

· 病例报告 ·

抗CASPR2抗体阳性的青少年莫旺综合征1例

邓亚洁 谢正 史晓红 李恒芬

450000 郑州, 河南省人民医院心理医学科(邓亚洁、谢正、史晓红); 450000 郑州大学

第一附属医院精神医学科(李恒芬)

通信作者: 史晓红, Email: sunfromeast@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.01.012

【关键词】 青少年; 莫旺综合征; CASPR2; 会诊联络精神医学

One case of CASPR2 antibody-positive Morvan syndrome in adolescent Deng Yajie, Xie Zheng, Shi Xiaohong, Li Hengfen

Department of Psychiatric Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China(Deng YJ, Xie Z, Shi XH); Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China(Li HF)

Corresponding author: Shi Xiaohong, Email: sunfromeast@sina.com

【Key words】 Adolescent; Morvan syndrome; CASPR2; Consultation-liaison psychiatry

莫旺综合征(morvan syndrome, MoS)是一种较为罕见的自身免疫性疾病,由法国内科医生Morvan于1890年首次报道^[1]。该病的特征为周围神经过度兴奋、自主神经功能障碍和脑功能障碍^[2]。研究发现,MoS患者血清中可检查出对 α -树眼镜蛇毒素(α -dendrotoxin, α -DTX)敏感的抗电压门控钾离子通道(voltage-gated potassium channel, VGKC)复合物相关抗体,其中以接触蛋白相关蛋白-2(contactin associated protein-like 2, CASPR2)抗体最为常见^[3-4]。MoS好发于老年男性,儿童青少年少见,且临床对该病认识不足,易被误诊^[5]。现将河南省人民医院心理医学科联络会诊参与诊疗的1例抗CASPR2抗体阳性的青少年MoS患者进行报道。本研究已获得河南省人民医院伦理委员会审批,患者及家属已签署知情同意书。

临床资料 患者男,13岁,以“躯体疼痛20余天,皮疹10d,加重3d”入院。患者20余天前先后两次受凉,出现低热,伴双侧小腿疼痛,于当地诊所按感冒给予对症处理,后体温正常,但疼痛进一步加剧,为全身游走性疼痛,以双下肢和双手指关节为主,伴大汗、失眠;患者13d前、11d前因上述症状分别就诊于当地县医院和市医院,入院后完善血常规、生化指标、心电图、腰椎及胸部CT等检查,均无异常,仅给予对症处理;于10d前全身出现针尖

样密集性皮疹,压之褪色,伴瘙痒,无发热症状,未予特殊处理;3d前全身疼痛明显,伴左下肢跛行,再次至当地县医院就诊,血常规示中性粒细胞占比0.760,淋巴细胞占比0.183;尿常规示尿潜血(+),尿蛋白(+),红细胞39个/ μ l;心肌酶谱示肌酸激酶487.9 IU/L,肌酸激酶同工酶31 IU/L;抗“O”312.9 IU/mL;B27阴性。考虑“类风湿关节炎”,给予“甲泼尼龙”抗炎、“阿洛西林钠”抗感染及对症处理2d,疗效差,遂至我院就诊,以“类风湿关节炎?”为诊断收住儿科。患者自发病以来,神志清,精神差,饮食一般,失眠,大小便正常,体重较前减轻3kg。既往史:平素体健。个人史:早产,生长发育史无特殊。留守史:4个月前开始与祖父母一起生活,平素父母过分娇惯孩子。家族史:父母“高血压病”,一哥体健,余无特殊。体格检查:生命体征平稳。皮肤黏膜:全身可见密集针尖样皮疹,突出皮肤表面,压之褪色。咽部黏膜充血,扁桃体无肿大。脊柱四肢:双下肢、双手关节疼痛,疼痛部位不固定。余查体无特殊。初步诊断:(1)类风湿性关节炎?(2)荨麻疹?(3)血液系统疾病待排-白血病?

诊疗经过: 1. 儿科诊治经过。入院后完善外周血常规、血生化、风湿三项、自身抗体谱、免疫全套、结核、淋巴细胞十二项、红细胞沉降率、降钙素原定量等检验及骨髓穿刺检查,血常规示白细胞计

数稍偏高($15.79 \times 10^9/L$), 免疫全套示免疫球蛋白A (5.33 g/L)、E(206.6 IU/ml)稍偏高, 淋巴细胞免疫分析示B细胞稍增多(绝对数目为 $1708/\mu l$), 余检验未见明显异常; 骨髓穿刺结果未见明显异常。结果不支持“类风湿关节炎”和“血液系统疾病”, 考虑到躯体疼痛持续时间短、位置多变、乏力、睡眠差不符合常见儿童疾病表现, 结合患者留守史和平素娇惯史, 考虑心理疾病可能性大, 请心理医学科干预(期间即出现心率快、血压高, 给予对症处理, 未给予过多关注)。

2. 心理医学科诊治经过(入院第6天)。详细询问病史, 发现患者存在转学、留守史。于2022年9月转学后出现情绪低落, 且父母不在身边, 患者自感孤独, 伴睡眠差; 20余天前受凉后出现全身疼痛, 间断出现, 早晚明显, 且与心情有关, 失眠加重。心理测评结果方面, HAMD评分为48分, 提示存在严重抑郁症状; HAMA评分为28分, 提示有焦虑症状; 匹兹堡睡眠质量指数量表评分为13分, 提示睡眠质量差。初步诊断: (1) 通常起病于童年或青少年期的情绪和行为障碍; (2) 适应障碍; (3) 失眠; (4) 荨麻疹。药物治疗方面, 给予“舍曲林、解郁丸、舒眠胶囊、阿普唑仑”等改善情绪及睡眠问题, 同时辅以生物反馈及心理治疗。入院第8天, 患者情绪好转, 疼痛减轻, 仍失眠, 睡着后偶有胡言乱语, 乏力, 多汗, 同时出现排小便困难, 持续性心率加快、血压升高, 双下肢仍感疼痛, 同时观察到患者双下肢肌肉不自主震颤。进一步神经系统查体, 示右下肢肌力4级, 左下肢肌力4+级, 双上肢肌力5级, 余无特殊。给予完善四肢肌电图、脑电图、头颅MRI等检查, 同时请高血压科、泌尿外科会诊, 建议给予对症处理, 进一步完善相关检查。入院第10天, 四肢肌电图结果显示双下肢胫后神经传导可见M波后发放电位, 双腓肠肌可见束颤、多联电位、肌颤搐电位; 普通脑电图示青少年正常界限性脑电图; 头颅MRI未见明显异常。进一步完善胸腺CT、血自身免疫性脑炎相关抗体、副肿瘤相关抗体检测。入院第12天, 血自身免疫性脑炎检测结果示CASPR2抗体强阳性, 胸腺CT未见明显异常, 转至神经内科治疗。

3. 神经内科诊疗经过。完善多导睡眠脑电图, 提示睡眠效率低, 睡眠结构紊乱, 快速眼动睡眠期可见睡眠行为异常(呓语、肢体复杂动作)。入院第14天, 开始给予丙种球蛋白冲击治疗5 d, 效果差, 肢体疼痛未见明显好转, 仍失眠, 间断性伴视幻觉; 后又给予激素冲击治疗, 症状好转出院。

4. 出院随访。出院后1个月, 患者肢体疼痛基本消失, 失眠好转, 纳差、乏力, 继续口服激素。出院2个月后随访, 停激素, 仍存在纳差、乏力症状, 其他症状好转。

讨论 本病例中, 患者以上呼吸道感染为前驱表现, 其后主要表现为受累肌肉无规律地收缩、痛性痉挛、乏力、多汗、心率快、血压高、皮疹、失眠等症状, 符合MoS的典型临床表现^[2], 结合影像学、电生理及其他辅助检查, 尤其是血清抗CASPR2抗体阳性, 故诊断为CASPR2抗体阳性的MoS^[6-7]。

MoS患者表现出周围神经兴奋和神经性肌强直, 主要是由于机体产生了抗CASPR2抗体。CASPR2是轴突蛋白IV超家族中的一个成员, 是一种分布在中枢及周围神经系统髓鞘轴突郎飞结近结旁区的细胞黏附因子, 通过影响 K^+ 通道, 从而保持轴突的稳定性^[6]。当机体抗CASPR2抗体阳性时, 可使 K^+ 外流受阻, 阻止复极, 致使动作电位出现自发的重复放电^[8-10], 进而导致周围神经过度兴奋、神经性肌强直的发生(肌肉颤搐、痉挛、强直和放松延迟等)^[11]。当抗CASPR2抗体作用于感觉神经元时, 可引起外周神经超敏反应, 引起肢体疼痛, 四肢肌电图可有阳性发现。本病例中, 患者肌电图显示双下肢胫后神经传导可见M波后发放电位, 双腓肠肌可见束颤、多联电位、肌颤搐电位, 支持上述观点。不论在儿科诊治还是在心理科, 最初的诊治过程中都对患者的疼痛症状有一定忽视。患者疼痛在儿科考虑类风湿、血液系统相关疾病, 实验室客观证据不支持后考虑与情绪问题相关; 而在心理科的最初诊治中, 则过多地关注了患者的情绪问题, 考虑疼痛是发生在情绪问题背景下, 对患者体征把握不足。

MoS可累及大脑引起脑功能障碍, 主要表现为失眠、幻觉等, 这与CASPR2在中枢神经系统的分布有关。该蛋白主要分布于海马、小脑、蓝斑、中缝核及丘脑^[12], 而蓝斑、中缝核及丘脑是参与睡眠-觉醒的重要神经核团。当抗CASPR2抗体作用于上述核团时引起睡眠-觉醒系统神经功能紊乱, 可引起失眠。本病例中, 患者表现出严重失眠及睡眠中呓语、乱动现象, 多导睡眠脑电提示睡眠结构紊乱, REM期睡眠异常, 这也是患者服用苯二氮草类药物效差的原因。

除此之外, 自主神经功能障碍也是MoS的典型表现之一。该患者在疾病初期便表现为心动过速、血压升高、多汗(夜间居多)症状, 但初期儿科医师

对这些症状的关注度不够,只给予对症处理;而在心理科,最初考虑是情绪问题-焦虑的躯体化表现,但随着抗焦虑治疗,上述症状无明显改善且出现明显的排尿困难,这在焦虑中极少见,且焦虑患者躯体化症状多于白天出现,尤其是下午,与患者的情绪有很大关系,重要的是这些症状很快能被抗焦虑药纠正,这也是两种疾病的重要鉴别点。

MoS的治疗分为对症治疗和病因治疗,其中病因治疗包括抗肿瘤治疗和免疫调节治疗。有报道表明,CASPR2抗体相关疾病患者肿瘤发病率约为40%,胸腺瘤最常见^[3,13]。但本例患者未发现肿瘤。《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[6]推荐一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)和血浆置换。本病例中,考虑到患者年龄及激素可能产生的不良反应,最先采用IVIg治疗,但症状改善不明显;后又给予激素冲击治疗,症状好转。相关文献报道,非肿瘤相关自身免疫性脑炎激素联合IVIg治疗可能效果更显著^[14],但目前的研究多以短时间观察为主,尚缺乏长期随访,今后还需更多地研究探讨治疗的安全性和有效性。提示临床工作者,尤其是综合医院精神心理科医师,如果患者出现持续性疼痛和自主神经功能障碍,同时伴情绪及睡眠问题,不应单纯地考虑心理疾病,要考虑MoS的可能,及早进行相关检查,明确诊断。

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 资料收集为邓亚洁、谢正,论文撰写为邓亚洁,论文修订为史晓红、李恒芬

参 考 文 献

- [1] Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, et al. Morvan syndrome: a case report and review of the literature[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2012, 13(4): 214-227. DOI: 10.1097/CND.0b013e31822b1977.
- [2] Swayang PS, Nalini A, Preethish-Kumar V, et al. CASPR2-related morvan syndrome: autonomic, polysomnographic, and neuropsychological observations[J]. Neurol Clin Pract, 2021, 11(3): e267-e276. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000978.
- [3] Vale TC, Pedrosa JL, Dutra LA, et al. Morvan syndrome as a paraneoplastic disorder of thymoma with anti-CASPR2 antibodies[J]. Lancet, 2017, 389(10076): 1367-1368. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31459-3.
- [4] Kamaleshwaran KK, Senthilkumar E, Ramkumar E, et al. encephalitis associated with thymoma and antivoltage gated potassium channel (Leucine Rich, Glioma Inactivated 1) antibody detected using F18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography[J]. Indian J Nucl Med, 2022, 37(2): 166-168. DOI: 10.4103/ijnm.ijnm_155_21.
- [5] Syrbe S, Stettner GM, Bally J, et al. CASPR2 autoimmunity in children expanding to mild encephalopathy with hypertension[J]. Neurology, 2020, 94(22): e2290-e2301. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009523.
- [6] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118. Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2022 edition) [J]. Chin J Neurol, 2022, 55(9): 931-949.
- [7] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases[J]. Ann Neurol, 2012, 72(2): 241-255. DOI: 10.1002/ana.23577.
- [8] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system[J]. Physiol Rev, 2017, 97(2): 839-887. DOI: 10.1152/physrev.00010.2016.
- [9] van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease[J]. Neurology, 2016, 87(5): 521-528. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002917.
- [10] Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, et al. Characterization of a subtype of autoimmune encephalitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies in the cerebrospinal fluid, prominent limbic symptoms, and seizures[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(9): 1115-1124. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1585.
- [11] Wu Y, Shi J, Gao J, et al. Peripheral nerve hyperexcitability syndrome: a clinical, electrophysiological, and immunological study[J]. Muscle Nerve, 2021, 63(5): 697-702. DOI: 10.1002/mus.27188.
- [12] Saint-Martin M, Joubert B, Pellier-Monnin V, et al. Contactin-associated protein-like 2, a protein of the neurexin family involved in several human diseases[J]. Eur J Neurosci, 2018, 48(3): 1906-1923. DOI: 10.1111/ejn.14081.
- [13] Masrori P, Vaesen Bentein H, Raskin J, et al. Caspr2 autoantibody-associated Morvan syndrome predating thymoma relapse by 30 months[J]. Lung Cancer, 2021, 153: 117-119. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.01.012.
- [14] 张晓玲, 谢国民, 赵翠.非肿瘤相关自身免疫性脑炎的治疗时机和联合用药的临床研究[J].现代实用医学, 2022, 34(3): 325-326, 367. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2022.03.019. Zhang XL, Xie GM, Zhao C. Clinical studies of treatment timing and combination of drugs for non-tumor-associated autoimmune encephalitis[J]. Modern Practical Medicine, 2022, 34(3): 325-326, 367.

(收稿日期: 2023-08-29)

(本文编辑: 郑圣洁)