

一例误诊为脑梗死的抗 Ig1on5 抗体阳性的自身免疫性脑炎

姚洪宇 卓文燕 刘礼斌

暨南大学珠海临床医学院 珠海市人民医院, 广东 珠海 519000

摘要: 目的: 总结 1 例易误诊为脑梗死的抗 Ig1on5 抗体阳性的自身免疫性脑炎的临床诊治经验。方法: 对患者的临床资料进行回顾与分析。结果: 患者中年男性, 以视力下降起病, 逐渐进展为“三偏征”样临床表现, 多次按照脑梗死治疗, 效果不佳。我院颅脑 MR DWI 相脑内多发稍高信号病灶, 完善脑脊液检测抗 Ig1on5 抗体阳性, 经冲击治疗疗效欠佳。后自动出院, 2 月后随访患者症状无改善, 且出现严重的失眠, 半年后随访患者已故。结论: 对于亚急性病程、临床主征为“三偏征”、MR DWI 显示颅内多发高信号病变患者应排查抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎, 早发现早治疗。

关键词: 抗 Ig1on5 抗体阳性; 自身免疫性脑炎; 脑梗死

自身免疫性脑炎在我国研究历史较短, 其所包含的种类众多, 其中抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎罕见, 此病自 2014 年国外进行第 1 例报道以来, 目前为止国内外文献报道共 70 余篇^[1-12], 我国目前仅报道几例。本文就临床诊治过程中 1 例误诊为脑梗死的抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎进行回顾性分析, 将其诊治过程详细报告如下。

1 临床资料

1.1 病例资料

患者, 男性, 42 岁, 自由职业者, 长期生活于澳门, 发病前无前驱感染及疫苗接种史, 此次因视物模糊 3 月、左侧肢体麻木伴乏力 1 月于 2022 年 5 月 17 日来院就诊。患者于 3 月前 (2022 年 2 月左右) 开始出现视物模糊并于 2 月前 (2022 年 3 月初左右) 病情进行性加重, 以左眼症状明显, 伴有体位相关性头晕, 呈现昏沉感, 伴有睡眠欠佳, 曾就诊当地医院并行眼科相关检查, 结果未见明显异常, 遂未予重视; 1 月前 (2022 年 4 月中旬) 开始出现左侧肢体麻木稍伴乏力感, 自觉味觉轻度减退, 于当地医院就诊, 完善 CT 提示右侧基底节低密度影, 考虑脑梗死, 予以抗血小板聚集、调脂、改善循环等治疗 1 周左右, 患者病情未见好转。2022 年 5 月 12 日于外院行颅脑 MR 检查提示脑内多发异常信号, 不排除脑梗死可能 (因患者托熟人在外院免费行头颅 MR, 仅有口头报告, 无影像片及报告单), 遂收入我科进一步治疗。既往史、个人史及家族史无特殊, 无嗜烟、嗜酒。入院体格检查: NIHSS

评分: 4 分 (视野部分偏盲: 1 分; 面瘫: 1 分; 一个肢体共济失调: 1 分; 患侧轻度感觉减退: 1 分), 双眼视力下降, 左眼较重 (右眼视力 0.5, 左眼视力 0.1), 双眼有左侧同向性偏盲, 双眼可见水平向右眼震, 右侧眼球外展受限。左侧额纹变浅, 左侧面部痛觉减退, 双侧鼻唇沟对称, 口角无歪斜, 右侧软腭上抬欠佳, 双侧咽反射减弱, 伸舌居中, 左侧肢体肌力 4 级, 右侧肢体肌力 5 级, 左侧指鼻试验欠稳准, 右侧指鼻试验稳准, 左侧肢体痛觉减退, 双侧肢体深感觉检查无明显异常, 闭目难立征阳性, 病理征未引出, 脑膜刺激征 (-)。

1.2 辅助检查

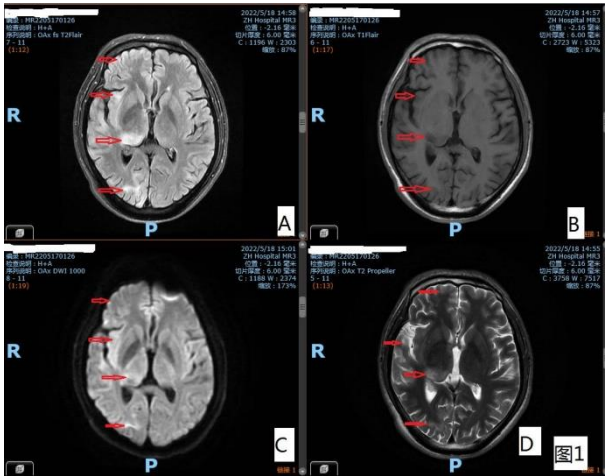


图 1 右侧外囊、颞叶、额叶、丘脑多发片状/斑片状 T1WI 稍低/低信号, T2WI 高信号, T2-Flair 高信号, DWI 稍高信号影

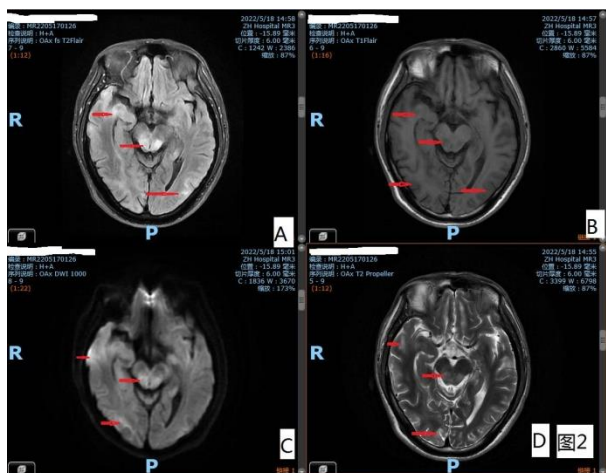


图2 双侧中脑、颞叶、枕叶多发片状/斑片状 T1WI 稍低/低信号, T2WI 高信号, T2-Flair 高信号, DWI 稍高信号影 脑动脉 MRA 未见异常

颅脑 MRI: 右侧顶叶、双侧颞叶、双侧枕叶、右侧岛叶、右侧外囊、右侧丘脑、左侧海马、中脑、脑桥背侧可见多发斑片状、片状 T1WI 低信号、T2WI 高信号、DWI 稍高信号, 如图 1、图 2。

脑动脉 MRA 成像未见明显异常。胸部 CT 平扫: 右肺上叶小空洞影, 建议抗炎后复查; 汉密尔顿焦虑量表: 26 分, 结果: 肯定有焦虑状态; 汉密尔顿抑郁量表: 39 分, 结果: 肯定有抑郁状态。心脏彩超: 三尖瓣轻度反流。颈动脉彩超、椎动脉彩超、常规心电图、动态心电图、常规脑电图、24 小时长程脑电图检查均未见明显异常。

CLINLAB-LINK MEDICAL LABORATORY				
神经系统自身免疫抗体检测报告单				
姓名: 刘永宗	标本条码: 22050147	送检医院: 珠海市人民医院	送检标本: 脑脊液	
性别: 男		科室: 神经内科	采样时间: 2022-05-19	
年龄: 42		住院/门诊号: 1000	收样时间: 2022-05-20 09: 00	
联系电话: 13808811000	医生电话: 13808811000		检测时间: 2022-05-20 09: 30	
申请医生: 临床诊断:				
检测项目	项目名称	检测方法	结果	参考值
自身免疫性脑炎 8 项	抗 NMDAR 抗体	细胞免疫双荧光法	阴性	阴性
	抗 AMPAR1 抗体		阴性	
	抗 AMPAR2 抗体		阴性	
	抗 LGI1 抗体		阴性	
	抗 CASPR2 抗体		阴性	
	抗 GABARβ 抗体		阴性	
	抗 DPPX 抗体		阴性	
	抗 Ig1on5 抗体		阳性 (1:100)	

图3 脑脊液自身免疫性脑炎抗体 12 项提示抗 Ig1on5 抗体 1:100 阳性

腰椎穿刺检查测得脑脊液压力 70mmH₂O, 脑脊液生化: 微量白蛋白: 668.8mg/L (参考值: 150-450 mg/L), 有核细胞数: 1 个/μL (参考值: <5 个/μL); 周围神经

抗体 (中科优联医学检验所采用免疫印迹法进行检测): sulfatides 抗体 IGM 弱阳性; 脑脊液自身免疫性脑炎抗体 12 项 (中科优联医学检验所采用基于细胞转染的间接免疫荧光法进行检测): 抗 Ig1on5 抗体阳性 (1:100), 如图 3。

中枢神经系统脱髓鞘四项 (中科优联医学检验所采用细胞免疫双荧光法进行检测): 血清+脑脊液抗体均阴性。寡克隆区带分析 (由金域检验公司使用脑脊液免疫球蛋白 G 单克隆带检测试剂盒通过酶标免疫固定电泳法进行检测): 脑脊液免疫球蛋白 G 190.0mg/L (参考值: 10-30 mg/L), 血清免疫球蛋白 G (IgG) 29.41 g/L (参考值: 7-16 g/L) (提示 CNS 有鞘内合成且有血脑屏障破坏)。三大常规、凝血功能、D 二聚体、肝功能、肾功能、甲状腺功能、空腹及餐后 2 小时血糖、血脂四项、ANA、抗核抗体全套、类风湿因子、特种蛋白、CA125、CA199、CEA、AFP、PSA、EB 病毒二项、维生素 B 族全套、术前八项、血清副肿瘤综合征抗体均未见明显异常

1.3 诊治经过

入院后查体可见患者双眼左侧偏盲、左侧肢体轻偏瘫, 左侧肢体偏身感觉障碍, 且有面神经、视神经、三叉神经受损的表现, 病情进行性加重, 起初考虑患者为进展性脑卒中可能, 遂按脑梗死予抗血小板聚集 (拜阿司匹林 100mg qd、氯吡格雷 75mg qd)、调脂稳定斑块 (阿托伐他汀钙 20mg qn)、保护脑细胞等治疗, 患者症状无改善, 遂于我院复查颅脑 MR, 结果考虑炎症病变可能性大, 予完善腰椎穿刺检查后最终明确诊断。最终诊断为自身免疫性脑炎 (抗 Ig1on5 抗体阳性)。明确诊断后按照《病毒性脑炎的诊治》^[3] 及《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 (2022 年版)》^[4] 予激素冲击治疗 (甲泼尼龙 1000mg 5 天; 500mg 3 天; 240mg 3 天), 人免疫球蛋白 (20g 5 天), 同时辅以护胃、补钙、补钾、营养神经、抗抑郁、改善睡眠 (阿普唑仑 0.4mg qn) 等治疗, 经一轮糖皮质激素及免疫球蛋白冲击治疗后, 患者症状仍未见明显好转, 告知患者可行第二轮冲击治疗, 或行免疫吸附、血浆置换以及二线免疫治疗, 但患者及家属表示因经济困难拒绝继续治疗, 自动出院回当地医院进行后序治疗。2 个月电话随访患者, 患者诉左侧肢体乏力较前稍有好转, 但肢体麻木及视力仍未恢复, 且睡眠障碍明显, 平均每晚仅睡 2 小时左右。半年后随访, 患者家属诉患者因脑炎在当地医院治疗无效已故。

2 讨论

目前国内外对于抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎缺乏公认的临床表现标准^[5],临床上确诊主要依靠从脑脊液或血清中进行抗 Ig1on5 抗体检测,结果阳性提示确诊。抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎患者以女性居多,发病中位年龄多在 60 岁左右,多以慢性起病、缓慢进展为主要特征性表现,预后欠佳,死亡率高,中位生存期约 5.5 年^[6]。常见死亡原因主要有不明原因的猝死^[5]、中枢性的通气不良、吞咽困难导致的吸入性肺炎等^{[5]、[7]}。该病多以睡眠障碍及步态不稳起病,部分患者有延髓综合征、类进行性核上性麻痹(PSP)综合征、认知功能障碍等表现,也有部分患者伴有舞蹈症样表现^{[8]、[9]、[10]}。而睡眠障碍的主要类型为快速眼动异常^{[11]、[12]、[20]},近年来也有相关报道指出该类脑炎以肢体运动障碍、感觉障碍^[13]等起病。

近年来相继有文献对该病的发病机制进行报道。Gaig 等学者曾有报道指出抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎是自身免疫和神经退行性变相结合慢性进展性疾病^[8]。对该类患者进行脑组织尸检可以看到过度磷酸化的 tau 蛋白沉积^[1],国内也有专家团队对小鼠进行研究,结果表明抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎感染的小鼠其脑组织中有明显的 tau 蛋白沉积^[14],侧面证实了本病会有神经退行性变的临床表现。近年来,随着对本病研究的深入,国外有学者将抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎归纳入抗 Ig1on5 抗体阳性脑病中,对本病基因学研究的结果表明人类白细胞抗原(HLA)HLA-DRB1*10:01、HLA-DQB1*05:01 单倍型与抗 Ig1on5 抗体的产生有一定的相关性^[15],因此,对于抗 Ig1on5 抗体阳性相关脑病的患者建议完善 HLA 基因分型检查以便明确诊断。另国内外学者发现抗 Ig1on5 IgG1 抗体属于表面黏附因子^[16],在该病的致病机制中起到重要作用^[6],因此,进行血清和脑脊液的抗 Ig1on5 抗体检测对疾病的诊断作用巨大。

目前国内外对于抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎的治疗推荐缺乏系统的方案,进行免疫治疗的有效性也存在争议。根据近年来的文献报道及相关病例分析,虽然对于发病后启动治疗的最佳时间,目前尚无统计学依据,但尽早开启免疫治疗在当前阶段得到一致认可^{[17]、[8]}。目前临床常用的治疗方案与其他常见自身免疫性脑炎的方案基本一致,主要为皮质类固醇周期性静脉注射、免疫球蛋白周期性冲击治疗、治疗性血浆置换、免疫抑制剂等^{[5]、[17]}。近两年的文献报道认为早期行联合治疗和使用二线免疫治疗效果更佳^{[18]、[21]},且疗效更持久。

本例患者不同于常规抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎的发病过程。本病例以视力下降为首发症状,病情进行性加重,逐渐进展为“三偏”症状。在当地医院就诊,多次按照脑梗死进行治疗,病情未见好转,但均未进行脑炎相关筛查。入住我科后,根据院外的 MR 口头报告提示多发脑梗死,起初暂时继续按照脑梗死进行治疗。后于我院复查 MRI 可见 DWI 相上多发稍高信号病灶,予完善腰椎穿刺检查,行脑脊液自身免疫性脑炎抗体检测发现抗 Ig1on5 抗体阳性,遂明确诊断。但患者病程较长,启动免疫治疗时机较晚,预后欠佳。已予以行糖皮质激素+免疫球蛋白冲击治疗,但治疗效果仍欠佳。遗憾的是患者未能进行第二轮冲击治疗及血浆置换、二线免疫等治疗。

经过此例患者的诊治,对临床疾病的诊疗提出新的思路。“三偏征”为基底节区病变的临床表现^[19],如脑血管病、肿瘤等病变均可引起,其中以脑梗死最常见。此例患者为亚急性逐渐进展的“三偏征”症状,外院 CT 提示右侧基底节区低密度影,易误诊为脑梗死,因此颅脑 MR 检查及腰椎穿刺脑脊液检验在诊断过程中起到至关重要的作用。另外,在临床诊疗过程中,关注患者的睡眠状况在疾病的诊断上也起着重要的作用。回顾本例,患者起病时伴有睡眠障碍的表现,后逐渐出现运动障碍及真性延髓麻痹的体征,而抗 Ig1on5 抗体阳性自身免疫性脑炎以睡眠障碍为核心起病状况^{[7]、[15]},因此,加强早期的全面的识症能力在疾病确诊中意义重大。

参考文献:

- [1]Madetko N, Marzec W, Kowalska A, et al. Anti-Ig1on5 Disease - The Current State of Knowledge and Further Perspectives[J]. Front Immunol. 2022 1;13
- [2]Yoshikura N, Kimura A, Shimohata T. Novel Autoantibody-Related Encephalitis: anti-mGluR1 encephalitis, anti-Ig1on5 disease, autoimmune GFAP astrocytopathy[J]. Brain Nerve. 2021 May;73(5):631-639.
- [3]关鸿志.病毒性脑炎的诊治[J].中华神经科杂志,2022,55(7):747-754.
- [4]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,2022,5(9):931-949
- [5]Heidbreder A, Philipp K. Anti-Ig1on5 Disease[J]. Curr Treat Options Neurol. 2018 20(8):29.
- [6]刁东卫,戚晓昆.抗 Ig1on5 抗体相关脑病[J].中华医学杂志,2018,98(11):878-880.

- [7]Fu Y, Zou X, Liu L. Epileptic Seizures and Right-Sided Hippocampal Swelling as Presenting Symptoms of Anti-Ig1on5 Disease: A Case Report and Systematic Review of the Literature[J]. *Front Neurol*. 2022 10;13
 - [8]Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-Ig1on5disease. *Neurology*[J].2017,88(18):1736–1743.
 - [9]Shimohata T, Kimura A. Clinical features of anti-Ig1on5 disease[J]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2021 61(12):825–832.
 - [10]Gaig C, Compta Y. Neurological profiles beyond the sleep disorder in patients with anti-Ig1on5 disease[J]. *Curr Opin Neurol*. 2019 32(3):493–499.
 - [11]Gaig C, Iranzo A, Santamaria J, et al. The Sleep Disorder in Anti-IgLON5 Disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 18(7):41.
 - [12]Muñoz-Lopetegi A, Graus F, Dalmau J, et al. Sleep disorders in autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*. 2020 19(12):1010–1022.
 - [13]张晨,贾冬梅.下肢轻瘫及感觉障碍起病的 Ig1on5 抗体相关脑病 1 例[J]. *中国临床案例成果数据库*,2022,04(1).
 - [14]Ni Y, Feng Y, Shen D, et al. Anti-Ig1on5 antibodies cause progressive behavioral and neuropathological changes in mice[J]. *Neuroinflammation*.2022 19(1):140.
 - [15]Gaig C, Ercilla G, Daura X, et al. HLA and microtubule-associated protein tau H1 haplotype associations in anti-Ig1on5 disease[J]. *Neurol Neuroimmunol*. 2019 6(6):e605.
 - [16]王小倩,韩菊萍,黄亚锦等.抗 Ig1on5 抗体相关脑病研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*,2021,47(11):681–685.
 - [17]Nissen MS, Blaabjerg M. Anti-Ig1on5 Disease: A Case With 11-Year Clinical Course and Review of the Literature[J]. *Front Neurol*. 2019 10:1056.
 - [18]Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Estivill Torrés G, et al. Response to immunotherapy in anti-Ig1on5 disease: A systematic review[J]. *Acta Neurol Scand*. 2020 141(4):263–270.
 - [19]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*,2018,51(9):666–682.
 - [20]Macher S,Milenkovic I, Zrzavy T, et al. Ocular Motor Abnormalities in Anti-Ig1on5 Disease[J]. *Front Immunol*. 2021 30;12
 - [21]任海涛,关鸿志,范思远,等. 抗 Ig1on5 抗体相关脑病三例分析[J]. *中华神经科杂志*,2018,51 (8): 592–597.
- 作者简介:**姚洪宇(1994—),女,汉族,黑龙江省大庆市,大学本科,佛山市三水区人民医院,住院医师。
- 基金项目:**珠海市人民医院临床科研提升计划项目(2023LCTS-23);珠海市社会发展领域科技计划项目(2420004000256)。