

· 病例报告 ·

以僵人综合征和癫痫为表现的抗GAD65抗体脑炎误诊为
转换障碍 1例

梁文文 林莎 王炎炎 孙文哲 朱舟 方永康

430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

通信作者: 方永康, Email: fangyongkang1213@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.10.013

【关键词】 谷氨酸脱羧酶65; 僵人综合征; 癫痫; 转换障碍; 自身免疫性脑炎

基金项目: 国家自然科学基金(82001272)

A case of anti-GAD65 antibody encephalitis presenting with stiff-person syndrome and epilepsy misdiagnosed as conversion disorder Liang Wenwen, Lin Sha, Wang Yanyan, Sun Wenzhe, Zhu Zhou, Fang Yongkang

Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Fang Yongkang, Email: fangyongkang1213@163.com

【Key words】 Glutamic acid decarboxylase 65; Stiff-person syndrome; Epilepsy; Conversion disorder; Autoimmune encephalitis

【Key words】 Glutamic acid decarboxylase 65; Stiff-person syndrome; Epilepsy; Conversion disorder; Autoimmune encephalitis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82001272)

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是由于机体免疫系统对正常的脑组织产生抗原抗体反应而导致的疾病^[1]。谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)是中枢神经系统抑制性神经递质GABA的合成限速酶^[2], GAD65主要表达在GABA能神经元突触表面, 抗GAD65抗体相关的神经系统疾病可导致脑部GABA水平下降, 进而可能出现一系列临床表现, 包括僵人综合征(stiff-person syndrome, SPS)、癫痫、小脑共济失调、认知障碍、精神行为异常等^[3]。SPS是该病最常见的综合征, 临床主要表现为波动性的肌肉强直及痛性痉挛, 症状可因突然的触碰、噪音或情绪低落而诱发^[4]。尽管目前我国已有关于抗GAD65抗体脑炎的相关临床总结性报告, 但在实际临床应用中存在一定的局限性。在一项纳入43例SPS患者的研究中, 有44%的患者伴随场所恐惧症和其他特定情境恐惧症^[5]。上诉精神疾病的临床表现和发作性的运动表现易造成“心因性障碍”的误诊^[6]; 且SPS发病率低, 早期临床症状不典型, 易导致漏诊。本文报道1例表现为SPS和癫痫发作, 而被误诊为转换障碍的抗GAD65抗体AE, 并结合文献以提高临床医生对该

疾病的认识。本研究已获得华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会审批(审查批号: TJ-IRB20220438), 并征得患者的知情同意。

临床资料 患者, 女性, 27岁, 因“发作性躯干僵硬, 向上拱起3年余”于2021年9月28日入院。患者于2018年无明显诱因出现发作性身体躯干僵硬, 向上拱起, 烦躁, 坐立不安, 伴胸闷、憋气、呼吸困难, 出汗, 脸色发白, 意识清楚, 偶有站立不稳, 持续时间约20 min, 症状自行消失后有乏力, 可自行回忆全过程, 无四肢抽搐、双眼凝视、牙关紧闭、舌咬伤及大小便障碍等, 自诉紧张或人多的场合易发作, 频发几次后就诊外院, 考虑“癫痫”, 给予丙戊酸镁缓释片、左乙拉西坦、加巴喷丁等治疗, 发作频率稍降低, 平均1年发作10次, 能坚持上班。2020年服药期间我院查视频脑电图正常。2021年初患者因父亲车祸意外去世情绪低落, 同期自行停丙戊酸镁缓释片, 上述发作频率增加, 导致不能坚持工作而辞职。患者2021年4、6月夜间睡眠时出现两次发作性肢体抽搐、牙关紧闭、呼之不应, 无二便失禁和舌咬伤, 持续约5 min好转。患者2021年9月先后于我院门诊及外院精神科就诊, 诊断为“转

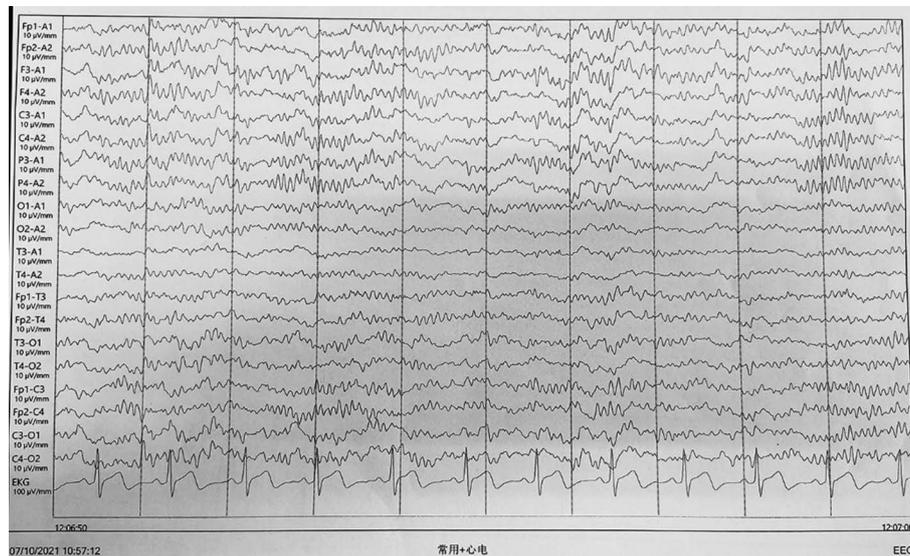
换障碍”，暂停抗癫痫治疗，先后给予黛力新、丙戊酸镁及唑硫平等情绪稳定剂治疗，患者自觉症状明显加重，频繁出现躯干发作性痉挛、僵硬，以致无法起床，但期间无意识丧失。入院后观察患者发作时表现为双目紧闭，表情痛苦，大喊大叫，反复躯干僵硬，腰背部拱起，神志清楚，无四肢抽搐，见图1（见本期封三）。患者1 d发作数次，医生查房时易发作，考虑精神性发作。自起病以来，患者脾气易急躁，易生气、焦虑，性格改变，睡眠饮食差，二便正常，体力、体重未明显下降；既往无特殊病史。查体示生命体征平稳，心肺腹检查无异常。骨科查体示腰椎前凸畸形。神经系统查体示意识清楚，颅神经检查阴性；四肢肌力5级，肌张力正常；共济运动正常，双侧病理征和脑膜刺激征均为阴性；双侧深浅感觉均无异常；双侧深、浅反射正常存在。精神状况检查方面，患者神智清，焦虑貌，情绪低落；定向准，接触、交谈主动合作；否认错觉、幻觉等精神症状。实验室检查中，血常规、肝肾功能、电解质、血脂血糖、凝血功能、D-二聚体等检查均未见明显异常，血清抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体IgG为1:10，抗GAD65抗体IgG为1:1000。视频脑电图监测未见明显异常，见图2。患者因腰椎前凸且体型为超力型无法配合腰椎穿刺术，未能对脑脊液抗体进行检验。影像学检查方面，2020年12月2日我院MRI平扫检查示双侧海马T2flair信号稍增高，见图3。2021年9月头部MRI平扫及增强检查未见异常；肝、门静脉、胆、脾、胰，甲状腺及淋巴结，子宫、卵巢，心脏+心功能+室壁运动分析+组织多普勒均未见明显异常。神经心理评估方面，焦虑自评量表及抑郁自评量表分别为80、75分，汉密尔顿焦虑量表及汉密尔顿抑郁量表评分分别为25、27分，提示重度焦虑及重度抑郁；MMSE评分为30分，MoCA评分为30分，提示认知功能正常。该患者入院初步诊断考虑癫痫共病转换障碍，予以抗癫痫及抗焦虑抑郁药物（托吡酯、舍曲林、左乙拉西坦、富马酸唑硫平）等治疗，疗效不佳，仍频繁发作。使用氯硝西洋片后，患者诉发作表现戏剧性消失。结合患者特征性的临床表现及对苯二氮草类药物有较好的反应，考虑SPS可能，同时检测血清抗GAD65抗体，明确诊断为“抗GAD65抗体相关的AE”。予以大剂量甲强龙，苯二氮草及肌松药等治疗，停用富马酸唑硫平片、左乙拉西坦，患者症状明显改善。患者于2021年10月出院，出院后的1、3、6个月至我院门诊复诊并进行随访，随访期间予以

小剂量甲泼尼龙、氯硝西洋片、盐酸替扎尼定片、托吡酯片、盐酸舍曲林治疗。其中患者自诉仅2021年12月曾发作过1次全身无力、僵硬，当时复查血清抗GAD65抗体为1:320，见图4（见本期封三），较前降低。其余时间恢复良好，无类似发作。目前情绪好转，已经能够正常工作。

讨论 抗GAD65抗体AE是一种由抗GAD抗体65介导的AE。目前有关抗GAD65抗体本身的致病作用尚无定论，有研究认为该抗体AE的主要致病机制是细胞毒性的T淋巴细胞介导的不可逆的GABA能神经元的损伤或凋亡^[2]。抗GAD65抗体AE在女性中多见，多在成年后起病。该病的临床表现复杂多样，除了非特异性症状如发热、头痛外，还有多种综合征和临床症状，如SPS、癫痫、小脑性共济失调等^[7]。

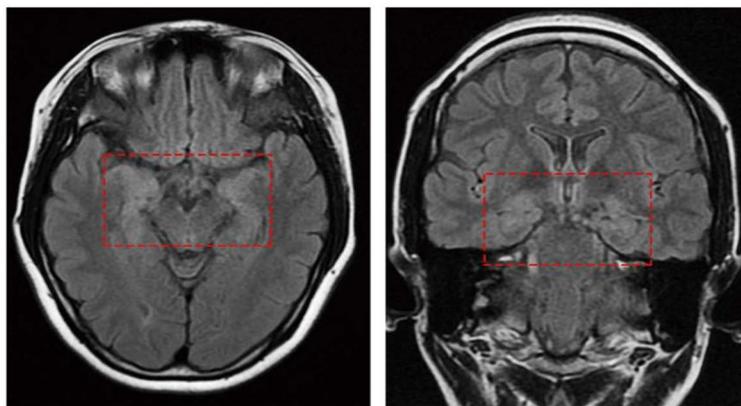
SPS是抗GAD抗体AE最常见的综合征，由Moersch和Woltman^[8]命名。其年发病率较低，约为1/100万^[9]；多发于20~50岁，女性发病率为男性的2~3倍^[10]。1988年，Solimena等^[11]首次报道了SPS与抗GAD抗体之间的关联。GAD酶具有合成抑制性神经递质GABA的作用。Howard^[12]此前报道，地西洋能显著降低SPS中肌肉的僵硬程度，支持GABA相关抑制途径的参与这一理论。相关研究证明，SPS患者血清和脑脊液中的抗GAD IgG抗体抑制GAD酶活性，影响大鼠小脑粗提物中GABA的体外合成；而没有抗GAD抗体患者的血清和脑脊液中的IgG没有这种作用^[13]。后续有研究表明，60%~80%的经典SPS患者可检测到抗GAD65抗体滴度增高^[1]。至今发现的和SPS相关的自身抗体如抗amphiphysin抗体、抗gephyrin抗体及抗甘氨酸受体(glycine receptor, GlyR)抗体均为参与抑制性突触传递的突触蛋白，这些抗体可能通过药理学作用阻断其靶自身抗原，而非通过改变GABA能神经元结构介导作用^[13-14]。

经典型SPS临床表现的主要特征是躯干中轴部的肌肉进行性波动性僵硬和阵发性痉挛，疾病的早期可仅表现为发作性肌痛，查体可见腰背部肌肉肥大以及脊柱前凸的特征性姿势形态异常；疾病进展至中期会逐渐出现僵硬、疼痛、僵直姿势及全身不适等症状。肌肉僵硬通常从躯干中轴肌肉开始，到近端最后累及远端肌肉；突然出现的噪音、触碰刺激、情绪压力可诱发痉挛，可表现为独特的跌倒方式，如木头样、雕像样跌倒^[15]；患者生活质量严重下降，可出现抑郁、焦虑、酒精滥用等表现。目



注:结果未见明显异常

图2 2021年10月患者视频脑电图图像



注:双侧海马T2flair信号稍增高

图3 2020年12月2日患者磁共振平扫检查结果

前,SPS的临床治疗主要包括苯二氮草类、巴氯芬等GABA调节药物,静脉注射免疫球蛋白,血浆交换或其他免疫调节药物,如利妥昔单抗等^[16]。此外,也有报道表明小剂量的纳曲酮也可减轻SPS症状^[17]。

该例患者主要有两种发作表现,具体如下:(1)发作最主要的特征是中轴肌肉痉挛,躯干僵硬;呈反复发作性腰背部向上拱起,双目紧闭,表情痛苦,大喊大叫,神志清楚,无四肢抽搐;使用氯硝西泮片后,患者病情发作戏剧性消失,表明氯硝西泮片对该患者有效果。依据较为常用的Dalakas^[9]诊断标准考虑为SPS的表现。(2)于2021年4、6月两次夜间发作性的肢体抽搐、意识障碍、呼之不应,无小便失禁和舌咬伤,持续约5 min好转,考虑癫痫发作。根据以上特征性的临床表现和血清学抗GAD抗体

检测,最终诊断为抗GAD65抗体AE。通过免疫治疗、苯二氮草类及肌肉松弛剂等治疗,临床效果显著,患者发作性肌肉痉挛、抑郁焦虑情绪和生活质量均得到了改善。

转换障碍又名分离障碍,是一种心理冲突转换为躯体症状的精神疾病,常见躯体症状有心因性假性癫痫发作、肌张力障碍、感觉障碍、失明、瘫痪、失声症、吞咽困难、尿失禁、共济失调、震颤、步态障碍等^[18]。SPS和转换障碍均可表现为活动受损、痉挛和随时间变化的肢体僵硬。由于该患者早期症状不典型,主诉有明显的症状而查体无客观体征,且发作与情绪改变及精神因素相关,自2021年初其父亲因意外去世后患者受到情绪压力刺激,发作频繁,与“心因性”发作的表现也存在一定的相似度。

因此,被误诊为“转换障碍”,但服用抗焦虑抑郁等精神类药物无效。

综上所述,对于反复发作的,由情绪及外界因素诱发的波动性肌肉僵直及痉挛,表现类似心因性发作的患者要考虑SPS的可能,应注意进一步完善血清学及脑脊液相关抗体检测,排查是否存在抗GAD65抗体介导的AE,早期使用免疫治疗、苯二氮草类和肌肉松弛药等治疗,以免误诊为其他疾病,延误病情。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为梁文文,数据收集及文献查询为梁文文、林莎、王炎炎、孙文哲,获得资助、文章设计及修订为朱舟、方永康

参 考 文 献

- [1] 王小鹏,韩曙光,唐海,等.抗GAD65抗体脑炎的临床特点[J].国际感染病学(电子版),2019,8(4):128-129.
Wang XP, Han SG, Tang H, et al. Clinical characteristics of anti-GAD65 antibody encephalitis[J]. International Infectious Diseases (Electronic Edition), 2019, 8(4): 128-129.
- [2] 闫露露,黄晓雪,唐荔,等.抗谷氨酸脱羧酶抗体相关脑炎的研究进展[J].中华神经科杂志,2021,54(4):409-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200724-00573.
Yan LL, Huang XX, Tang Y, et al. Research progress of anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated encephalitis[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(4): 409-417.
- [3] Prud'homme GJ, Glinka Y, Wang QH, et al. Immunological GABAergic interactions and therapeutic applications in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(11): 1048-1056. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.011.
- [4] Dalakas MC. Stiff-person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders: GABAergic neuronal excitability, immunopathogenesis and update on antibody therapies[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(3): 832-847. DOI: 10.1007/s13311-022-01188-w.
- [5] Tinsley JA, Barth EM, Black JL, et al. Psychiatric consultations in stiff-man syndrome[J]. J Clin Psychiatry, 1997, 58(10): 444-449. DOI: 10.4088/jcp.v58n1007.
- [6] Henningsen P, Meinck HM. Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(4): 462-465. DOI: 10.1136/jnnp.74.4.462.
- [7] Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3701. DOI: 10.3390/ijms21103701.
- [8] Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases[J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1956, 31(15): 421-427.
- [9] Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions[J]. Curr Treat Options Neurol, 2009, 11(2): 102-110. DOI: 10.1007/s11940-009-0013-9.
- [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. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309201.
- [11] Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 1988, 318(16): 1012-1020. DOI: 10.1056/NEJM198804213181602.
- [12] Howard FM Jr. A new and effective drug in the treatment of the stiff-man syndrome: preliminary report[J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1963, 38: 203-212.
- [13] Levy LM, Dalakas MC, Floeter MK. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid[J]. Ann Intern Med, 1999, 131(7): 522-530. DOI: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00008.
- [14] Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, et al. Stiff person syndrome[J]. Pract Neurol, 2011, 11(5): 272-282. DOI: 10.1136/practneurol-2011-000071.
- [15] Blum P, Jankovic J. Stiff-person syndrome: an autoimmune disease[J]. Mov Disord, 1991, 6(1): 12-20. DOI: 10.1002/mds.870060104.
- [16] Sanchez K, Ullah A, Waler AR, et al. Improving ambulation and minimizing disability with therapeutic plasma exchange in a stiff-person syndrome patient with recurrent falls[J]. Cureus, 2019, 11(11): e6209. DOI: 10.7759/cureus.6209.
- [17] Zappaterra M, Shouse E, Levine RL. Low-dose naltrexone reduces symptoms in stiff-person syndrome[J]. Med Hypotheses, 2020, 137: 109546. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109546.
- [18] 钟沿风,尹洪影,肖狄.1例误诊为转换型障碍的精神运动性癫痫发作的病例分析[J].世界临床医学,2015,9(10):288-288.
(收稿日期:2022-03-05)
(本文编辑:赵金鑫)