

老年自身免疫性脑炎患者的临床特征分析

徐胡根,王家,孙猷,黄成兵,史向松

作者单位
淮安市第三人民医院神经内科
江苏 淮安 223001
基金项目
淮安市自然科学研究计划(No. HAB2 02045)
收稿日期
2020-02-28
通讯作者
史向松
shijunzhaochunxi@163.com

摘要 目的:分析老年自身免疫性脑炎(AE)患者的临床特征,以提高对该疾病的认识。**方法:**回顾性分析2018年1月至2019年12月淮安市第三人民医院神经内科诊断的8例老年AE患者的病例资料。**结果:**8例患者中,男7例,女1例;既往无免疫系统疾病;平均发病年龄(68.38±4.24)岁;主要表现为记忆力下降、精神行为异常、面臂肌张力障碍(FBDS)、癫痫发作及自主神经症状;有1例伴发肺癌;AE血和(或)脑脊液抗体检测提示抗LGI1抗体阳性4例、抗CASPR2抗体阳性1例、抗GABABR抗体阳性1例、抗NMDAR抗体阳性1例、抗体阴性1例。所有患者均接受糖皮质激素治疗,其中6例为甲强龙(有2例联合注射丙种球蛋白)、2例为地塞米松。**结论:**老年AE多发生于男性,抗LGI1抗体脑炎较多见,临床表现以记忆力下降、精神行为异常更为常见,而FBDS是抗LGI1脑炎的特征性症状。疗效上甲强龙和(或)联合注射丙种球蛋白可能优于单用地塞米松。

关键词 自身免疫性脑炎;精神行为异常;记忆力下降;癫痫

中图分类号 R741;R512.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200190

本文引用格式:徐胡根,王家,孙猷,黄成兵,史向松. 老年自身免疫性脑炎患者的临床特征分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(4): 242-244.

自从检测到抗神经元表面抗原的自身抗体以来,自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis,AE)逐渐被人们所认识,尤其是在有典型边缘脑炎症状(如精神行为异常、癫痫发作和记忆力下降)的患者中^[1]。然而,由于老年人群的特殊性,这些复杂的神经精神综合征在老年患者中难以甄别。由于AE不同类型、发病部位以及是否伴发肿瘤等多方面因素,其临床谱表现复杂多样,需临床医生仔细鉴别,以免误诊。为深入了解老年AE患者的临床特点,本研究对2018年以来我科诊断的8例老年AE患者的临床资料进行总结和分析,以加强对该疾病的认识,掌握老年AE患者的临床特征及诊断思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析对2018年1月至2019年12月淮安市第三人民医院神经内科诊断的8例老年AE患者的临床资料,包括一般资料、临床表现、伴发肿瘤、影像学、实验室检查、治疗方法及预后。诊断符合2016年3月《Lancet Neurology》发表的AE诊断路径和标准^[2]。

1.2 方法

AE自身抗体的检测:采用间接免疫荧光法检测IFT试剂盒(欧盟,德国),采用基于细胞底物的实验方法对送检的血清和脑脊液进行检测。检测抗体包括抗LGI1抗体、抗CASPR2抗体、抗GABABR抗体、抗NMDAR抗体,抗AMPA1R和抗AMPA2R抗体。

2 结果

2.1 一般资料

8例患者中,男7例,女1例;年龄62~74岁,平均(68.38±4.24)岁;病程3d~8个月;所有患者既往无免疫系统疾病。

2.2 临床特征表现

8例患者临床特征表现详见表1。所有患者均出现记忆力下降,5例出现精神行为异常,3例出现面臂肌张力障碍(faciobrachial dystonic seizure, FBDS),4例出现癫痫发作,1例出现肌肉不自主跳动,2例出现心律失常。

2.3 辅助检查

例1、2、5、6、8行脑脊液检测,脑脊液常规、生化均未见明显异常。AE相关自身抗体检测结果为:例1、2血和脑脊液抗LGI1抗体阳性,例3、4血清抗LGI1抗体阳性,例6血清抗CASPR2抗体阳性、脑脊液阴性,例7血清抗GABABR抗体阳性,例8脑脊液抗NMDAR抗体阳性,例5血和脑脊液抗体均阴性。

影像学检测:例3、4、7颅脑MRI示单侧海马信号异常(图1);仅例7胸部CT示右肺肺癌伴肺内转移,余行胸腹CT筛查均未发现肿瘤证据。

心电图检测:例8入院时心电图示窦性心动过速(心房率115次/min,心室率39次/min),高度房室传导阻滞(3:1下传),不完全右束支传导阻滞;1周后复查心电图示窦性心律,不完全右束支传导阻滞。

3 讨论

AE泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎。自2007年Dalmau等^[3]首次报道了抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎以来,随着神经免疫学和抗体检测技术的发展,近10年来陆续发现了抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LGI1)抗体、抗γ-氨基丁酸B

表1 8例老年AE患者的临床资料

例序	年龄(岁)	性别	抗体 (脑脊液/血清)	临床表现		影像学 (颞叶/海马)	治疗	预后
				首发症状	其它症状			
1	71	女	LGI1/LGI1	FBDS	记忆力下降	无	甲强龙+丙球	恢复正常生活
2	62	男	LGI1/LGI1	精神行为异常	记忆力下降, 癫痫发作,FBDS	无	地塞米松	复发后死亡
3	63	男	未查/LGI1	记忆力下降	精神行为异常	右侧海马	甲强龙	恢复正常生活
4	67	男	未查/LGI1	记忆力下降	癫痫发作	左侧海马	地塞米松	轻度认知障碍
5	66	男	—/—	FBDS	记忆力下降	无	甲强龙	恢复正常生活
6	74	男	—/CASPR2	记忆力下降	精神行为异常,肌肉跳动	无	甲强龙+丙球	恢复正常生活
7	71	男	未查/GABA _B	癫痫发作	精神行为异常, 记忆力下降	左侧海马	甲强龙	恢复好,2个月后因肺癌死亡
8	74	男	NMDAR/—	癫痫发作	记忆力下降,精神行为异常	无	甲强龙	恢复正常生活

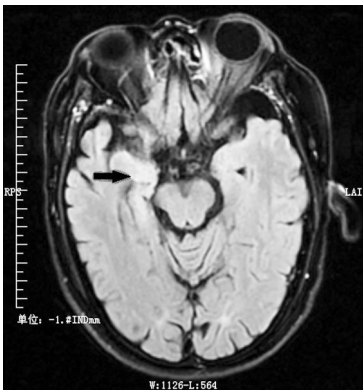


图1 例3患者颅脑MRI示右侧海马FLAIR高信号

型受体(GABABR)抗体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)抗体、抗接触蛋白相关蛋白2(CASPR2)抗体。AE患者中抗NMDAR脑炎约占80%,且年龄以儿童、青年女性多见^[4];其余种类抗体脑炎共计约占20%,临床较为少见,且发病年龄以中老年人为主。本组资料显示,老年AE患者中,以男性居多;病因方面,抗LGI1抗体阳性4例,抗CASPR2阳性1例,抗GABABR抗体阳性1例,抗NMDAR抗体阳性1例,抗体阴性1例。参照AE诊断标准^[2],除例7符合可能的AE外,其余均符合AE确诊标准。Shin等^[5]报道抗LGI1抗体脑炎占AE的11.2%,仅次于青年女性多发的抗NMDAR脑炎。由此可见,抗LGI1抗体脑炎可能是老年患者最为常见的类型。

尽管病因不同,临床谱复杂多样,但本组所有患者均出现了不同程度的记忆力下降,以近记忆为主,但具有一定的可逆性,记忆障碍可能与抗体累及海马区有关,这也提示AE可能是非变性痴呆的病因之一。记忆力下降作为老年患者首发症状时,确诊时间往往被延迟。本组例2从出现症状到确诊时间间隔为8个月,一方面可能由于家属认识不够,归结为老年性健忘症,另一方面可能为医护人员对AE的认识不足,对痴呆的病因重视不够。精神行为异常在老年AE患者中较为常见,由于老年人群自身基础疾病多、联合用药等多方面的特殊性,临床甄别更为困难,易误诊。FBDS是LGI1抗体脑炎的一个特征性表现^[6],尽管目前FBDS性质尚有争议,但免疫治疗明显有助于阻止疾病^[7]。本组资料显示有3例患者出现FBDS,除2例LGI1抗

体阳性外,值得关注的是1例抗体阴性的患者,临床表现为典型的FBDS,给予丙戊酸钠、氯硝西洋、托吡酯等多种抗癫痫药物均无效,同步视频脑电也并未发现异常,给予甲强龙治疗后FBDS完全消失。由此我们推测FBDS是一种不自主运动而非癫痫发作。

回顾文献认为抗CASPR2相关抗体脑炎合并心律失常的概率较高^[8],我们也发现1例伴有严重心律失常的NMDAR抗体脑炎患者,既往并无心脏疾病,入院时心电图示严重的心律失常,经免疫治疗后心电图明显改善。可逆的异常心电活动可能是AE引起的自主神经功能障碍所致,而并不是患者自身器质性心脏疾病。这也提醒我们老年AE患者需动态关注心脏评估,以防出现致命性的恶性心律失常。

本组资料显示AE患者中脑脊液常规、生化检查无异常,但也有报道脑脊液细胞数与蛋白少数可轻度增高^[9],可能与本组样本量小有关。国内的专家共识中,AE诊断仍依赖于自身抗体的检测。本组中例8显示脑脊液NMDAR抗体优于血清,例6抗体检测显示血清CASPR2抗体反而优于脑脊液。在特异度和敏感度方面,唯有在NMDAR型中脑脊液明显优于血清,而其他类型AE至今尚无定论,建议如条件允许两者同时送检,以提高抗体检测的特异度和敏感度^[10]。针对抗体阴性的AE患者,关鸿志等^[11]建议临床应慎重诊断,主要因为国内存在病毒核酸检测方面不足,因此例5我们诊断为临床可能的AE。总之,抗体阳性的AE患者诊断并不困难,而抗体阴性的诊断具有挑战性,应结合临床谱、脑脊液、MRI以及免疫治疗等多方面因素综合考虑。

影像学是AE诊断的依据之一,典型MRI表现多累及单侧或双侧颞叶内侧的T₂加权FLAIR高信号,但AE患者MRI对颅内病灶的敏感性并不理想^[10]。本组仅有3例表现为单侧海马异常信号(图1)。据报道不同类型的AE可伴发不同部位的肿瘤,抗LGI1抗体脑炎大部分不伴有肿瘤,而抗NMDAR脑炎以畸胎瘤最为常见,抗CASPR2脑炎型多伴发胸腺瘤,抗GABABR抗体脑炎中约50%伴发小细胞肺癌且与年龄明显相关^[12],本组与报道较为一致,由此老年性AE患者应重视肿瘤的筛查。

迄今尚无AE治疗方面的指南,目前临床上多以经验性治疗为主,包括免疫治疗、肿瘤切除以及对症支持治疗等^[4]。据报

道,有些AE患者在初次发作时没有得到及时的诊治,而是在复发期间才明确诊断^[13]。本组患者有1例复发,可能与其确诊时间较长有关,因此早期及时的诊治与临床预后密切相关。本组所有患者均接受糖皮质激素治疗,6例为甲强龙(500 mg/d*6或1000 mg/d*3减至500 mg/d*3)冲击后改为口服强的松(1 mg/kg/d后每隔2周减5 mg),其中有2例联合注射丙种球蛋白(0.4 g/kg/d*5);2例为地塞米松(10 ~ 15 mg/d*10)。预后为5例使用甲强龙和(或)联合注射丙种球蛋白患者基本恢复正常生活;而单用地塞米松2例中,1例遗留轻度认识障碍,1例复发后死亡;另1例死亡考虑与肺癌相关。因此,我们推测甲强龙和(或)联合注射丙种球蛋白疗效可能优于单用地塞米松。但由于本研究中无二线及长期免疫治疗的经验,同时入组病例少,随访时间短,故对老年AE患者复发率、远期预后等方面总结不足。

参考文献

[1] 关鸿志,张文宏.重视脑炎的临床综合征及其诊断意义[J].中华传染病杂志, 2019, 37: 257-260.
[2] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J].Lancet Neurol, 2016, 15: 391-404.
[3] Dalmau JM, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-

aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61: 25-36.
[4] 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.
[5] Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: Clinical manifestations and response to immunotherapy[J]. J Neuroimmunol, 2013, 265: 75-81.
[6] Ariño H, Armangué T, Petit-pedrol M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome[J]. Neurology, 2016, 87: 759-765.
[7] Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, et al. Faciobrachial dystonic seizures: The influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype[J]. Brain, 2013, 136: 3151-3162.
[8] Liu Q, Ma J, Huang Y, et al. High prevalence of electrocardiac abnormalities in anti-CASPR2 antibody-associated disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90: 117-118.
[9] 赵静,张元杏,刘慧勤,等.抗接触蛋白相关蛋白-2抗体相关脑炎11例临床分析[J].中华神经科杂志, 2019, 52: 549-554.
[10] 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: 336-340.
[11] 关鸿志,崔丽英.自身免疫性脑炎诊疗的规范化势在必行[J].中华神经科杂志, 2017, 50: 81-82.
[12] Irani SR, Vincent A, Schott JM. Autoimmune encephalitis[J]. BMJ(online), 2011, 342: d1918.
[13] Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody - associated disease[J]. Neurology, 2016, 87: 521-528.

(本文编辑:雷琪)

(上接第241页)

中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42: 163-164.
[7] Ciniglio Appiani G, Catania G, Gagliardi M, et al. Repositioning maneuver for the treatment of the apogeotropic variant of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo[J]. Otol Neurotol, 2005, 26: 257-260.
[8] Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. Randomized clinical trial for apogeotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo[J]. Neurology, 2012, 78: 159-166.
[9] Casani AP, Vannucci G, Fattori B, et al. The treatment of horizontal canal positional vertigo:Our experience in 66 cases[J]. Laryngoscope, 2002, 112: 172-178.
[10] Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver[J]. Adv Otorhinolaryngol, 1988, 42: 290 -293.
[11] Yacovino DA, Hain TC, Gualtieri F. New therapeutic maneuver for anterior canal benign paroxysmal positional vertigo[J]. J Neurol, 2009, 256: 1851-1855.
[12] 高金颖, 马瑞. 前半规管良性阵发性位置性眩晕患者的诊断和治疗分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 207-209.
[13] 孔维佳. 良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)[J]. 中华耳

鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52: 173-177.
[14] Califano L, Salafia F, Mazzone S, et al. Anterior canal BPPV and apogeotropic posterior canal BPPV: two rare forms of vertical canalolithiasis[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2014, 34: 189-197.
[15] Hiruma K, Numata T, Mitsuhashi T, et al. Two types of direction-changing positional nystagmus with neutral points[J]. Auris Nasus Larynx, 2010, 38: 46-51.
[16] Tang XW, Huang QH, Chen L, et al. Clinical Findings in Patients With Persistent Positional Nystagmus: The Designation of “Heavy and Light Cupula”[J]. Front Neurol, 2019, 10: 326.
[17] 辜程遥, 吴允钦, 范振毅. Francisco手法复位治疗前半规管嵴帽结石[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24: 493-494.
[18] 吴照红, 周雪芳. 不同复位手法治疗后半规管良性阵发性位置性眩晕疗效及原因分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25: 585-587.
[19] 陈丹萍, 熊姗姗, 崔勇. Yacovino法在上半规管良性阵发性位置性眩晕中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29: 17-19.
[20] 吴子明. 良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗的纵深认识[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21: 101-103.

(本文编辑:唐颖馨)