

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003244

胰腺癌合并抗 AMPA2 受体脑炎 1 例

翟晓斌, 蔡宏斌, 李自超, 范祯祯
(兰州大学第二医院神经内科, 兰州 730000)Pancreatic cancer complicated with anti-AMPA2 receptor encephalitis:
a case reportZhai Xiaobin, Cai Hongbin, Li Zichao, Fan Zhenzhen
(Department of Neurology, The Second Hospital of Lanzhou University)

【中图分类号】R742

【文献标志码】B

【收稿日期】2023-02-13

α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazole propionic acid receptor, AMPAR) 是一种谷氨酸受体, 介导突触可塑性, 实现突触稳态并参与学习与记忆^[1]。抗 AMPAR 脑炎是自身免疫性脑炎的一种亚型, 由 Lai MZ 等^[2]首次报道, 相关临床报告少见^[3], 部分患者合并肿瘤, 以肺癌、乳腺癌和胸腺瘤多见。目前对抗 AMPAR 脑炎合并胰腺癌的患者未见报道, 现将兰州大学第二医院神经内科收治的 1 例患者报道如下, 并结合文献进行分析。

1 临床资料

患者, 男, 75 岁, 大学教师。因记忆力减退 20 余天于 2021 年 1 月 5 日收住入院。患者于入院前 20 余天出现记忆力减退, 以近记忆力减退为主, 表现为忘记刚做过的事, 忘记当天吃过什么饭, 远期记忆力轻度减退, 偶尔想不起以前发生的事, 上述症状逐渐缓慢加重。11 年前行结肠癌根治术并术后化疗, 未复发; 2 年前行胰腺癌 (图 1) 手术治疗。神经系统查体见记忆力、定向力、计算力下降。简易智能状态量表评分 (mini-mental status examination, MMSE) 为 24/30 分, 其中定向力 8/10 分, 即刻记忆 2/3 分, 注意力和计算力 4/5 分, 回忆能力 1/3 分, 语言和执行能力及视空间力 9/9 分。蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 为 23/30 分, 其中视空间与执行功能 5/5 分, 命名 3/3 分, 注意力 5/6 分, 语言 2/3 分, 抽象能力 2/2 分, 延迟回忆 2/5 分, 定向力 4/6 分。

作者介绍: 翟晓斌, Email: xiaobin0425@126.com,

研究方向: 脑血管病及神经系统变性疾病。

通信作者: 范祯祯, Email: fanzhzh@163.com。

基金项目: 2022 甘肃省教育科技创新计划资助项目 (编号: 2022B-054)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230707.1124.008.html>

(2023-07-10)

2 诊治经过

入院后考虑患者为老年男性, 此次发病是以记忆力下降为主的亚急性起病过程, 结合其既往存在恶性肿瘤病史, 考虑副肿瘤性的进展型痴呆难以排除, 遂完善常规化验、检查, 脑脊液常规、脑脊液生化, 头颅核磁, 肿瘤筛查及自身免疫性脑炎及副肿瘤综合征相关抗体等检验检查。患者血常规示: 血红蛋白 78 g/L, 血小板 84×10^9 个/L; 生化全项示: 总蛋白 52.5 g/L, 白蛋白 27.4 g/L, 白球比 1.09, 前白蛋白 74.7 mg/L; 血全套肿瘤标志物检查示: 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 15.60 ng/mL (正常参考值 0~3.4 ng/mL), 癌抗原 125 (cancer antigen 125, CA125) 149.00 U/mL (正常参考值 0~35 U/mL), 糖链抗原 19-9 43.40 U/mL (正常参考值 0~43.4 U/mL), 细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment, 缩写为 Cyfr21-1) 28.30 ng/mL (正常参考值 0.1~3.3 ng/mL)。头颅核磁 (平扫+弥散+增强) 提示: 脑萎缩; 双侧半卵圆中心及侧脑室旁缺血性脑白质病变; 液体抑制反转恢复序列 (fluidattenuated inversion recovery, T2-FLAIR) 示双侧海马及邻近部分颞叶信号增高 (图 2A), 炎性及变性多考虑。综上考虑副肿瘤性自身免疫性脑炎可能, 完善全身骨扫描结果正常。胸腹部平扫+增强计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 示: 双肺间质性改变, 肺气肿, 腹腔积液, 肝内胆管积气, 腹部术后表现; 胰腺头部占位累及肝脏 (图 2B)。脑脊液抗谷氨酸受体 (AMPA2 型) 抗体 IgG (++) (1:3.2), 血清抗谷氨酸受体 (AMPA2 型) 抗体 IgG (++) (1:100), 脑脊液及血清 AMPA 转染细胞见图 3A、B。抗 recoverin 抗体 IgG (+) (1:10)。根据患者临床表现及相关检验检查结果, 诊断为抗 AMPA 2 型自身免疫性脑炎伴发胰腺癌。考虑患者一般状况差且存在肿瘤进展可能, 遂给予丙种球蛋白进行治疗 [$0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 5 \text{ d}$], 未再进行手术及其他抗肿瘤方案, 后患者出院。1 个月后门诊复诊测 MMSE 为 25/30 分, MoCA 为 23/30 分。

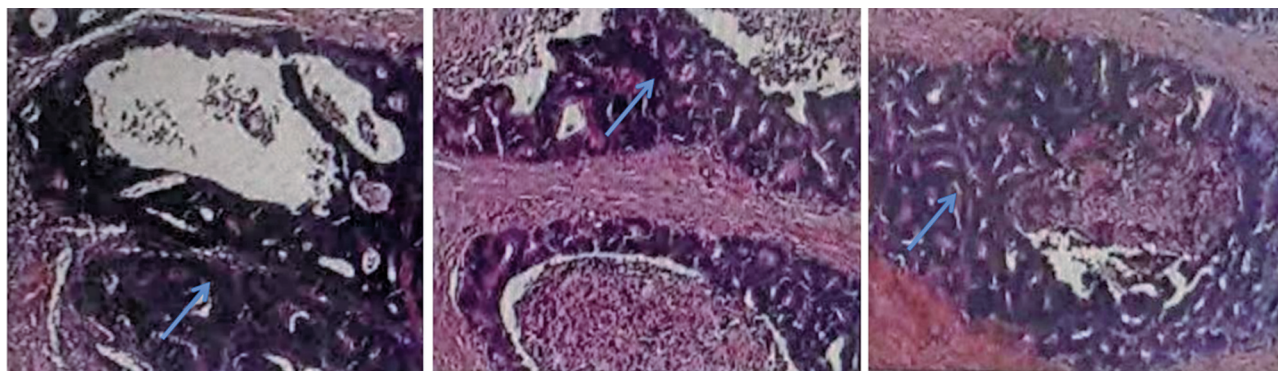
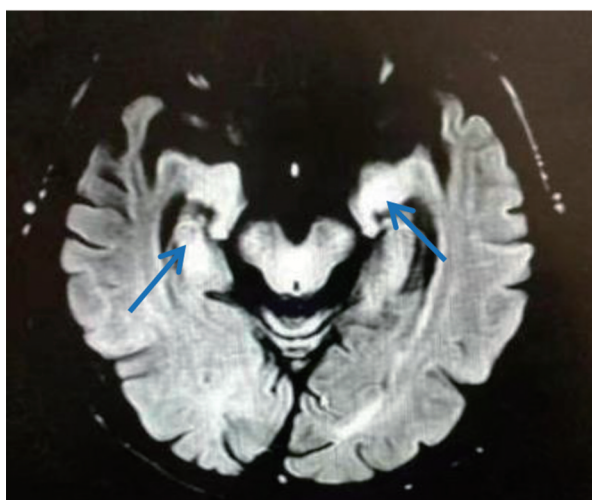


图 1 胰腺中分化导管腺癌(蓝色箭头所示)



A. T2 FLAIR 示双侧海马及邻近部位颞叶信号增高



B. 增强 CT 示胰头部肿瘤, 邻近肝区受累

图 2 头颅 MRI 及腹部增强 CT(蓝色箭头所示)



A. 患者 AMPA 细胞转染(血清)



B. 患者 AMPA 细胞转染(脑脊液)

图 3 AMPA 抗体细胞转染(蓝色箭头所示)

3 讨论

3.1 流行病学与临床表现

抗 AMPAR 脑炎临床较少见, 国外目前仅有数十例报

道。该病以中年女性多见, 中位年龄 60 岁, 呈急性或亚急性病程, 其典型临床表现为意识模糊、短期记忆力减退及癫痫发作等^[3-6]。Höftberger R 等^[4]在 1 项 5 年间 22 例抗 AMPAR 脑炎病例资料的回顾性研究中发现, 伴发肿瘤者 14 例(64%), 其中肺癌 6 例、胸腺瘤 4 例、乳腺癌 2 例、卵巢畸胎瘤 2 例。既

往研究尚无伴发胰腺癌的报道,且大多研究中肿瘤多发生在神经系统症状之后。本研究中心患者在确诊胰腺癌 2 年后诊断为抗 AMPAR 脑炎,且为少见的抗 AMPA2 型,提示临床医师对于有肿瘤病史的患者,需定期进行肿瘤标志物、自身免疫性脑炎、肿瘤神经抗体等的检测,以预防自身免疫性脑炎等神经系统副肿瘤综合征的发生。对于有认知障碍、精神异常及癫痫发作的患者,若叠加肿瘤病史,需考虑自身免疫性脑炎的可能。

3.2 发病机制

虽然抗 AMPAR 脑炎的病因和具体发病机制尚未明确,但已有研究证明 AMPA 受体内化增多及其所致突触功能障碍可能是多种认知功能损伤共有的病理生理过程。AMPA 受体内化也参与阿尔兹海默病、帕金森病、慢性脑低灌注、睡眠剥夺及 Angelman 综合征等的认知损害过程^[7]。目前发现,AMPA 受体内化分为 2 种方式,即组结构性内化和活动依赖性内化,前者是指 AMPA 受体以胞吐形式插入膜上,再以胞吞形式内化到细胞质中;后者指外界刺激直接激活 NMDA 受体并使其内化;两者均通过减少细胞膜上受体的数量,引发突触功能障碍^[8]。

3.3 辅助检查与诊断

抗 AMPAR 脑炎患者实验室检验可发现其血清和(或)脑脊液 AMPAR 抗体阳性,部分患者合并肿瘤标志物和(或)肿瘤神经抗体阳性;MRI 多表现为单侧或双侧内侧颞叶 T2 及 FLAIR 高信号改变^[9],部分患者可有海马及弥漫性皮质层萎缩^[10]。该病的诊断需在自身免疫性 LE 诊断标准^[11]成立的基础上发现 AMPAR 抗体阳性。本例患者血清及脑脊液 AMPAR2 抗体阳性,T2-FLAIR 示双侧海马及邻近部分颞叶高信号,符合诊断标准。

3.4 治疗及预后

目前,抗 AMPAR 脑炎并无统一治疗方案,治疗方法多参考其他自身免疫性脑炎,如抗 NMDAR 脑炎。抗 AMPAR 脑炎一经诊断,应尽早进行免疫治疗。一线治疗包括大剂量糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换或联合免疫疗法^[4],60%~80% 的患者免疫治疗有效。对一线治疗无反应的患者,及时的二线治疗至关重要,主要的二线药物包括利妥昔单抗和环磷酰胺。此外,需要对与抗 AMPAR 脑炎相关的精神障碍和癫痫进行对症治疗。该病的预后多受肿瘤及肿瘤神经抗体影响,肿瘤的早期治疗对良好的预后很重要,原发肿瘤的进展常诱发脑炎的复发,研究表明早期积极激素冲

击治疗可减少复发率。因此,对于抗 AMPAR 脑炎患者,即使在神经功能缺损消退后^[12]也应定期进行肿瘤筛查至少 2 年,尤其是胸腺瘤和肺癌。本例患者因伴发胰腺癌,遂早期予以人血丙种球蛋白,短期预后良好。

参 考 文 献

- [1] Rössling R, Prüss H. SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis[J]. *Neurol Res Pract*, 2020, 2: 1.
- [2] Lai MZ, Hughes EG, Peng XY, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(4): 424-434.
- [3] Sell J, Haselmann H, Hallermann S, et al. Autoimmune encephalitis: novel therapeutic targets at the preclinical level[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(1): 37-47.
- [4] Höftberger R, van Sonderen A, Leyboldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients[J]. *Neurology*, 2015, 84(24): 2403-2412.
- [5] Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch CA, et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(9): 965-972.
- [6] Graus F, Boronat A, Xifró X, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2010, 74(10): 857-859.
- [7] Cortese GP, Zhu M, Williams D, et al. Parkin deficiency reduces hippocampal glutamatergic neurotransmission by impairing AMPA receptor endocytosis[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(48): 12243-12258.
- [8] Moretto E, Passafaro M. Recent findings on AMPA receptor recycling[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 286.
- [9] Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis: relevance for clinical practice and hippocampal function[J]. *Neuroscience*, 2015, 309: 68-83.
- [10] Wei YC, Liu CH, Lin JJ, et al. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 261(1/2): 129-133.
- [11] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [12] Zhang TY, Cai MT, Zheng Y, et al. Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis: a review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 652820.

(责任编辑:冉明会)