常及低钠	2	46	LGI-1(+++)	LGI-1(+++)
2	女	64	四肢抽搐、记忆力下降、精神行为异常、嗜睡	3	24	LGI-1(-)	LGI-1(++)
3	男	64	发作性愣神、心慌、多汗、夜眠差、情绪低落及低钠	7	29	Caspr2(+)	Caspr2(+)
4	男	54	肢体抽搐、头痛	2	48	Caspr2(+)	Caspr2(-)
5	女	79	左侧口角、左侧肢体抽动、嗜睡及低钠	3	45	LGI-1(+++)	LGI-1(+++)
6	男	75	双上肢及口角抽动、反应迟钝、精神行为异常及面臂肌张力障碍	20	36	LGI-1(+)	LGI-1(+)
7	男	64	发作性肢体抽动	1	25	LGI-1(+)	LGI-1(-)

视频脑电图监测,异常脑电图3例,正常4例;病例4基本节律正常,可发现有低波幅15-20 c/s快波;病例3背景节律减慢,左侧蝶骨电极偶可见棘波;病例1基本节律正常,各导联混有3-5 c/s慢波,见表2和图1。

2.3.3 治疗及随访 7例患者中给予丙球联合激素治疗1例,单用激素治疗4例,单用丙种球蛋白治疗2例,出院后口服小剂量激素维持治疗。对于有精神行为异常、癫痫发作的患者,予以对症处理。出院后3个月随访结果:7例患者中预后良好6例,出院3个月后复发1例,患者家属放弃治疗,见表2。

表2 本组患者部分临床资料

病例	脑电图	头部MRI	治疗	预后
1	+	+	激素	好转
2	-	+	激素	好转
3	+	+	丙种球蛋白+激素	好转
4	+	-	激素	好转
5	-	-	丙种球蛋白	好转
6	-	+	丙种球蛋白	放弃治疗
7	-	-	激素	好转



注:(A)LGI-1(+);(B)Caspr2(+)

图1 VGKC复合物相关抗体脑炎患者头部核磁FLAIR序列

3 讨论

Shillito等^[3]在1995年首次报道从获得性神经性肌强直患者体内发现VGKC复合物抗体。最近研究表明,抗体并不是直接作用在VGKC本身,而是针对其相关蛋白如LGI-1和Caspr2。

LGI-1脑炎在抗VGKC脑炎中较常见,多发生于中老年男性,有边缘叶脑炎的表现。60%的患者合并有低钠血症,部分患者有睡眠障碍及面肩臂肌张力障碍发作^[4]。这类患者中很少并发系统肿瘤,早期进行免疫治疗有效。本研究中LGI-1脑炎5例(71.4%),Caspr2脑炎2例,男:女=3:2,发病年龄64~79岁,急性或亚急性起病,均有中枢神经系统受损表现(癫痫、认

知障碍、精神行为异常),与文献报道一致。

本组5例LGI-1脑炎中4例是以癫痫为首发症(80%),与相关报道相似^[5]。LGI-1是一种与癫痫高度相关的海马神经元的分泌蛋白,在动物研究(大鼠海马神经元)中发现该抗体通过作用于相应的表位,促进谷氨酸释放,导致神经元兴奋性增高^[6],癫痫高发可能与此有关。伴有低钠血症患者4例(80%),口服补钠无效,免疫治疗有效,考虑与原发病有关。研究者认为LGI-1蛋白也存在于下丘脑中部抗利尿激素神经元,导致抗利尿激素分泌减少,引起临幊上较难纠正的低钠血症^[7],对于合并有低钠血症患者应考虑到检测该抗体。另外,本组患者中合并有睡眠障碍3例(60%),具体表现为睡眠中说梦话、睡眠中外出、睡眠增多、失眠。北京协和医院曾报道20例LGI-1脑炎患者中50%出现了睡眠障碍^[8],包括了失眠、嗜睡、睡眠期异常运动及快速眼动期睡眠行为障碍。Cornelius等^[9]报道15例LGI-1脑炎中有14例出现了睡眠障碍,包括失眠、梦境相关的行为异常及嗜睡。因此,LGI-1脑炎并睡眠障碍在临幊上并不罕见,经过免疫治疗可好转,发病机制尚需进一步研究。在LGI-1脑炎病例报道中特征性的临幊表现为面臂肌张力障碍样发作,多在早期出现,与脑深部功能紊乱有关^[10]。本组1例曾出现过肌张力障碍发作,表现为左侧面部抽搐和左上肢肌张力障碍。

Capsr2是电压门控钾离子通道膜蛋白粘附分子,可调控有髓的轴突兴奋性,可侵犯中枢神经系统和周围神经系统,若两个系统同时累及可出现Morvan综合征,表现为边缘叶脑炎、痛性肌痉挛及自主神经受累^[11]。本组2例caspr2抗体脑炎患者,1例表现为发作性愣神,即局灶性发作伴意识障碍,伴随有情绪烦躁、心慌、多汗、失眠等自主神经受累症状,心电图未发现有心律失常,考虑是与海马、杏仁核等区域受损有关^[12],曾在外院被误诊为抑郁症。另1例表现为发作性肢体抽搐,即全面强直-阵挛发作,无其它伴随症状。对于除癫痫发作外,伴随有自主神经功能损害和情绪异常症状,应考虑到此病可能。

本组患者脑脊液白细胞计数正常或轻度增高,蛋白正常或轻度升高,糖、氯化物大致正常,脑脊液检查并无特殊表现。头MRI病灶多在颞叶内侧、海马,个别累及基底节区或正常,从影像上不能区分LGI-1和Caspr2脑炎。本组7例患者中有4例(42.9%)影像学发现异常,文献中对于影像异常的发生率报道不一致,对于诊断该病的特异性不强。有研究显示半数以上的患者出现脑电图改变,多表现为发作间期痫性放电或局灶

(下转第193页)

- Genotypes Mediate Alzheimer's Disease Risk by Altering Neuronal Degeneration[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52: 179-190.
- [17] 张文青, 郭宗君, 王志宏, 等. MCI 和 AD 病人 BIN1 基因多态性与情景记忆能力关系[J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 52: 272-275, 282.
- [18] 陈娟, 夏燕, 高成林, 等. 湖北恩施土家族地区遗忘型轻度认知障碍患者 BIN1、ApoE 基因多态性[J]. 中华医学杂志, 2018, 98: 1322-1326.
- [19] Chapuis J, Hansmannel F, Gistelinck M, et al. Increased expression of BIN1 mediates Alzheimer genetic risk by modulating tau pathology[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 1225-1234.
- [20] Calafate S, Flavin W, Verstreken P, et al. Loss of Bin1 Promotes the Propagation of Tau Pathology[J]. *Cell Rep*, 2016, 17: 931-940.
- [21] Meunier B, Quaranta M, Daviet L, et al. The membrane-tubulating potential of amphiphysin 2/BIN1 is dependent on the microtubule-binding cytoplasmic linker protein 170 (CLIP-170)[J]. *Eur J Cell Biol*, 2009, 88: 91-102.
- [22] Yu J, Tan L. The Role of Clusterin in Alzheimer's Disease: Pathways, Pathogenesis, and Therapy[J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 45: 314-326.
- [23] 杜文津, 陈晋文, 陈大伟, 等. 聚集素基因多态性与 Alzheimer 痘相关性的 Meta 分析[J]. 临床神经病学杂志, 2012, 25: 3-7.
- [24] 郁金泰. CLU 基因多态性与汉族人阿尔茨海默病的关联研究[D]. 中国海洋大学, 2013.
- [25] 罗红玉, 王丽霞, 刘永磊, 等. 聚集素基因 rs11136000 位点多态性与白族人群晚发型阿尔茨海默病的关联研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25: 240-243.
- [26] 赵琼. CLU 基因多态性与遗忘型轻度认知功能障碍患者神经网络的关联分析[D]. 东南大学, 2016.
- [27] 彭莹娟, 汤颖. 阿尔茨海默病风险基因研究进展[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18: 780-785.
- [28] Harold D, Abraham R, Hollingsworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2009, 41: 1088-1093.
- [29] Zhao Z, Sagare AP, Ma Q, et al. Central role for PICALM in amyloid-beta blood-brain barrier transcytosis and clearance[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 978-987.
- [30] Parikh I, Fardo DW, Estus S. Genetics of PICALM Expression and Alzheimer's Disease[J]. *PLOS ONE*, 2014, 9: e91242.
- [31] 毛彩霞, 孙芙蓉, 郁金泰, 等. 磷脂酰肌醇结合网格蛋白组装蛋白基因 rs3851179G/A 多态性与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. 中国临床神经科学, 2010, 18: 468-473.
- [32] 丁一. PICALM 基因对广西红水河流域长寿群体认知衰老的影响及其机制的初步探讨[D]. 广西医科大学, 2017.
- [33] 王丽霞. 大理地区不同民族阿尔茨海默病与 PICALM 基因 RS541458 和 RS3851179 多态性的相关性研究[D]. 大理学院, 2015.
- [34] Zhao Z, Sagare AP, Ma Q, et al. Central role for PICALM in amyloid-beta blood-brain barrier transcytosis and clearance[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 978-987.
- [35] Thomas RS, Henson A, Gerrish A, et al. Decreasing the expression of PICALM reduces endocytosis and the activity of beta-secretase: implications for Alzheimer's disease[J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17: 50.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第168页)

性慢波,增加蝶骨电极可提高阳性率^[13]。本组 7 例患者中发现脑电图异常者 3 例(42.8%)。在 SCHMITT 等^[14]研究认为σ波为抗 NMDA 受体脑炎特征性的脑电图表现,对脑炎预后及治疗有指导意义,对于 LGI-1 和 Caspr2 抗体脑炎尚未发现特征性脑电图改变。

目前认为本病的一线治疗方案为静脉注射丙种球蛋白、类固醇激素、二者联用或血浆置换,二线方案为环磷酰胺或利妥昔单抗,伴发肿瘤者进行病因治疗。据相关文献报道,LGI-1 脑炎、Caspr2 抗体脑炎患者均可出现复发,复发率分别为 35%、25%^[15],复发后再次免疫治疗疗效尚不明确。然而,目前尚无统一的治疗规范,其复发与远期预后仍需进一步观察。

综上所述,VGKC 复合物相关抗体脑炎临床表现为边缘叶脑炎,多以癫痫为首发症状;LGI-1 脑炎多伴有低钠血症、睡眠障碍,不常见面肩臂肌张力障碍;Caspr2 脑炎伴有自主神经功能损害。头颅 MRI 不能鉴别脑炎的类型,脑电图无特征性的改变,脑脊液和血清脑抗体检测有助于确定诊断。多数病例早期免疫治疗有效,少数病例可复发。

参考文献

- [1] Graus F, Titulaer MJ, Balur R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 391-404.
- [2] 陈向军, 邓波. 自身免疫性脑炎的诊断标准及其临床指导意义[J]. 中国临床神经科学, 2016, 24: 336-440.
- [3] Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38: 714-722.
- [4] Leyboldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2015, 1338: 94-114.
- [5] Navarro V, Kas A, Apartis E, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis[J]. *Brain*, 2016, 139: 1079-1093.
- [6] Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, et al. Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the potassium channel related protein complex[J]. *Neurologia*, 2015, 30: 295-301.
- [7] Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors[J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 18161-18174.
- [8] 黄颜, 郝红琳. 自身免疫性脑炎与睡眠障碍[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17: 723-727.
- [9] Cornelius JR, Pittock SJ, McKeon A, et al. Sleep manifestations of voltage-gated potassium channel complex autoimmunity[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68: 733-738.
- [10] Ramdhani RA, Frucht SJ. Isolated Chorea Associated with LGI1 Antibody[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2014, 4. pii: tre-04-213-4821-1.
- [11] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72: 241-255.
- [12] Peter-Derex L, Devic E P, Rogemond V, et al. Full recovery of agrypnia associated with anti-Lgi1 antibodies encephalitis under immunomodulatory treatment: a case report with sequential polysomnographic assessment[J]. *Sleep Med*, 2012, 13: 554-556.
- [13] Blum S, Gills D, Brown H, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in Myasthenia gravis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 659-663.
- [14] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extremedelata brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2012, 79: 1094-1100.
- [15] Jing S, Song Y, Song J, et al. Responsiveness to low-dose rituximab in refractory generalized myasthenia gravis[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 311: 14-21.

(本文编辑:唐颖馨)