

以视乳头水肿为首发症状的 GFAP 相关性自身免疫性脑炎 1 例并文献复习

马金花^{1*} 茹易¹ 杜芳² 马斌武³

1. 宁夏中医医院暨中医研究院脑病科 宁夏银川 750021

2. 空军军医大学西京医院神经内科 陕西西安 710000

3. 宁夏医科大学总医院神经内科 宁夏银川 750001

摘要: 目的: 分析脑脊液 (CSF) 抗胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 抗体阳性、以视乳头水肿为首发症状的自身免疫性脑炎 (AE) 患者临床表现及诊疗经过, 为该类患者的诊断和治疗提供参考。方法: 回顾性总结 1 例首发症状为视乳头水肿、脑脊液中抗 GFAP 抗体阳性 AE 患者的临床特征、颅脑核磁共振成像 (MRI)、双眼视盘 OCT、脑电图 (EEG)、脑脊液特征、治疗经过及预后, 并结合文献进行复习。结果: 患者男性, 59 岁, 亚急性起病, 病情逐渐加重, 首发症状为视乳头水肿, 主要表现为视物黑影, 不自主抖动, 乏力, 头痛, 言语不清; 头部 MRI 提示病灶位于左侧顶枕叶且呈不均匀强化; CSF 检测抗 GFAP 抗体阳性; 视盘 OCT 提示双眼视盘明显隆起; 诊断为 GFAP 相关性 AE。静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液 + 人免疫球蛋白治疗后好转出院, 院外继续口服激素 (序贯减量) + 吗替麦考酚酯调节免疫治疗。结论: 以视乳头水肿为首发症状的抗 GFAP 抗体阳性 AE 患者, 视乳头水肿与颅内高压无关, 早期激素抗炎治疗有效, 后期序贯免疫抑制剂可预防复发。
关键词: 抗原纤维酸性蛋白; 自身免疫性脑炎; 脑脊液

自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 为一类由自身免疫功能紊乱所导致的脑炎^[1], 其临床表现呈多样性, 如发热、头痛、恶心呕吐、肢体无力、二便障碍、精神行为异常、言语受限、癫痫发作、意识障碍、视力异常、记忆力改变、植物神经功能紊乱等。抗 GFAP 抗体阳性脑炎是一种十分罕见的 AE, 可导致严重的神经功能障碍, 因而尽早免疫抑制治疗尤其重要。本文报道 1 例以视乳头水肿为首发症状的抗 GFAP 抗体阳性的 AE 患者, 并结合文献复习, 整理患者的临床表现、影像学、脑电图、脑脊液特征、治疗效果及预后, 以提高临床医师对该病的认识。

1. 病例资料

1.1 病史

患者, 男, 59 岁, 汉族, 已婚, 因“视物黑影, 不自主抖动 2 月, 乏力 1 月。”就诊空军军医大学西京医院神经内科。患者于 2023 年 12 月初感冒后出现发热, 对症处理后退热, 2 周后逐渐出现左眼前有黑影飘动, 间断全身不自主抖动, 冷时为著。无畏光、无视物模糊, 无眼胀、眼

痛, 无头痛, 无恶心、呕吐等不适, 2024-1-20 于当地县医院住院治疗, 诊断“视神经病变”, 行腰椎穿刺检查, 颅压 110mmH₂O, 脑脊液培养未见异常, 脑脊液生化常规提示脑脊液白细胞及总蛋白升高 (具体不详), 予以营养神经、改善循环治疗, 未见好转。2024 年 2 月逐渐出现间断头部闷痛, 坐起加重, 全身乏力, 伴言语不清, 伴转颈头晕, 伴口干、晨起恶心干呕。2024-3-1 西京医院眼科住院, 视盘 OCT: 双眼视盘明显隆起, 考虑视乳头水肿; 予球后注射激素后出现头晕, 不能站立活动, 全身不自主抖动, 休息、药物治疗后改善。腰穿压力 110mmH₂O, 细胞 90 × 10⁶/L, 淋巴 93%, 浆细胞 0.5%, 蛋白 0.72g/L, 糖氯正常, 自身抗体、ANCA 阴性。2024-3-2 为进一步治疗就诊西京医院神经内科, 门诊以“脑膜脑炎原因待查”收住院。病程中, 患者神清、精神差, 体力减退, 饮食差, 睡眠正常, 体重未见明显减轻, 大小便正常。体重指数 (BMI): 21.98kg/m²。

既往史: “高血压病”病史 10 年, 最高血压“180/110mmHg”, 长期口服“苯磺酸氨氯地平片 5mg 1 次/日,

琥珀酸美托洛尔缓释片 47.5mg 1次/日”，自诉血压控制尚可。7年前因“主动脉窦瘤、主动脉瓣关闭不全、心功能Ⅲ级、高血压Ⅱ级（极高危组）”我院行“二尖瓣+主动脉瓣置换术”，术后长期口服“瑞舒伐他汀钙片 20mg 1次/日 + 华法林 3mg 1次/日”。

1.2 专科查体

高级智能中枢、颅神经查体均未见明显异常。肌容积正常，四肢肌力5级，肌张力增高；四肢可见少量不自主运动；共济试验均协调准确，Romberg征阴性。躯干及四肢深浅感觉正常。双侧肱二头肌、肱三头肌、桡骨膜反射（+++），双侧膝反射（+++）、跟腱反射（++）。双侧Babinski征（+），双侧Rossoline征（+），双侧Hoffmann征（+）；脑膜刺激征阴性。

1.3 辅助检查

血、尿、便三大常规、肝肾功能、离子六项、凝血指标、自身抗体系列、甲状腺功能、肿瘤标志物、淋巴细胞亚群、细胞因子、免疫三项 + 免疫五项等均未见明显异常。腰椎穿刺脑脊液清亮，循环通畅，历次CNS结果见表1。血清GFAP抗体检测阴性，脑脊液GFAP抗体1:10阳性（图3）。24小时视频脑电图提示：a节律谱增宽，非癫痫性事件。MOCA评分：24分；MMSE评分：24分；HAMA评分：14分，已出现焦虑症状；HAMD评分：16分，已出现抑郁症状。头颅MRI示：左侧顶枕叶异常信号，明显不均匀强化，考虑海绵状血管瘤（图4）。本院双眼视盘OCT：双眼视盘明显隆起（图5，图6）。

表1 历次 CNS 结果

日期	压力 mmH ₂ O	细胞数 × 10 ⁶	总蛋白 g/L	糖 mmol/L	氯化物 mmol/L	细胞学
1.20	110	96	0.68	2.74	109.6	——
3.04	110	72	0.72	3.0	101.4	炎症反应，淋巴细胞为主
3.18	100	47	1.12	3.1	116.6	炎症反应，淋巴细胞为主

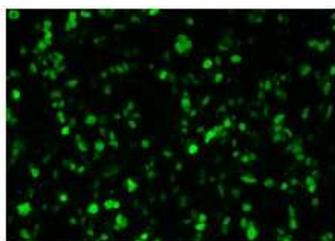


图1为GFAP阴性对照

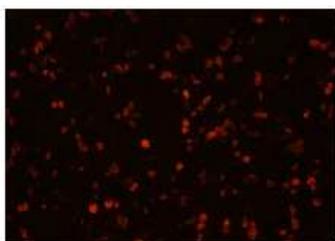


图2为GFAP阳性对照

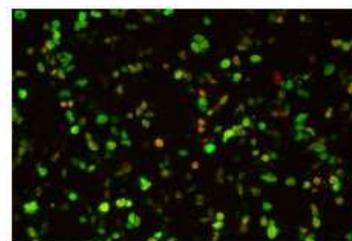


图3为该患者脑脊液GFAP结果

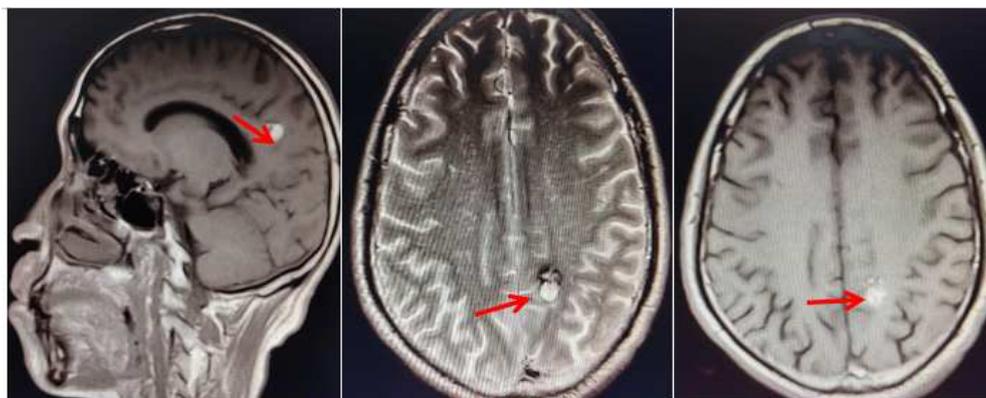


图4为该患者颅脑磁共振图像，箭头所示为海绵状血管瘤

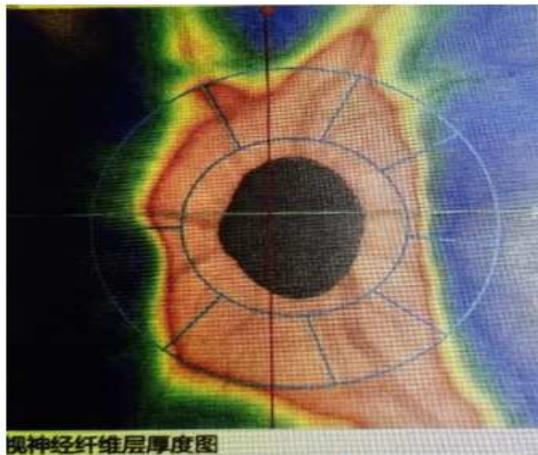


图 5 为左眼 OCT 检查

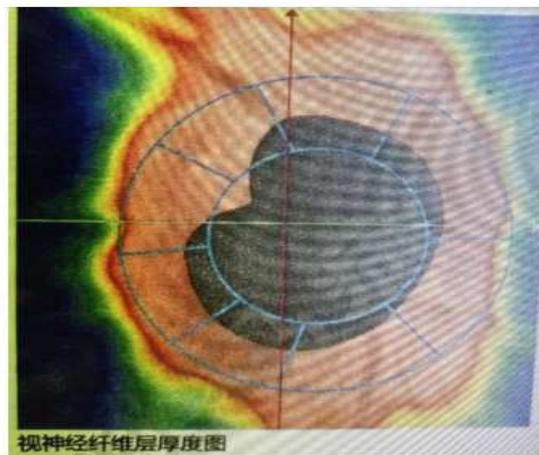


图 6 为右眼 OCT 检查

1.4 治疗经过

大剂量激素冲击治疗(地塞米松磷酸钠注射液 15mg 连用 5 天,地塞米松磷酸钠注射液 10mg 连用 5 天,地塞米松磷酸钠注射液 5mg 连用 5 天,醋酸泼尼松片 30mg 清晨顿服,之后每周减 5mg,直至停药);静注人免疫球蛋白(PH4)(广东)剂量:0.4g/(kg·d),连用 5 天;后期序贯吗替麦考酚酯片 0.5g 2 次/日免疫抑制治疗。

出院 3 个月后随访,患者视物黑影症状基本消失,乏力明显改善,偶有头晕,无头痛、恶心、呕吐,MRS 评分由最初 3 分降至 1 分,临床无复发。

2. 讨论

GFAP 相关性脑炎是一类脑脊液或血清 GFAP 抗体阳性、由自身免疫功能紊乱所导致的脑炎^[1],目前检测抗 GFAP 抗体的方法主要有细胞转染法(CBA)和组织转染法(TBA)两种^[2],该病例脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体 CBA 法及 TBA 法检查均发现抗 GFAP 抗体阳性,故结合临床症状诊断抗 GFAP 抗体相关脑炎。GFAP 脑炎以中老年多见,无种族及性别差异^[3],常为单项病程,诊断主要依赖抗体检测^[1]。临床表现有发热、头痛、恶心呕吐、肢体无力、二便障碍、精神行为异常、言语受限、癫痫发作、意识障碍、视力异常、记忆力改变、植物神经功能紊乱等,江佳佳^[4]等学者关于自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病 16 例临床特征分析表示该病以发热、头痛者居多,其次为恶心呕吐及肢体无力^[4,5],视力下降或视乳头水肿较罕见。而刘强等人 GFAP-IgG 阳性患者临床特征分析一文指出临床症状以视力下降为主者占 44.4%,但并未深入探讨以上病例是否同时合并视乳头水肿。

有研究表明^[6]GFAP 自身抗体阳性的脑膜脑炎患者可同时出现视乳头水肿,然而视乳头水肿的病因尚不明确,但大多数患者未出现颅内压升高,本研究案例患者三次腰椎穿刺均提示颅内压正常,这与 John J 等人的研究结果一致,也从侧面印证颅内压升高在大多数情况下不太可能是视乳头水肿的主要原因^[6]。GFAP 被发现在视网膜中,GFAP 是星形胶质细胞的标志性中间纤维,在灰质和白质、小脑、视网膜、脑室下区的成熟星形胶质细胞中高表达^[7,8],其可能导致 GFAP 相关性脑炎患者的视网膜-血脑屏障破坏或血管周围炎性改变^[9],也有关于小鼠的基因敲除 GFAP 实验显示颅内局部受损的血脑屏障功能^[10],因而我们推测 GFAP 相关性脑炎患者视乳头水肿可能与血脑屏障的破坏及血管周围炎性改变有关^[9,10]。

本例患者为中老年男性,慢性病程,以视乳头水肿为首发表现,腰椎穿刺脑脊液压力正常,有核细胞数明显升高,蛋白呈轻中度增高,糖与氯化物正常,第二次、第三次腰穿脑脊液细胞学表现为炎症反应,主要以淋巴细胞为主,以上 CSF 特点与曾燕华^[11]等人关于 28 例抗体阳性 AE 脑脊液细胞学特点描述基本一致。那么我们推测视乳头水肿是否与炎症反应相关?查询文献,Hassan 等^[12]指出双侧视神经乳头水肿和放射状血管周围核磁共振增强可能归因于中枢神经系统的原发性血管炎,这是因为炎症细胞浸润了病理标本中可见的小血管壁。那么我们也可以认为视乳头水肿可能是由于炎症性乳头炎影响了小静脉所致。

有研究^[6]指出目前针对 GFAP 相关性脑病的治疗尚缺乏循证医学证据的支持,大多数都采用自身免疫性疾病的经验进行治疗,急性期可采用大剂量甲泼尼龙冲击、丙种球蛋

白或血浆置换等治疗, 长期治疗包括口服糖皮质激素及免疫抑制剂, 大部分国外学者指出早期使用较大剂量类固醇治疗该病有效。该病案确诊后立即给予大剂量激素冲击联合人免疫球蛋白免疫治疗后好转, 后期序贯吗替麦考酚酯片调节免疫治疗, 3个月后随访患者临床症状基本消失, MRS评分由最初3分降至1分, 临床无复发。以上也验证了激素序贯免疫抑制剂可以减轻GFAP相关性脑炎患者的视乳头水肿, 且有利于该类患者的远期预后。

综上, 本研究对1例以视乳头水肿为首发症状的GFAP相关性脑炎患者临床表现、CSF特点、治疗等进行了总结、分析和探讨, 希冀为临床医生提供一定经验和帮助。然而GFAP抗体阳性患者临床中较罕见且对应的临床表现异质性强^[5, 13, 14], 存在一定的诊治难度, 尤其以视乳头水肿为首发症状者极易漏诊。GFAP相关性脑炎的视乳头水肿机制, 可能是血脑屏障的破坏所致或者是炎症性乳头炎影响了小静脉循环, 而非颅内压升高。而该机制的进一步阐明可能需要进行前瞻性和病理学研究。

参考文献:

[1] 吴永萌, 马宁, 李国婧, 等. 胶质纤维酸性蛋白在脑损伤中作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(05): 852-856.

[2] 孙亚婷, 邵若晨, 李晓晖, 等. 伴抗胶质纤维酸性蛋白抗体阳性的复发性短节段脊髓炎一例[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(09): 783-786.

[3] Chen JJ, Aksamit AJ, McKeon A, Pittock SJ, Weinshenker BG, Leavitt JA, Morris PP, Flanagan EP. Optic Disc Edema in Glial Fibrillary Acidic Protein Autoantibody-Positive Meningoencephalitis. *J Neuroophthalmol*. 2018 Sep;38(3):276-281. doi: 10.1097/WNO.0000000000000593. PMID: 29210929.

[4] 江佳佳, 杨伊, 尹梓瞳, 赵辉, 霍颖浩, 卜晖. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病16例临床特征分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(88): 474-482.

[5] 刘强, 张包静子, 闫翀, 等. 血清/脑脊液抗胶质纤维酸性蛋白抗体阳性患者的临床特征分析(附18例病例分析)[J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(01): 80-86.

[6] Chen JJ, Aksamit AJ, McKeon A, Pittock SJ, Weinshenker BG, Leavitt JA, Morris PP, Flanagan EP. Optic Disc Edema

in Glial Fibrillary Acidic Protein Autoantibody-Positive Meningoencephalitis. *J Neuroophthalmol*. 2018 Sep;38(3):276-281. doi: 10.1097/WNO.0000000000000593. PMID: 29210929.

[7] ABDELHAKA, FOSCHIM, ABU-RUMEILEHS, et al. BloodGFAP as an emerging biomarker in brain and apinal cord disorder[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18(3): 158-172.

[8] 高雅, 郭彤彤, 李海婷, 等. 3例以不同症状慢性起病的自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病临床特点分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(07): 1341-1344.

[9] Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, Pereiro X, Sharma SC. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:1-40.

[10] Liedtke W, Edelmann W, Bieri PL, Chiu FC, Cowan NJ, Kucherlapati R, Raine CS. GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and longterm maintenance of myelination. *Neuron*. 1996;17:607-615.

[11] 曾燕华, 李红芳, 张亮, 等. 28例抗体阳性自身免疫性脑炎患者的脑脊液细胞学特点分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2024, 31(02): 97-101.

[12] Hassan AS, Trobe JD, McKeever PE, Gebarski SS. Linear magnetic resonance enhancement and optic neuropathy in primary angitis of the central nervous system. *J Neuroophthalmol*. 2003;23:127-131.

[13] Soardi FC, Esquiaveto-Aun AM, Guerra-Júnior G, et al. Phenotypic variability in a family with x-linked renoleukodystrophy caused by the p.Trp132Ter mutation[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010, 54(8): 738-743.

[14] Baarine M, Khan M, Singh A, et al. Functional Characterization of iPSC-Derived Brain Cells as a Model for X-Linked Adrenoleukodystrophy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143238.

作者简介:

马金花(1989—), 女, 宁夏银川人, 回族, 主治医师, 临床医学硕士学位。专业方向: 临床医学神经病学方向, 主持卫健委课题1项; 参与2项自然科学基金项目; 参与发表学术论文7篇。