

# 以精神症状为首发抗 LGI1 抗体边缘叶脑炎一例文献复习

王雁<sup>1\*</sup> 曾亮<sup>2</sup>

1. 广东省深圳市精神卫生中心 / 深圳市康宁医院 广东深圳 518118

2. 广东省深圳市第二人民医院 广东深圳 518035

**摘要:** 边缘叶脑炎 (limbic encephalitis, LE): 是自身免疫性脑炎<sup>[1]</sup> (autoimmune encephalitis, AE) 根据不同的抗神经元抗体和相应的临床综合征进行分类的一种主要类型之一。抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎首次被发现是在 2007 年<sup>[2]</sup>。有关抗谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 抗体、富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1) 抗体、抗  $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体 ( $\gamma$ -amino butyric acid type B receptor, GABABR) 抗体与抗  $\alpha$ -氨基 3 羟基 5 甲基 4 异唑酸受体 ( $\alpha$  amino 3hydroxy 5methyl 4soxazolepro pionic acid receptor, AMPAR) 抗体等, 其临床表现与边缘叶脑炎的特征高度吻合, 以抗 NMDAR 脑炎最为常见, 它在 AE 疾病中呈现 54% 至 80% 的比重<sup>[3]</sup>, 而抗 LGI1 抗体相关脑炎及抗 GABABR 抗体相关脑炎等在临床上也偶尔遇见。由于抗 LGI1 抗体相关脑炎是近些年来新发现的一类抗神经元表面抗原抗体相关的边缘叶脑炎, 与经典的副肿瘤性边缘叶脑炎不同, 临床症状缺乏特异性, 早期容易漏诊或误诊。该文报道 1 例有头痛等前驱症状, 出现幻觉伴面部抽搐发作的抗 LGI1 抗体相关性边缘叶脑炎患者的诊治过程。

**关键词:** 边缘叶脑炎; 抗 LGI1 抗体; MRI

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

女性, 25 岁, 急性起病, 因“头痛, 幻觉 1 周, 伴面部抽搐发作”于 2024 年 4 月 6 日 A 医院入院。2024 年 3 月 22 日复诊于 B 医院门诊, 服药后睡眠改善, 但白天困倦, 头晕。2 个月来容易紧张, 焦虑, 3 天前急起发作, 伴心慌心悸, 恶心呕吐, 便意明显, 前往综合医院系统检查未见异常。临床医生建议头颅 MR 排除脑部疾病, 当日在 B 医院行头颅 MR 示: 双侧海马区见 FLAIR 高信号影, 考虑海马硬化可能, 建议综合性医院诊治。原服用曲唑酮 50mg 每晚一次改为盐酸帕罗西汀肠溶缓释片 25mg\*30 片 / 盒, 每日一次; 劳拉西泮片 1mg\*28 片 / 盒, 睡前一片。症状无改善。2024 年 4 月 5 日就诊 A 医院门诊, 主诉为头痛, 间断出现幻觉半月, 伴面部抽搐发作。既往史、个人史、月经史、家族史 (-)。体格检查 R:20 次 / 分 P:109 次 / 分 BP:128/96mmHg T:37.5℃。一般情况: (-)。结合患者病史、体格检查及辅助检查结果, 诊断考虑颅内感染可能。

### 1.2 实验室和影像学检查

患者入院后查血、尿、粪常规, 抗核抗体、传染 3 项、

ENA 多肽抗体谱、血脂、肿瘤标志物均无异常。脑脊液常规、细胞性检查均正常; 脑脊液生化: 脑脊液总蛋白 326mg/L  $\uparrow$ ; 氯 118.94mmol/L  $\downarrow$ ; 葡萄糖 5.00mmol/L  $\uparrow$ 。电解质六项: 血钾 3.13mmol/L  $\downarrow$ 、血钠 136mmol/L  $\downarrow$ 、血氯 97.26mmol/L  $\downarrow$ , 其他无异常。血清自身免疫性脑炎抗体检测: 以细胞因子微球检测技术 (cytometric bead array, CBA) 对采集的患者血清进行检测, 得到检测结果为抗 LGI1 抗体 IgG 阳性。颈部血管、腹部及盆腔超声未见明显异常; 心脏彩超, 三尖瓣轻微反流。两肺、心膈未见异常。第 1 次头颅 MR 平扫 + 增强: 双侧海马及右侧额颞顶叶皮层异常信号, 以右侧海马显著, 自身免疫性脑炎。第 2 次复查头颅 MR 对比: 双侧海马及右侧额颞顶叶皮层异常信号, 肿胀较前略好转。

## 2 治疗经过

入院前服用精神科药物, 症状无明显改善。入院后用丙戊酸钠抗癫痫, 治疗效果差。基于抗 LGI1 抗体相关脑炎的评估与确诊, 患者将接受激素及免疫球蛋白冲击治疗, 后病情逐渐好转, 现病情允许, 准予出院。出院情况: 患者一般情况可, 头痛及面部抽搐消失, 仍有幻嗅。

### 3 讨论

2013年金丽日等首次于国内报道该类型脑炎，抗 LGI1 抗体相关边缘叶脑炎的临床症状集中在癫痫、精神行为异常、认知功能障碍等，其中一些患者会出现睡眠、语言等方面的异常和障碍，以及自主神经功能异常、低钠血症等。

癫痫发作的几率在 82% 左右，主要表现为典型的颞叶癫痫发作、全身强直阵挛发作、猝倒发作等，其中以面-臂肌张力障碍发作（faciobrachial dystonic seizures, FBDS）的特异性最为明显，发作较频繁时，一天可达几十次。该例患者主要表现为面部抽搐发作，头颅 MR 出现双侧海马及右侧额颞顶叶皮层异常信号，考虑癫痫发作。研究开展过程中，笔者发现该名患者在接受治疗时，抗癫痫药物应用所呈现的治疗效果不佳，与边缘叶脑炎癫痫共同的特征相符，即作为诊断的依据具有较好的可靠性。但激素及免疫球蛋白冲击治疗后，再使用丙戊酸钠抗癫痫治疗，面部抽搐发作得到控制，出院时面部抽搐消失。

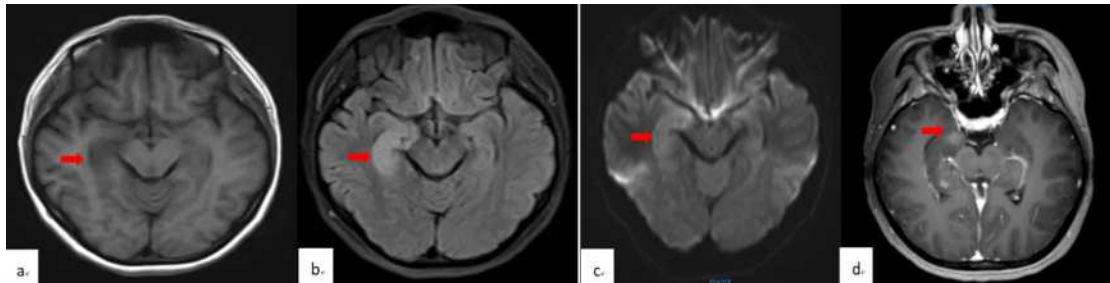
精神行为异常多表现为妄想、幻觉、脾气暴躁、性格异常、打骂人等，其发生机制尚不十分明确。边缘叶脑炎患者常出现幻觉、妄想作为主诉进行发病。发病后伴头痛，其实这都是该病的常见症状，该例患者因头痛、幻觉来就诊入院，符合精神行为异常。所谓幻觉包括我们所说的视触嗅听味觉，对于边缘叶脑炎的幻觉，发病初期有幻视、幻嗅、幻听等，而随着癫痫发作的进展，后期可能会慢慢发展成幻视、幻嗅或者幻触。边缘叶脑炎患者更多的是以幻视、幻嗅多见，而不是幻听，幻听作为精神科的诊断，也是精神分裂症最主要的核心诊断症状，但是幻视、幻嗅等主要见于脑部疾病或者躯体疾病。因此该患者的幻觉以幻嗅为主，而幻嗅对于她来说非常重要。导致有效治疗后头痛及面部抽搐消失，仍有幻嗅。

顽固性低钠血症亦是其中一类相对特异性的临床表现，通常会与低钾、低氯血症等同时出现与存在。根据相关文献所述的研究报道可知，低钠血症发生率在 60% 至 74% 的区间，出现的机理受到下丘脑和肾脏共同表达 LGI1 基因的影响：LGI1 抗体的异常存在，干扰了抗利尿激素（ADH）的正常分泌，低钠血症由此出现。因而对于持续经历低钠血症的患者而言，LGI1 抗体检测不仅是必要的诊断步骤，更是指导后续治疗方向的重要依据。参与本研究的患者在入院时，本身已有低血钠、低钾、低氯等症，及时对其进行口服

浓钠补充、静脉生理盐水注射治疗之后，其血钠水平显著改善且持续降低，同时具有程度较为严重的精神障碍。再对患者实施对应的免疫治疗，其上述病症得以明显缓解，在每日口服 30ml 的 10% 浓钠基础上对其血钠水平进行监测，结果显示，指标能够基本维持在 138mmol/L 的水平。

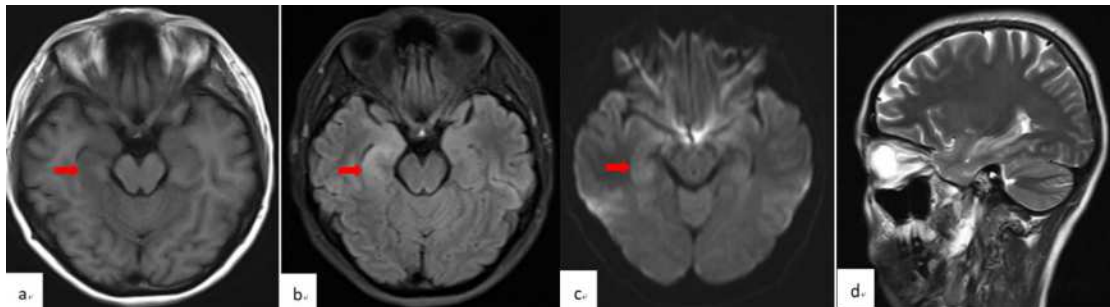
由研究结果可知，睡眠障碍也是 LGI1 抗体相关脑炎患者患病与治疗期间会经常出现的症状，但形成机理在目前尚不明确<sup>[4]</sup>，关键因素可能在于机体下丘脑神经元功能受到不同程度的损伤而致失眠、嗜睡等情况<sup>[5]</sup>。该例患者入院前服用曲唑酮，因服药后白天困倦，头晕，改服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片及劳拉西泮片，效果差。经免疫治疗后，失眠现象较前明显改善。

作为 LGI1 抗体相关脑炎特异性指标的重要构成，脑脊液或血清 LGI1 抗体的检测在疾病诊断与治疗过程中都发挥着关键作用<sup>[6]</sup>。参与本研究的患者，其病情的诊断依据就来源于脑脊液或血清 LGI1 抗体的检测结果提示。头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、PET、脑电图等影像学检查方式随着医学科技的发展而在该病诊断、评估、治疗指引等环节逐渐受到越来越广泛的应用。MRI 检测所得结果可明确呈现单侧或者双侧颞叶内侧（杏仁体与海马）异常信号，基于部分信号的表现，可见杏仁体肥大；在影像学检查中，液体衰减反转恢复序列（FLAIR）对于检测这些变化尤其敏感，能够清晰显示相关异常；检查还会提示一些患者基底节区域的异常信号。目前，对于抗 LGI1 抗体相关脑炎的诊断，常规脑脊液、脑电图和头颅 MRI 检查虽然很难确诊，25% 的患者脑脊液常规生化检查结果为阳性，个别患者脑脊液细胞数可稍增多，脑电图异常比例仅为 21%~30% 左右，头部 MRI 阳性率也仅占 50% 左右，对于 LGI1 抗体相关脑炎也还是有帮助的，有助于早期诊断<sup>[7]</sup>。尤其当抗 LGI1 抗体及头颅 MRI 阴性时，PET 内侧颞叶与基底节区呈高代谢表达，阳性率可高达 90% 左右，因此 PET 还可用于查找肿瘤和治疗监测。图 1 展示本例患者头部 MRI 属于典型影像表现，双侧海马 T2 加权成像、FLAIR 信号弥漫性增高，增强后右侧海马头部、尾部小片状强化。图 2 为出院前复查 MRI，双侧海马异常信号，肿胀较前略好转。符合 MRI 阳性率的结论，再完善了血清抗体检测，结果提示抗 LGI1 抗体 IgG 阳性，因此脑电图及 PET 都未再进行。



( a 图 T1 加权成像双侧海马呈低信号, b 图 T2FLAIR 双侧海马呈高信号, c 图 DWI 双侧海马呈稍高信号, d 图 T1 增强右侧海马头部、尾部见小片状明显强化影。)

图1 第1次头颅MR



( a 图 T1 加权成像双侧海马呈低信号, b 图 T2FLAIR 双侧海马呈高信号, 海马肿胀较前略有好转, c 图 DWI 双侧海马呈稍高信号, d 图 T2 加权成像矢状位海马呈高信号。)

图2 第2次头颅MR

上述类型的抗 LGI1 抗体边缘叶脑炎患者并不会面临高程度的肿瘤继发可能性, 相关文献报道该发生率仅在 5% 至 10% 的区间, 以合并小细胞瘤、胸腺瘤等作为主要发展方向<sup>[8]</sup>。参与本研究的患者为青年女性, 但后续也应通过全面、科学的肿瘤筛查, 明确有否其他类型的副肿瘤相关性脑炎。该例患者胸部筛查、腹部及盆腔超声未出现肿瘤灶, 因此给予免疫球蛋白联合激素冲击疗法、小剂量奥氮平治疗后症状控制较明显, 兼顾治疗癫痫和低钠血症这些特征性症状, 也逐渐好转。

综上所述, 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 2022<sup>[9]</sup>, 抗 LGI1 抗体相关脑炎临床少见, 国内精神科文献鲜有报道, 然而此类患者因精神症状反复就诊精神专科屡见不鲜, 初期症状不典型, 极易被诊断为精神障碍而贻误治疗。尤其当患者伴有典型的近期记忆力障碍、幻觉、癫痫发作时, 及时完善各种影像学及相关抗体的检查, 早诊、早治。抗 LGI1 抗体相关边缘叶脑炎是一种可治性疾病。

#### 参考文献:

[1]Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended

diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(8): 1135-1140.

[2]Seki M, Suzuki S, Suzuki N. Limbic encephalitis up to date[J]. Nihon Rinsho, 2011,69(3):442-447.

[3]Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 253-6.

[4]孙鹤阳, 郝红琳, 柳青, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体相关边缘性脑炎睡眠障碍研究 [J]. 中华神经科杂志, 2018,51(8):565-569.

[5]KUCUKALI CI, HAYTURAL H, BENBIR G, et al. Reduced serum orexin-A levels in autoimmune encephalitis and neuromyelitis optica patients[J]. J Neurol Sci, 2014, 346(1-2):353-355.

[6]宋晓南. 边缘性脑炎 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2015,32(9): 773-778.

[7]SHIN YW, LEE ST, SHIN JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response

toimmunotherapy[J].JNeuroimmunol,2013,265(1-2):75-81.

[8]ARINO H,ARMANGUE T,PETIT-PEDROL M,et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment:Presentation and longterm outcome[J]. Neurology,2016,87(8):759-765.

[9]中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. 中华神经科杂志,2022,55(09): 931-949.

#### 作者简介:

王雁(1978—),女,湖南永州,单位:广东省深圳市精神卫生中心/深圳市康宁医院,职称:副主任医师,学历、学位:本科学士学位,专业擅长:神经与精神疾病影像诊断,

一直致力于强迫症、老年认知障碍核磁共振脑功能成像改变的研究。有着丰富的临床经验,能独立解决放射科的复杂疑难问题,承担放射科疑难病例的诊断与鉴别诊断工作。作为主要参与者参与国家级科研项目1项。在国家自然科学基金资助的“条件线索对强迫行为习得的影响机制”中为第三负责人,起主要参加作用,课题执行情况良好,已取得阶段性成果。以第1作者发表论文4篇。

#### 基金项目:

广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(项目编号:SZGSP013)。