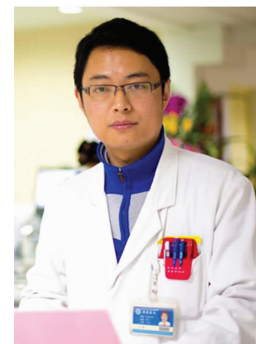


阿尔茨海默病

抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸谷氨酸受体 1 抗体边缘性脑炎 1 例报道

崔海伦, 王 刚

(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科、神经病学研究所, 上海 200025)

Limbic encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (GluR1): a case report

Cui Hailun, Wang Gang

(Department of Neurology & Neuroscience Institute, Rui Jin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【中图分类号】R512.3

【文献标志码】B

【收稿日期】2018-12-17

边缘性脑炎(limbic encephalitis, LE)是一类选择性累及海马、杏仁核、岛叶等边缘结构的神经系统炎症性疾病,呈急性或亚急性发病,临床表现以认知障碍(近事记忆下降,可伴

作者简介:崔海伦, Email: cuihailun@sjtu.edu.cn,

研究方向:神经系统变性疾病。

通信作者:王 刚,医学博士、主任医师,上海市曙光学者,第二届中
国杰出神经内科青年医师,现任上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科行政副主任。先后赴加拿大多伦多大学医学院运动障碍疾病中心和美国埃默多大学医学院神经变性疾病研究中心从事临床进修及博士后研究,现为上海交通大学医学院神经病学研究所(瑞金医院)痴呆及认知障碍学科带头人,神经系统常见病及疑难杂症(尤其 AD/PD)诊治。兼任中国医师协会神经内科分会委员、中华医学会神经病学分会认知障碍学组委员、中国神经科学学会神经退行性疾病分会委员兼秘书、中国人脑组织库协作联盟学术委员会委员;《诊断学理论与实践杂志》编委,《内科理论与实践杂志》特邀编委,《Journal of Alzheimer's disease》Associate editor,国家自然科学基金评审专家,10 余本 SCI 期刊的审稿人。主持国家自然科学基金、上海市科委、教委、卫生局科技项目等在内的科研课题及人才基金 10 余项;荣获包括上海市科技进步一等奖等在内的省部级科技奖励 8 项;主持获得国家软件著作权 1 项;发表科研论文近 200 余篇(其中 SCI 收录 80 余篇),主编(译)出版以《痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册》为代表的学术专著 4 本。Email: wg11424@rjh.com.cn, 研究方向:神经系统常见病及疑难杂症(尤其 AD/PD)诊治。

基金项目:上海市教育委员会高峰-高原项目-研究型医师计划资助项目(编号:20172001)。

有顺行性遗忘和虚构),精神症状(抑郁或焦虑)以及癫痫发作为主,是自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)的重要表现形式^[1]。由于发现初始多伴有小细胞肺癌、胸腺瘤、淋巴瘤或乳腺癌,因而又被称为副肿瘤性边缘性脑炎(paraneoplastic limbic encephalitis, PLE)^[2]。相较于临床上最为常见的以弥漫性脑炎为主要表现的抗 NMDAR(N-甲基-D-天冬氨酸受体)脑炎,抗 AMPA(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸, AMPA)边缘性脑炎相对少见,表型及预后各异。现将我院神经内科收治的 1 例少见抗 AMPA1 型受体(细胞外谷氨酸受体 1, GluR1)边缘性脑炎病例报道如下。

1 临床资料

患者,女,71 岁,高中文化,右利手。主因“记忆力下降一月余”来我院记忆门诊就诊并收住入院。患者近 1 个月出现记忆下降,以近事记忆下降为主,无意识障碍,无头晕头痛,无视物模糊,无心悸胸闷,否认人格和行为改变。神经系统查体:神志清,对答基本切题,表情可,查体合作,思维判断力尚可,神经系统无明显阳性体征。内科查体:无明显异常。自发病以来,睡眠胃纳可,二便正常,体质量未见明显下降。否认冠心病、心律失常和糖尿病病史,无脑部外伤史。高血压病史 10 余年,平素血压波动于 140/70 mmHg,未服用药物控制血压。既往左耳中耳炎病史 30 余年,双侧听力下降,已左侧为甚。否认手术史、过敏史、输血史,否认冶游史和特殊感染史。自述其母患有痴呆,近远事记忆均下降,具体诊治不详。辅助检查:入院前行头部 MRI 平扫 1 次,提示左侧额叶及右侧顶叶腔隙灶,双侧海马未见明显萎缩(图 1A)。

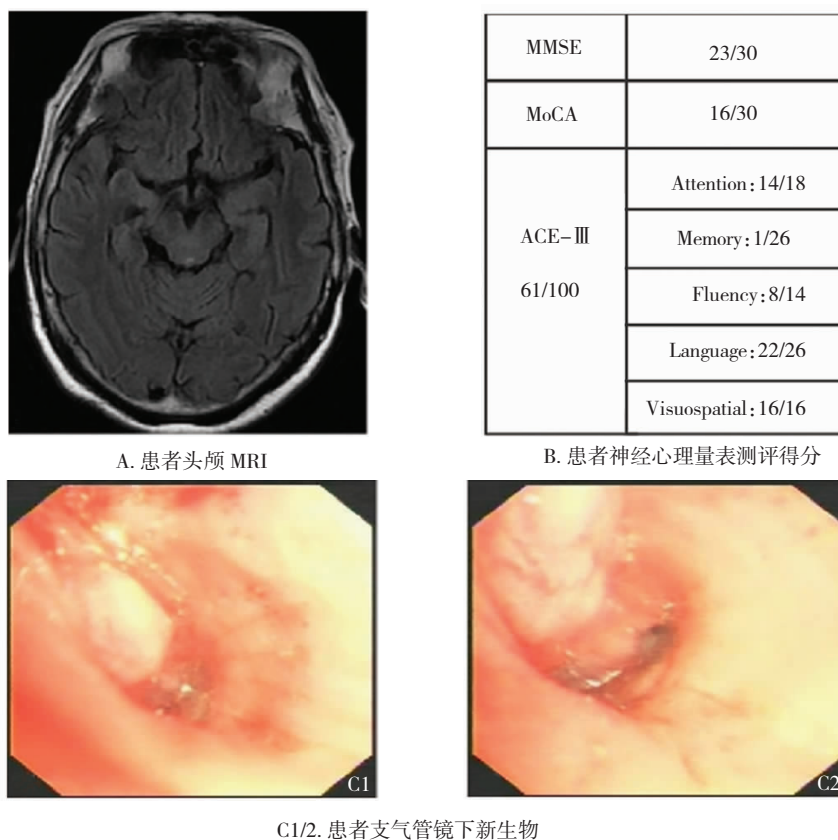


图 1 患者头颅 MRI,神经心理量表得分,以及支气管镜下新生物

神经心理评估:简易智能状态检查(mini-mental status examination, MMSE)为 23/30 分,其中定向力 6/10 分,记忆力 3/3 分,注意力和计算力 5/5 分,回忆能力 0/3 分,语言和执行力及视空间力 9/9 分;蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)为 16/30 分,其中定向力 2/6 分,视空间与执行功能 4/5 分,命名 3/3 分,注意力 3/6 分,语言 1/3 分,抽象能力 2/2 分,延迟回忆 1/5 分;Addenbrooke 认知功能检查-第三版(ACE-III)61/100 分,其中注意力 14/18 分,记忆力 1/26 分,语言流利性 8/14 分,语言 22/26 分,视空间 16/16 分(图 1B)。听觉语词训练(auditory verbal learning test, AVLT)短延迟回忆 0/12 分,长延迟回忆 0/12 分,线索回忆 0/12 分,再认 6/24 分;数字广度测验(digital span test, DST)顺序 6/12 分,倒序 3/10 分;连线测验(trail making test, TMTA/B)A 用时 54 s, B 用时 126 s;临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)为 1 分;老年抑郁量表(geriatric depression scale, GDS)17/30 分。

2 诊治经过

入院后,考虑到患者为老年女性,急性起病,首发症状为近事记忆下降,既往无酒精成瘾史,头颅影像学无特殊异常,特殊类型的快速进展型痴呆不能排除,遂进一步行常规化验检查,肿瘤筛查及脑炎相关的自身抗体筛查等相关检查;并

同时给予多奈哌齐安理申改善认知治疗。患者甘油三酯和总胆固醇高,给予立普妥降脂治疗。血全套肿瘤标志物筛查:NSE 升高 24.98 ng/mL(0~17),其余标志物阴性,考虑肿瘤不能排除,遂进一步行全身 PET-CT 示左肺门高代谢灶,考虑恶性病变,左肺下叶结节伴代谢增高,考虑转移性病变,纵隔气管隆突下肿大淋巴结,代谢增高,考虑转移性病变。遂行纤支镜穿刺和支气管毛刷脱落细胞学检查,找到低分化腺癌细胞。电子纤维支气管镜+超声支气管镜检查发现左肺下叶基底管口黏膜隆起,新生物部分阻塞官腔(图 1C)。同时脑电图结果示段状慢波伴个别尖波发放。脑脊液抗谷氨酸受体(GluR1)抗体 IgG 1:100;血清抗谷氨酸受体(GluR1)抗体 IgG 1:10;血及脑脊液抗 NMDA、GluR2、LG1、CASPR2 和 GABAB 抗体均(-)(图 2)。根据病史、临床症状和相关辅助检查结果,考虑患者为抗 AMPA I 型(GluR1 型)自身免疫性脑炎,建议丙球治疗,患者家属拒绝,遂转胸科医院外科手术治疗。

3 讨论

边缘性脑炎根据是否存在感染和自身免疫反应,可分为感染性 LE(最常见的为病毒感染)、自身免疫性 LE(见于 SLE、甲亢等)和自身抗体介导性 LE(autoantibody-mediated limbic encephalitis, AMLE)。AMLE 属自身免疫性脑炎范畴,相关抗体可分为 2 类:①抗细胞内抗原抗体,如抗 Hu 抗体(又称抗神经

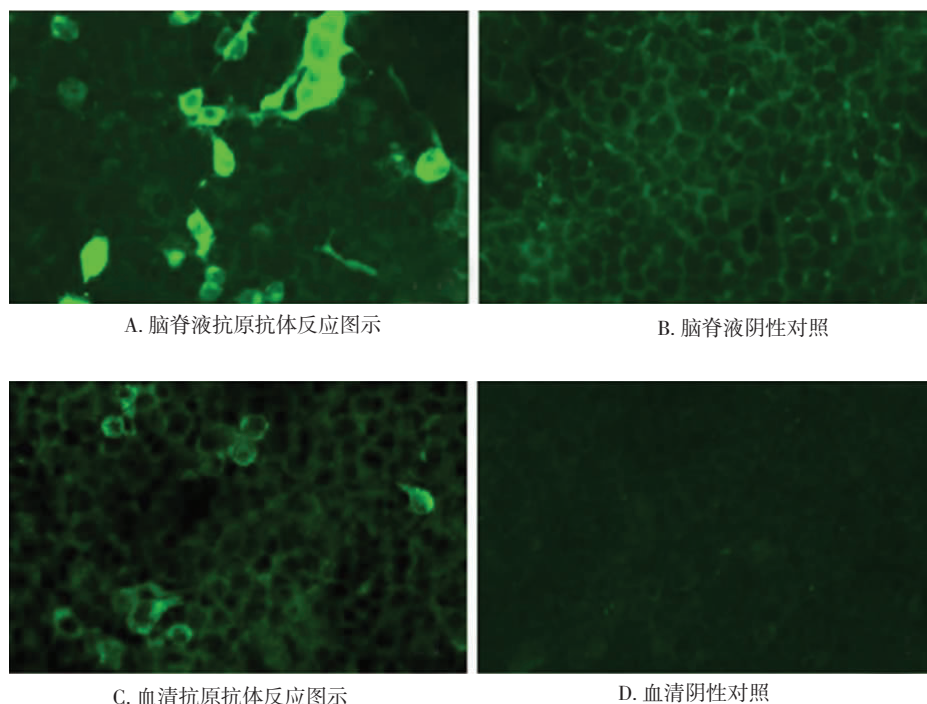


图2 患者抗神经元表面抗原的自身抗体同 AMPA 受体 GluR1 型亚基的反应图示

元胞核抗体 I 型)等;②抗细胞表面抗原抗体,如抗 GABAB (γ -氨基丁酸 B 型受体)抗体等^[3]。抗 AMPA 受体脑炎于 2009 年首次报道,属抗细胞表面抗原抗体,以边缘性脑炎为主要表现,临床上较为少见^[4-5]。AMPA 受体抗体同谷氨酸受体 1 型或 2 型亚基的细胞外表位结合,引起受体交联和内化,从而导致突触水平的 AMPA 受体簇的可逆性减少。该型受体位于大脑皮层,基底神经节和小脑中,并与学习和记忆机制有关。肿瘤(胸腺、乳房和肺)见于近 60%的病例中^[6]。磁共振表现为边缘系统(海马)、小脑、大脑皮质、基底节和脑干的 T2 或 FLAIR 异常信号,但无典型表征。脑电图常有异常发现,可见单或双侧颞叶的局灶性痫性活动,以及弥漫或多灶分布的慢波节律。多数患者以快速进展性痴呆为主要表现,可伴有行为异常、焦虑和抑郁。确诊需通过脑脊液和血液的抗体检测^[6]。本例患者以快速进展的认知损害为主要表现,脑脊液和血液均检出谷氨酸受体,同时明确发现肺部肿瘤病灶,符合抗 AMPA 脑炎的诊断标准^[6]。

本例患者以近事记忆障碍为主,其他认知结构域损害不明显,属于遗忘型类型。纤维支气管镜和病理取样证实小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC),符合多数边缘性脑炎伴肿瘤发生的主要表现。而本例患者除记忆障碍外的其他常规检查(磁共振、血象、脑电图)均无明显异常,提示临床诊疗过程中需特别注意无影像学上边缘系统受累征象的可疑患者,仍需要对以快速进展性痴呆为主要表现的病例进行仔细鉴别,必要时应行自身免疫抗体检测以排除 LE 的可能。

同时既往研究发现,抗 AMPA 受体脑炎免疫治疗多数有效,但具有复发倾向^[4]。现有资料和数据表明,抗 AMPA 受体

LE 患者的恢复程度低于其他类型自身免疫性脑炎患者^[7]。不良预后和副肿瘤症状的发生同并发其他自身免疫性抗体有关,如针对 Collapsin 反应调节蛋白 5(collapsin response-mediator protein-5, CRMP5)等的副肿瘤综合征抗体^[7]。本例抗 AMPA I 型(GluR1)抗体 LE 患者因合并 SCLC,由于患者及家属要求尽早肿瘤手术治疗并出院,遂未能进行免疫治疗临床疗效的跟踪观察。

参 考 文 献

- [1] Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(11):1363-1368.
- [2] Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients[J]. Brain, 2000, 123(Pt7):1481-1494.
- [3] 张莉莉, 朱 洁. 神经系统自身免疫性疾病的抗体检测及临床意义[J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(4):396-402.
- [4] Bataller L, Galiano R, Garcia-Escrig M, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor[J]. Neurology, 2010, 74(3):265-267.
- [5] Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location[J]. Ann Neurol, 2009, 65(4):424-434.
- [6] 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(2):91-98.
- [7] Höftberger R, van Sonderen A, Leipold F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients[J]. Neurology, 2015, 84(24):2403-2412.

(责任编辑:冉明会)