

## ·临床研究·

抗 $\gamma$ -氨基丁酸B受体脑炎伴小细胞肺癌临床分析及文献复习魏玉惠<sup>1,2</sup>, 王娜<sup>2</sup>, 袁江<sup>2</sup>, 王钦<sup>2</sup>, 刘彤宇<sup>2</sup>, 武星星<sup>3</sup>, 王云甫<sup>1,2</sup>

## 作者单位

1. 锦州医科大学十堰市太和医院研究生培养基地

湖北 十堰 442000

2. 湖北医药学院附属太和医院神经内科

湖北 十堰 442000

3. 湖北医药学院附属太和医院神经重症科

湖北 十堰 442000

## 基金项目

湖北省高等学校优势特色学科(群)建设基金

## 收稿日期

2021-12-01

## 通讯作者

王云甫

wyfymc@163.com

**摘要 目的:**通过报道一例早期MRI阴性的伴小细胞肺癌抗 $\gamma$ -氨基丁酸B受体脑炎,探讨抗 $\gamma$ -氨基丁酸B(GABAB)受体脑炎的临床特点。**方法:**报道1例抗GABAB受体脑炎并文献复习。**结果:**患者以发作性意识障碍入院,表现为全身强直阵挛发作,逐渐出现定向力、近期记忆力、计算力障碍,及精神行为异常。颅脑MRI提示左侧海马异常信号( $T_2$ WI、FLAIR高信号),脑脊液抗GABAB受体抗体阳性,PET-CT及淋巴结穿刺明确非小细胞肺癌并淋巴结转移。经免疫调节、放化疗等治疗后症状有所改善。笔者通过查阅、分析文献发现既往抗GABAB受体脑炎134例,多数呈癫痫起病,伴有精神行为异常以及意识改变。颅脑MRI常表现为单侧或双侧颞叶内侧、海马区异常信号,常伴小细胞肺癌,早期免疫治疗可缓解临床症状及改善预后。**结论:**抗GABAB受体脑炎有其独特的临床特点,免疫治疗可缓解临床症状及改善预后。

**关键词** 抗 $\gamma$ -氨基丁酸B受体脑炎;头颅MRI;癫痫;小细胞肺癌

**中图分类号** R741;R741.041;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20211091

**本文引用格式:**魏玉惠,王娜,袁江,王钦,刘彤宇,武星星,王云甫.抗 $\gamma$ -氨基丁酸B受体脑炎伴小细胞肺癌临床分析及文献复习[J].神经损伤与功能重建,2022,17(5):292-294.

抗 $\gamma$ -氨基丁酸B受体( $\gamma$ -aminobutyric acid B receptor, GABAB-R)脑炎是自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)的一种类型,发病率不高,且临床阳性检出率低,以癫痫起病,伴有精神行为异常及意识改变<sup>[1,2]</sup>。现将我院确诊为抗GABAB受体脑炎的1例患者的临床表现、实验室检查、影像学检查以及诊治过程进行总结,合并文献分析,为临床早期的诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

## 1.1 病例资料

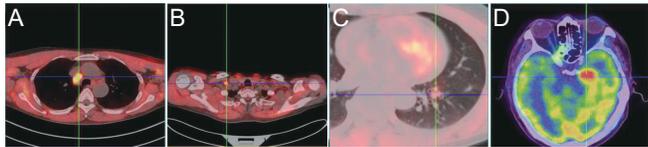
患者,男,57岁,主诉“发作意识障碍6h”于2019年4月10日收入我院,文化程度为大学本科,既往有肺结节及吸烟病史。至发病12d共发生3次全面强直阵挛发作,第12天开始出现定向力、近期记忆力、计算力障碍,伴有不自主手部摸索动作,烦躁不安、来回走动、入睡困难,进行性加重。第20天再发全面强直阵挛发作,伴口咽自动症。简易智力状况检查法(mini-mentalstate examination, MMSE)评估认知功能变化(病程第1天、13天、20天、31天、134天),见表1。血生化提示:肌酸激酶2589 IU/L,肌酸激酶同工酶30 IU/L;梅毒螺旋体ELISA阳性,快速血浆反应素试验阴性,HIV、丙肝、乙肝阴性;肿

瘤标志物正常;长程视频脑电图正常;脑脊液压力170 mmH<sub>2</sub>O,白细胞 $28 \times 10^6/L$ ,单核细胞95%,糖、氯化物、蛋白均正常,梅毒+,HIV阴性;AE抗体(脑脊液):抗GABABR抗体IgG 1:32,抗N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体、抗 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体1抗体、抗 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体2抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体、抗接触蛋白相关蛋白2抗体阴性(微量样本多指标流式蛋白定量技术)。PET-CT:左肺癌并淋巴结转移可能性大,见图1。超声引导下纵膈淋巴结穿刺活检术病理:转移性小细胞肺癌,见图2。发病半年前胸部CT提示左肺下叶小结节(约0.6cm);发病当天及病程第18天胸部CT提示感染及纵膈淋巴结肿大;患者已出现右侧第四组淋巴结肿大,故无手术指征。经免疫调节治疗及放化疗3月后肺结节明显缩小(免疫治疗联合EP方案:帕博利珠单抗注射液200mg d1,依托泊苷0.1g d1~5,顺铂30mg d1~5;放疗:PTV50Gy/25F),淋巴结明显消退,见图3。头颅MRI发病初至病程2周无异常;病程第25天左侧海马异常信号( $T_2$ WI、FLAIR高信号);病程第45天左侧海马异常信号较前缩小;病程2月左侧海马高信号面积明显缩小;病程4月左侧海马区异常信号消失,见图4。诊断:①抗GABAB受体脑

表1 患者病程中MMSE评分(分)

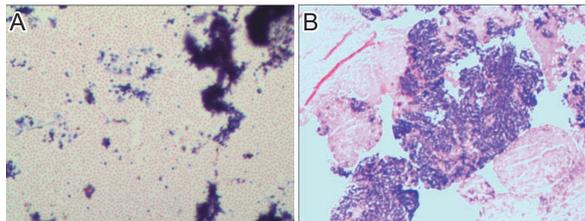
| 时间         | 定向力 | 记忆力 | 注意力和计算力 | 回忆能力 | 语言能力 | 总分 |
|------------|-----|-----|---------|------|------|----|
| 2019年4月10日 | 10  | 3   | 4       | 3    | 9    | 29 |
| 2019年4月23日 | 6   | 3   | 3       | 2    | 8    | 22 |
| 2019年4月30日 | 4   | 2   | 2       | 1    | 6    | 15 |
| 2019年5月11日 | 7   | 2   | 2       | 1    | 7    | 19 |
| 2019年8月24日 | 10  | 3   | 4       | 2    | 9    | 28 |

炎;②转移性小细胞肺癌。给予静脉注射丙种球蛋白(0.4 mg/kg,每日1次,连续7 d),口服奥卡西平(300 mg,每天2次),化疗等。病程4月后,患者无癫痫发作,认知功能恢复至基线水平,MMSE评分28分。



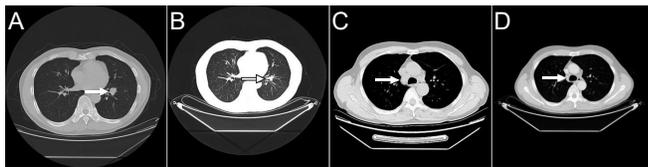
注:A:纵膈淋巴结代谢增高;B:右侧锁骨下淋巴结代谢增高;C:左肺下叶前内基底段近肺门淋巴结代谢增高;D:左颞叶内侧脑组织代谢异常

图1 PET-CT



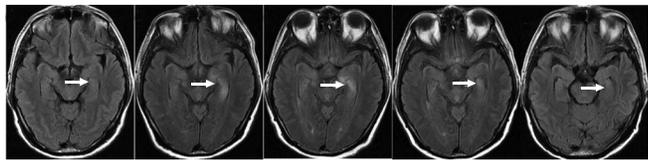
注:A:纵膈淋巴结穿刺细胞学:镜下查见较多样裸核样细胞,细胞浓染伴异型,倾向恶性肿瘤细胞,小细胞癌或淋巴瘤待排。B:(4R纵膈淋巴结)转移性小细胞癌。免疫组化结果:CD56(+),Cg-A(+),CKP(+),Ki-67(+40%),ICA(-),Syn(+),TTF-1(+)(HE染色,×400)

图2 患者病理检查



注:肺结节及纵膈淋巴结(箭头)动态演变。A、B:肺结节变化;C、D:纵膈淋巴结变化

图3 患者胸部CT演变



注:箭头示病程中左侧海马区信号的动态演变

图4 头颅MRI Flair动态演变

### 1.2 方法

对本例患者的流行病学资料、影像学资料、临床表现、脑脊液检查,治疗及预后进行回顾性分析总结,通过 Pubmed 数据库,通过输入“gamma-aminobutyric acid B receptor, autoimmune encephalitis”收集所有相关文献(检索时间截至2021年11月1日),得到所有与抗GABA-R脑炎相关的病例报道,采用描述性统计方法对临床表现、实验室检查及影像学特点进行分析。

## 2 结果

共检索英文文献74篇,累计分析抗GABAB受体脑炎患者

134例。患者多以急性、亚急性起病,50~60岁多见,临床表现多见癫痫(93%),精神行为异常(67%),记忆障碍(45%),认知功能障碍(36%),意识水平改变(30%),其中意识障碍18%,其他少见的临床症状如发热、视觉幻觉、心律失常、低血压<sup>[1]</sup>、共济失调、失语、构音困难等。约57%的患者颅脑MRI表现为单侧或双侧颞叶内侧、海马区异常信号,以T<sub>2</sub>WI、FLAIR高信号多见,治疗后部分患者颅脑MRI病灶消失。常规脑电图异常多为颞区、额区慢波多见,部分伴异常癫痫波发放(36%)。伴有小细胞肺癌患者约占31%,胸腺瘤约占13%,前列腺癌1例,黑色素瘤1例。大部分患者使用类固醇激素、免疫球蛋白单用或联用,伴癫痫症状患者抗癫痫治疗,伴恶性肿瘤患者同时予以放化疗治疗。不伴恶性肿瘤患者,预后一般良好,部分遗留记忆障碍,伴小细胞肺癌及其他恶性肿瘤患者生存期较短,主要与肿瘤进展相关。

## 3 讨论

AE是指自身神经中枢抗原被识别为外源抗原,免疫杀伤功能激化,而发生的一系列炎症反应,从而导致疾病的发生<sup>[4]</sup>。抗GABAB受体脑炎属AE的一类,其抗GABABR抗体阳性,对免疫治疗反应良好。抗GABAB受体脑炎自2010年Lancaster等<sup>[5]</sup>报道以来,国内外也相继有病例报道,由于临床表现、脑脊液改变与普通病毒性脑炎相似,且AE抗体检出率不高,因此对该病的诊断并不容易,极易误诊为病毒性脑炎。

抗GABAB受体脑炎的临床表现多以急性或者亚急性癫痫发作起病<sup>[6]</sup>,多为全面强直性-阵挛发作,伴有精神行为异常,以及意识改变,以中老年男性多发,抗癫痫治疗效果一般欠佳。本例患者为57岁中老年男性,以癫痫首发,至发病12 d共抽搐发生3次,第20天再发抽搐,均表现为全面强直阵挛发作。发病初期虽及时予以抗癫痫药物治疗,但效果欠佳,于前12 d病程反复癫痫发作3次,后逐渐出现行为障碍、学习、记忆障碍及认知功能障碍等。因此,对于成年以后起病,以癫痫为首发症状,合并认知功能急剧下降,尤其是抗癫痫药物后效果不佳时,需考虑到免疫相关性可能。

抗GABAB受体脑炎诊断依靠AE抗体检测,血清和脑脊液标本均可进行,但因血清标本存在一定的假阳性和假阴性,故确诊主要依靠脑脊液<sup>[7]</sup>,故而我院本例患者仅送检脑脊液标本,未送检血清标本。抗GABAB受体脑炎作为AE的一种类型,发病率不高,且临床阳性检出率低,Guan等<sup>[8]</sup>对4 106例不明原因脑炎患者进行检测,仅12.9%患者AE抗体阳性,其中抗GABAB受体脑炎只占AE阳性的1.3%。且抗体检测费用及花费时长均较高,本例患者于入院1周后,脑脊液抗体检测出抗GABABR抗体阳性。因此阳性率低,花费高昂,耗时长,抗体检测,在一定程度上,对疾病的早期诊疗存在局限性,对于中老年患者,癫痫发作,尤其是全面强直阵挛发作,病因不明,尽管脑电图、头部影像学未发现异常,仍需完善脑脊液AE检查追查病因,即使抗体检测阴性,也不能轻易排除,没有条件进行自身抗体检查或自身免疫抗体阴性的患者,需密切随访患者病情变化、动态复查头

颅及其他影像学改变,毕竟,癫痫发作是AE最常见临床表现,发生率高达80%<sup>[9]</sup>。对于临床表现符合AE的患者,需医师仔细甄别,全面思考,辅助其他检查,尽早明确诊断。

抗GABAB受体脑炎患者脑电图检查多数无特异性,少数异常对定位诊断存在指导意义,可为AE提供部分线索。本例患者长程视频脑电图检查未见明显异常,未能为明确诊断提供线索。颅脑MRI检查对诊断该疾病具有参考价值<sup>[10,11]</sup>。Lancaster发现约66%患者MRI影像学检查会出现异常信号改变,表现为一侧或双侧海马或颞叶内侧面T<sub>1</sub>WI低信号、T<sub>2</sub>WI/FLAIR高信号,或其他区域的T<sub>2</sub>WI/FLAIR异常信号(除外非特异性白质改变和卒中),但并不是抗GABAB受体脑炎特异性的诊断标准,也就是说,如果MRI检查正常也不能排除该病可能<sup>[12]</sup>,需要长期密切随访。研究显示对本病长时间随访发现病程最长的患者颅脑MRI异常是在起病120d以后出现<sup>[13]</sup>。本例患者病程25d才出现海马(颞叶内侧面)MRI信号异常,而患者症状却远在病灶出现前就存在,后期MRI海马区病灶消失,这种动态演变,需要反复复查颅脑MRI。因此动态复查颅脑MRI,利于发现病灶演变过程,可为诊断进一步提供影像学依据。

据报道,抗GABAB受体脑炎患者合并肿瘤发生概率高,约占50%左右,以小细胞肺癌多见<sup>[14,15]</sup>。本例患者发病半年前胸部CT提示右下肺下叶小结节,发病时胸部CT见纵膈淋巴结肿大,后行PET-CT及穿刺活检,明确小细胞肺癌伴纵膈淋巴结转移。PET-CT能更早发现病灶的存在,建议尽早完善。一旦确诊AE尤其抗GABAB受体脑炎,即使胸部CT或其他部位检查未发现肿瘤性病变,强烈推荐完善PET-CT检查,无条件患者动态复查影像学、肿瘤标志物等检查。

抗GABAB受体脑炎治疗上推荐使用一线治疗,类固醇激素,免疫球蛋白、血浆置换等,二线治疗可选择利妥昔单抗、麦考酚酯等<sup>[16,17]</sup>。本例患者选用静脉注射丙种球蛋白,联合使用奥卡西平治疗,针对非小细胞肺癌行免疫调节及放疗,继续随访,病程4月,患者无癫痫发作,认知功能恢复基线水平。本例患者有梅毒感染史,在发病早期考虑过血浆快速反应素阴性的神经梅毒可能,也需注意与AE鉴别:该病临床表现隐匿多样,可出现癫痫、认知功能障碍等,影像学检查多缺乏特异性,极易误诊,当前神经梅毒诊断依赖于血清学试验、脑脊液检查、神经症状和体征的综合分析<sup>[18]</sup>。

综上所述,抗GABAB受体脑炎患者诊断应依靠临床表现特征(尤其是抗癫痫治疗效果差的全面强直阵挛发作),影像学上双侧或单侧颞叶内侧异常信号,脑脊液或血清自身免疫性抗体检测,同时肿瘤筛查、脑电图等综合检查。该病鉴别诊断上要与病毒性脑炎进行区别,一般抗病毒治疗无效。不明原因的反复癫痫发作,合并认知功能急剧下降,头颅MRI等影像学早期未发现结构异常或其他如外伤等明确病因的病史,尤其是抗癫痫药物后效果不佳时,同时合并纵膈淋巴结肿大,需高度怀疑该

病,进一步结合脑脊液抗体检测可明确诊断。抗GABAB受体脑炎易合并小细胞肺癌,积极行肿瘤筛查至关重要,早发现利于尽早行免疫及抗肿瘤治疗,从而提高患者生存期及生活质量。本文通过动态复查颅脑MRI,清晰地反映颅脑病灶的演变过程,为本病的诊断提供了新的影像学依据,为临床早期诊疗提供参考。

## 参考文献

- [1] 王晓华, 史向松, 潘合跃, 等. 自身免疫性脑炎临床特征初探[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 380-383.
- [2] Kim T, Lee S, Shin J, et al. Clinical manifestations and outcomes of the treatment of patients with GABAB encephalitis[J]. J Neuroimmunol, 2014, 270: 45-50.
- [3] Hanxin K, Xiaomin W, Hao Y, et al. Case Report: Refractory Hypotension of GABA B Receptor Autoimmune Encephalitis[J]. Front Neurol, 2020, 11: 571382.
- [4] Esposito S, Principi N, Calabresi P, et al. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis[J]. Autoimmu Rev, 2019, 18: 155-163.
- [5] Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen[J]. Lancet Neurol, 2010, 9: 67-76.
- [6] Chen X, Liu F, Li J, et al. Encephalitis with antibodies against the GABAB receptor: seizures as the most common presentation at admission [J]. Neurol Res, 2017, 39: 973-980.
- [7] 杨佳锦, 刘青林, 唐玲丽. 自身免疫性脑炎的实验室检查[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40: 928-932.
- [8] Guan HZ, Ren HT, Cui LY, et al. Autoimmune Encephalitis: An Expanding Frontier of Neuroimmunology[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129: 1122-1127.
- [9] Ramanathan S, Mohammad SS, BRILOT F, et al. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21: 722-730.
- [10] Zhang X, Lang Y, Sun L, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of anti-gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor encephalitis in Northeast China [J]. BMC Neurology, 2020, 20: 1.
- [11] Wu H, Wang Y, Wei K, et al. Clinical characteristics and elevated ProGRP and positive oligoclonal bands of 13 Chinese cases with anti - GABABR encephalitis[J]. Int J Dev Neurosci, 2021, 81: 492-501.
- [12] Qiao S, Zhang YX, Zhang BJ, et al. Clinical, imaging, and follow-up observations of patients with anti-GABA(B) receptor encephalitis[J]. Int J Neurosci, 2017, 127: 379-385.
- [13] 戴俊杰, 章殷希. 抗γ-氨基丁酸B受体脑炎患者12例临床特征分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22: 228-233.
- [14] Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes[J]. Curr Oncol Rep, 2018, 20: 92.
- [15] Qin W, Wang X, Yang J, et al. Coexistence of Anti-SOX1 and Anti-GABAB Receptor Antibodies with Autoimmune Encephalitis in Small Cell Lung Cancer: A Case Report [J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 171-175.
- [16] Huang Q, Ma M, Wei X, et al. Characteristics of Seizure and Antiepileptic Drug Utilization in Outpatients With Autoimmune Encephalitis[J]. Front Neurol, 2019, 9: 1136.
- [17] Goldenholz DM, Wong VS, Bateman LM, et al. Treatment of γ-aminobutyric acid B receptor-antibody autoimmune encephalitis with oral corticosteroids[J]. Arch Neurol, 2012, 69: 1061-1063.
- [18] 刘晖, 季孙平, 张尧, 等. 血浆快速反应素试验阴性神经梅毒患者的临床特点[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31: 29-31.

(本文编辑:王晶)