



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.018

· 病例报告 ·

表现为双侧胼胝体受累的抗 Amphiphysin 抗体阳性脑炎一例

何鑫 何丹 马建华

[关键词] 自身免疫性脑炎; 抗 Amphiphysin 抗体; 胼胝体

[中图分类号] R742.1;R747.9 [文献标识码] B

患者,男,39岁,维吾尔族,因“反复意识丧失伴头痛、四肢抽搐1个月”于2022年12月6日就诊于我科。患者于1个月前突发意识丧失、四肢僵直抽搐,具体持续时间不详,约1小时后患者苏醒,醒后不能回忆发作时的情况,醒后伴前额部及双侧颞侧胀痛、恶心呕吐,呕吐后疼痛不能缓解,同时伴左侧肢体无力,遂于当地医院就诊,完善头颅CT未见出血,按“脑梗死”予对症治疗后头部不适仍反复发作,20日前患者再次出现意识丧失,四肢抽搐,具体抽搐时间仍不详,伴恶心呕吐,再次就诊于当地医院,完善头颅CT未见出血,予输液治疗后症状较前缓解,但仍有行走不稳,期间患者逐渐出现四肢无力,翻身困难。1周前患者出现小便困难,故就诊于我院急诊科,以“头痛待查”收住我科。既往史、个人史、家族史均无特殊。入院后体格检查:T 38.8℃,P 94次/min,R 20次/min,BP 125/79 mmHg,营养中等,全身浅表淋巴结未触及肿大,心肺腹部体格检查均无明显异常。神经系统体格检查:神志清晰,精神欠佳,问话无应答,双侧额纹对称,眼睑无下垂,双侧瞳孔等大等圆,直径3mm,对光反射灵敏,双侧鼻唇沟对称,咽反射存在,伸舌居中,四肢肌肉形态正常,四肢肌张力正常,四肢肌力4级,四肢腱反射减弱、双侧 Babinski 征阳性、Chaddock 征可疑阳性,颈部略有抵抗,克氏征、布氏征均为阴性。辅助检查:入院后完善血常规、凝血功能、糖化血红蛋白测定、肾脏循环免疫组合、肝肾功能、乙肝5项(乙肝表面抗原及抗体、乙肝e抗原及抗体、乙肝核心抗体)、HIV+丙肝+梅毒、结核感染T淋巴细胞检测、血清病原学检测、血同型半胱氨酸、贫血3项(血清铁蛋白、维生素B12、叶酸)、肿瘤标志物等检查结果均未见明显异常。心电图结果:窦性心动过速。肺部CT检查结果:纵隔稍高密度淋巴结。浅表淋巴结超声及泌尿系统彩色超声检查结果均未见明显异常。头颅增强MRI检查结果:胼胝体肿胀,胼胝体及双侧扣带回信号异常,考虑脑炎较肿瘤性病变可能性大。2022年12月9日完善腰椎穿刺术送脑脊液常规+生化检查结果示潘氏试验阳性,WBC计数 $149 \times 10^6/L$ ($0 \sim 5 \times 10^6/L$,括号内为正常参考值范围,以下相同),蛋白定量1.36 g/L($0.20 \sim 0.40$ g/L), Cl^- 115.4 mmol/L($120.0 \sim 130.0$ mmol/L)。2022年12月9日复查头颅MRI检查结果:胼胝体肿胀,胼胝体及双侧扣带回信号异常(图1)。考虑诊断:颅内感染。予更昔洛韦每次250mg、每日

2次静脉注射抗病毒等对症治疗,期间患者症状无明显改善,2022年12月15日再次完善脑脊液常规+生化检查结果示潘氏试验阳性,WBC计数 $80 \times 10^6/L$, Cl^- 113.7 mmol/L,蛋白定量1.22 g/L。脑脊液一般细菌涂片、特殊细菌涂片、结核菌涂片、墨汁染色结果均为阴性。长程视频脑电图结果提示:全脑慢波活动,左侧中央颞区癫痫样放电。外送血清及脑脊液副肿瘤相关抗体,抗Hu、Yo、Ri抗体均为阴性,血清抗Amphiphysin抗体IgG阳性。最终诊断:抗Amphiphysin抗体相关自身免疫性脑炎(AE)。予甲泼尼龙每日500mg、连续静脉滴注3日冲击治疗,随后改为泼尼松每日60mg口服,之后每两周减量5mg直至停药。患者恢复尚可,进一步完善腹盆腔平扫CT检查结果未见明显异常,建议患者完善PET-CT以进一步除外肿瘤病变,患者因个人原因拒绝,嘱出院后密切随访,3个月后随访无复发。

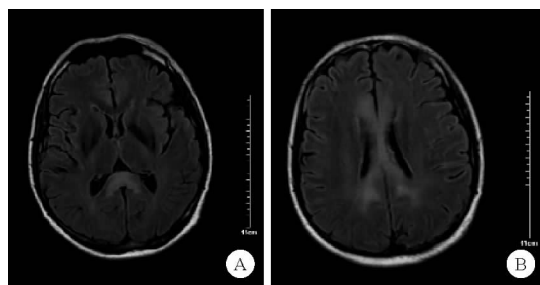


图1 2022年12月9日患者复查头颅MRI检查结果
(A:双侧胼胝体压部受累;B:双侧胼胝体体部受累;横断面)

讨论

AE是一组免疫介导的中枢神经系统炎症性疾病,AE患者可有多种临床表现,包括行为和精神症状、自主神经功能紊乱、运动失调和癫痫发作等^[1-3]。针对患者神经元自身抗原的免疫反应产生的不同抗体,可将其分为不同的亚群^[4],包括针对细胞表面抗原的抗体(CSAab)、针对突触抗原的抗体(SyAab)和针对神经元内抗原的抗体(INAab)3类^[5]。AE在脑炎患者中约占10%~20%,年平均发病率约为0.8/10万人^[6]。AE应从患者的临床表现、影像学检查、脑脊液结果等多方面综合判断。AE多累及边缘系统,在MRI成像上多表现为边缘系统T2或液体衰减反转恢复序列(FLAIR)异常信号。而双侧胼胝体受累的AE患者在临床上少见,胼胝体位于大脑半球纵裂的底部,是最大的联合纤维,纤维进入两侧半球后散开,投向各个脑回,连接两侧大脑半球。因其解剖结构的生理特点,累及胼胝体的病变

比较少见。本例患者为中青年男性,急性起病,存在癫痫发作、精神行为异常(主要表现为缄默不语,对话无应答)等表现,MRI 检查结果提示双侧胼胝体肿胀受累,脑电图检查提示全脑慢波活动,左侧中央颞区癫痫样放电,副肿瘤抗体检测结果示血清抗 Amphiphysin 抗体 IgG 阳性。因此,参照 2022 年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[7],该患者最终被诊断为抗 Amphiphysin 抗体相关 AE。

AE 抗原种类多样,最常见的为抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(抗 NMDAR)脑炎^[8]。抗 Amphiphysin 抗体阳性自身免疫性脑炎在临床中较为少见,突触囊泡蛋白 Amphiphysin 最早于 1992 年由 Lichte 等^[9]发现。这种蛋白负责在 GABA 从轴突末端流出后,对囊膜进行内吞作用^[10]。Amphiphysin 功能障碍会导致其对突触囊泡的内吞作用减弱,进而降低 GABA 能的突触前抑制作用,可能导致认知功能损害及癫痫^[11-12]。既往研究发现抗 Amphiphysin 抗体阳性患者在脑干、脊髓和背根神经节有 CD8⁺T 淋巴细胞浸润,提示体液免疫及细胞免疫可能在该疾病中存在共同作用^[13]。孤立的抗 Amphiphysin 抗体阳性患者常表现为僵人综合征,近年来也发现以边缘性脑炎、脊髓疾病、周围神经病等形式起病的病例^[14]。陈越等^[15]的报道分析了 12 例抗 Amphiphysin 抗体阳性的副肿瘤神经综合征(PNS)患者,其中 6 例患者以肢体无力、步态不稳等运动障碍症状起病。随着更多的神经抗体被发现,既往许多被归类为神经退行性疾病相关的运动障碍被重新归类为自身免疫介导的运动障碍^[16]。本例患者在病程中出现肢体无力、行走不稳等症状,推测可能属于抗 Amphiphysin 抗体介导的自身免疫性疾病导致。

抗 Amphiphysin 抗体属于 PNS 特征性抗体。PNS 是一种免疫介导的、在肿瘤未发生浸润及转移情况下通过间接影响导致的神经系统疾病,大多数患者出现神经系统症状的时间早于癌症诊断^[17]。早期的研究认为抗 Amphiphysin 抗体阳性常见于患有乳腺癌的女性^[18],之后的研究提示抗 Amphiphysin 抗体与结肠腺癌、霍奇金病和小细胞肺癌也有关^[19-20]。也有研究提示 Amphiphysin 抗体阳性患者可能合并有其他自身免疫性抗体,这通常高度提示合并癌症可能^[21]。因此对于抗 Amphiphysin 抗体阳性患者应进行全面的肿瘤筛查。但也有部分抗 Amphiphysin 抗体阳性患者经过较长时间的随访仍未见肿瘤^[22]。本例患者在检测出抗 Amphiphysin 抗体阳性后进一步进行了肿瘤相关筛查,但未发现异常,建议患者完善 PET-CT,患者因个人原因未进一步行 PET-CT 检查。

早期进行免疫治疗可改善 AE 患者预后^[23]。目前针对 AE 的一线治疗方案包括:静脉注射糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)、血浆置换,其中静脉注射糖皮质激素作为首选一线治疗方案^[7]。本例患者应用抗病毒治疗及激素冲击治疗后预后良好。

综上所述,抗 Amphiphysin 抗体相关的 AE 临床表现多样,且常常合并肿瘤,当考虑患者为 AE 时应进行详细的筛查,避免漏诊误诊。免疫治疗通常可以取得满意的疗效,但应注意后续随访。

参 考 文 献

[1] Graus F, Titulaer M J, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of

- autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4):391-404.
- [2] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6):575-586.
- [3] 刘佳,叶静,薛青,等. 接触蛋白相关蛋白-2 抗体相关脑炎 4 例临床分析[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(7):667-669, 675.
- [4] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(8):1114-1128.
- [5] Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(1):41-49.
- [6] Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1):166-177.
- [7] 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(9):931-949.
- [8] Ren H, Fan S, Zhao Y, et al. The changing spectrum of antibody-mediated encephalitis in China[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 361:577753.
- [9] Lichte B, Veh RW, Meyer HE, et al. Amphiphysin, a novel protein associated with synaptic vesicles[J]. *EMBO J*, 1992, 11(7):2521-2530.
- [10] Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(8):840-848.
- [11] Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition[J]. *Brain*, 2010, 133(11):3166-3180.
- [12] Zhang X, Zou L, Meng L, et al. Amphiphysin I cleavage by asparaginase endopeptidase leads to tau hyperphosphorylation and synaptic dysfunction[J]. *eLife*, 2021, 10:e65301.
- [13] Holmøy T, Skorstad G, Røste LS, et al. Stiff person syndrome associated with lower motor neuron disease and infiltration of cytotoxic T cells in the spinal cord[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(8):708-712.
- [14] Moon J, Lee ST, Shin JW, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: clinical manifestations and outcome after immunotherapy[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274(1-2):209-214.
- [15] 陈越,郭媛媛,魏强,等. 12 例抗 amphiphysin 抗体阳性的副肿瘤神经综合征患者临床分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(3):190-194.
- [16] Lim TT. Paraneoplastic autoimmune movement disorders[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 44:106-109.
- [17] Tebo AE, Haven TR, Jackson BR. Autoantibody diversity in paraneoplastic syndromes and related disorders: The need for a more guided screening approach[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459:162-169.
- [18] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(1):96-107.
- [19] 王建国,王琨,郑伟红. 甲状腺乳头状癌预后因素的研究进展[J]. *癌症进展*, 2021, 19(14):1421-1423, 1484.
- [20] Folli F, Solimena M, Cofelli R, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(8):546-551.
- [21] 成斯琪,赵岩,段雅鑫,等. 抗 amphiphysin 抗体、抗 Hu 抗体双阳性副肿瘤神经综合征(附 1 例报告及文献复习)[J]. *中国临床神经科学*, 2021, 29(2):199-203.
- [22] 乔雷,关鸿志,任海涛,等. 抗 amphiphysin 抗体相关副肿瘤神经综合征临床研究[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(10):769-774.
- [23] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2):157-165.

(收稿日期:2023-02-16)

(本文编辑:高婷)