

· 病例报告 ·

抗LGI1抗体相关自身免疫性脑炎2例并文献复习

彭阳阳 贾肖扬 李谦 张帅帅 李良宇 杜爱玲

453005 新乡医学院第二附属医院神经内科(彭阳阳、贾肖扬、张帅帅、李良宇、杜爱玲);

453100 新乡医学院第一附属医院神经内科(李谦)

通信作者:杜爱玲, Email: duailing827@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.06.012

【关键词】 脑炎; 癫痫; 自身免疫性脑炎; LGI1; 磁共振成像

基金项目: 河南省精神心理疾病临床医学研究中心开放课题(2019-zxkft-006)

Leucine-rich glioma-inactivated 1 protein antibody-mediated encephalitis: two case reports and literature review

Peng Yangyang, Jia Xiaoyang, Li Qian, Zhang Shuaishuai, Li Liangyu, Du Ailing
Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453005, China (Peng YY, Jia XY, Zhang SS, Li LY, Du AL); Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China (Li Q)

Corresponding author: Du Ailing, Email: duailing827@163.com

【Key words】 Encephalitis; Epilepsy; Autoimmune encephalitis; LGI1; Magnetic resonance imaging

Fund program: Henan Provincial Clinical Medical Research Center for Psychiatric Disorders Open Subjects (2019-zxkft-006)

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一类非感染性神经系统炎性疾病,由自身免疫反应引起^[1]。自2007年Dalmau等^[2]首次在女性畸胎瘤患者血液及脑脊液中发现抗N-甲基-D-天冬氨酸受体以来,众多AE相关的抗体被不断发现,其中新发现的抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1)抗体是一类神经细胞膜表面抗原抗体^[3],主要累及边缘系统。抗LGI1抗体脑炎的典型临床特征有认知功能障碍、癫痫发作、面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)、精神障碍、低血钠(尤其是顽固性低钠血症),脑MRI平扫示颞叶内侧或海马异常信号,血清或脑脊液抗LGI1抗体呈阳性^[4]。抗LGI1抗体脑炎是较为罕见的中枢神经系统疾病,部分患者症状不典型,临床易漏诊、误诊、延误治疗。本文报告2例伴癫痫发作的抗LGI1抗体脑炎患者的临床资料,并复习相关文献,旨在为临床早期识别、诊断提供思路。本研究已获得新乡医学院第二附属医院伦理委员会审批[审批号:XYEFYLL-(科研)-2023-81],患者均已签署知情同意书。

临床资料 患者1,男,73岁,以“阵发性胸部不适伴头晕2个月,记忆力减退7d”为主诉于2022年4月25日收住新乡医学院第二附属医院。入院2个月前患者无明显诱因出现胸部不适,表现为发作性前胸部发紧、发凉,感觉有一股电流穿进头部,后感头晕,伴双上肢抖动,不自主发出“哎哎”的声音,大汗,无牙关紧闭、口吐白沫等,持续约5s自行缓解,每天发作10余次。遂就诊于当地某医院,行心脏彩超示右位心,节段性室壁运动异常;冠状动脉CT血管造影示冠状动脉粥样硬化、冠状动脉搭桥术后、全内脏反位;头颅CT平扫示脑干左侧低密度灶。按“冠状动脉粥样硬化性心脏病”治疗,期间出现幻视、幻听,电解质检查示低血钠,给予补钠,后幻视、幻听症状消失,但发作性胸部不适伴头晕症状无改善。转至当地其他医院,动态心电图检查示I度房室传导阻滞;电解质检查示钠离子浓度128.9 mmol/L,继续按“冠状动脉粥样硬化性心脏病,低钠血症”治疗,效果差出院。院外患者仍阵发胸部不适伴头晕;入院7d前无明显诱因出现记忆力差,不能回忆近期发生事件,有时找不到家、厕所,伴反应稍迟钝,其他症状同前,为求进一步诊治收入院。既往

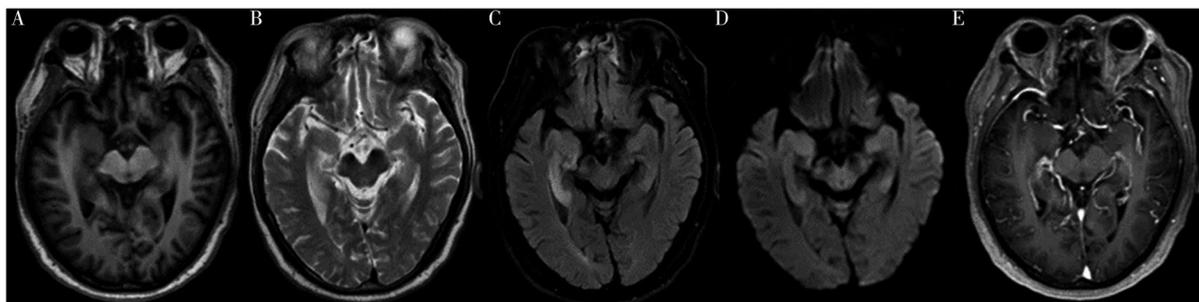
史：10年前因急性心肌梗死于外院行冠状动脉造影术、冠状动脉旁路移植术，术后长期口服“阿司匹林肠溶片、瑞舒伐他汀钙片”等药物；发现“血糖高”2个月，未口服降糖药物。神经系统查体：神清语利；智能：近期记忆力减退，远期记忆力、计算力、定向力及理解判断力尚可，反应稍迟钝。颅神经及运动系统未见明显异常。

辅助检查及治疗：电解质检查示钠离子浓度为132 mmol/L；肝功能、肾功能、凝血功能、血脂、甲状腺功能无异常；头颅MRI平扫+增强示双侧海马异常信号影，见图1。24 h视频脑电图示双侧大脑半球较多散在4~7 Hz低中幅(40 μ V) θ 波。给予抗癫痫、补钠、抗血小板聚集、降血脂、改善心肌缺血等治疗。2022年4月28日行腰椎穿刺，脑脊液压力为160 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa)，脑脊液常规示多个核细胞为14%，脑脊液生化示总蛋白为512.00 mg/L，脑脊液自身免疫脑炎12项示LGI1抗体IgG滴度为1:100，见图2A。抗LGI1抗体脑炎诊断明确，给予免疫治疗，具体方案为静脉输注甲泼尼龙1 000 mg/d，治疗3 d；然后改为500 mg/d，再治疗3 d后改为80 mg/d，2周后改口服泼尼松60 mg/d，此后每2周减5 mg。静脉输液免疫球蛋白25 g/d，5 d后停用，同时预防性补钾、补钙、护胃等。治疗5 d复查头颅MRI示双侧海马病变消失，见图3。治疗10 d，患者几乎未再发作胸部不适伴头晕，记忆力减退明显好转，后出院。出院5个月泼尼松减量至停用后再发阵发性胸部不适伴头晕来院，复查头颅MRI平扫示右侧海马异常信号影，见图4；脑脊液自身免疫脑炎12项示LGI1抗体IgG滴度1:100，考虑抗LGI1抗体脑炎复发，应用醋酸泼尼松片10 mg/d(半年)，免疫球蛋白25 g/d(5 d)，后好转出院。随访至今未复发。

患者2，男，59岁，以“阵发性头晕伴右手扭转动作15 d，频发2 d”为主诉于2022年2月24日入院。患者入院15 d前无明显诱因出现头晕，表现为突发头部昏沉不适、双眼视物不清伴右手不自主扭转、易发脾气，症状持续2~3 s好转，对发病过程回忆，每天发作约5次，遂就诊于当地医院，查头颅MRI和磁共振血管造影示“右侧基底节区腔隙灶，脑磁共振血管成像无明显异常”；按“短暂性脑缺血发作；癫痫？”治疗13 d，上述症状发作次数较前增加，遂至我院就诊。既往史：2型糖尿病史半年余，规律口服二甲双胍缓释片、阿卡波糖片，血糖控制可；肺结核病史3年余，现已治愈。神经系统查体：神志清，认知功能正常，情绪不稳，易激惹，颅神经及运动系统未见明显异常。

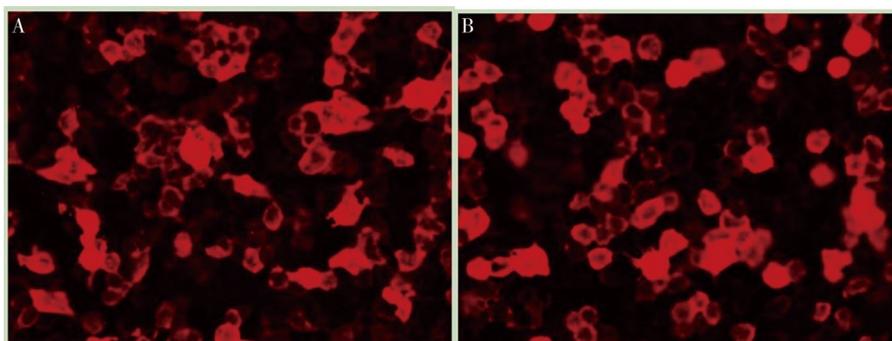
辅助检查及治疗：电解质检查示钠离子浓度为131 mmol/L，肝功能、肾功能、凝血四项、甲状腺功能、S-100 β 蛋白、24 h视频脑电图无异常。给予抗癫痫、抗血小板聚集、调脂稳斑、稳定情绪、补钠等治疗。2022年3月7日行腰椎穿刺术，脑脊液压力250 mmH₂O，脑脊液生化示氯离子浓度为115 mmol/L，脑脊液总蛋白为618.00 mg/L，脑脊液自身免疫脑炎12项示LGI1抗体IgG滴度为1:100，见图2B。2022年3月8日电解质检查示钠离子浓度为124 mmol/L，氯离子浓度为88 mmol/L；复查头颅MRI示无新发病灶。抗LGI1抗体脑炎诊断明确，给予免疫治疗，静脉输注甲泼尼龙1 000 mg/d，共治疗3 d；静脉输液免疫球蛋白30 g/d，共治疗3 d，同时预防性补钾、补钙、护胃等。治疗3 d后患者头晕伴右手扭转动作明显减少，后转院规范治疗，随访至今无复发。

讨论 目前，AE患者占脑炎患者的10%~20%，报道的主要症状有精神行为异常、认知障碍(尤其是近期记忆力下降)、癫痫发作、自主神经功能障碍(其



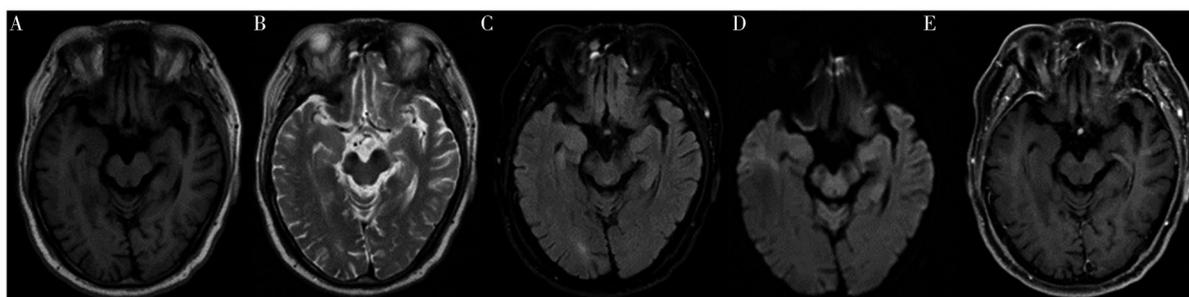
注：A~E为双侧海马斑片状异常信号影；A为双侧海马斑片状稍长T₁信号影；B为双侧海马斑片状稍长T₂信号影；C为T₂加权液体衰减反转恢复序列呈高信号；D为弥散加权成像呈稍高信号，E为增强扫描未见强化；LGI1富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1

图1 患者1抗LGI1抗体脑炎首次发作头颅磁共振成像资料



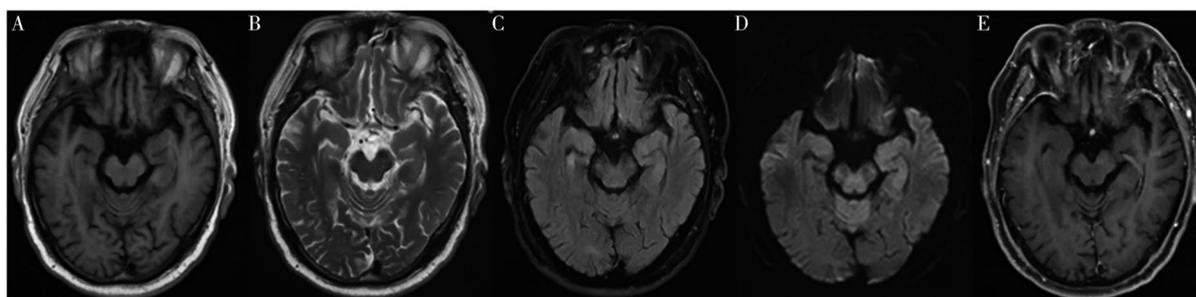
注: A示患者1抗LGI1抗体强阳性; B示患者2抗LGI1抗体强阳性; LGI1富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1

图2 患者脑脊液抗LGI1抗体细胞转染间接免疫荧光法结果(×200)



注: A~E分别为T₁、T₂、T₂加权液体衰减反转恢复序列、弥散加权成像、增强扫描示无异常信号影

图3 抗LGI1抗体脑炎患者1治疗5d后头颅磁共振成像资料



注: A~E示右侧海马小斑片状异常信号; A为右侧海马等T₁信号影; B为右侧海马稍长T₂信号影; C为右侧海马T₂加权液体衰减反转恢复序列高信号; D为弥散加权成像呈等信号; E为增强扫描示未见强化; LGI1富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1

图4 患者1抗LGI1抗体脑炎复发时头颅磁共振成像资料

中最常见的是心律失常、血压异常)、不自主运动、意识障碍等^[5]。LGI1为一种分泌性突触蛋白,在海马和颞叶皮层等边缘系统中高表达^[6],在神经元兴奋性突触传递中起重要作用。抗LGI1抗体2010年首次由Irani于抗钾离子通道抗体阳性患者脑组织提取物中发现,可抑制电压调控钾通道Kv1.1亚基失活,使 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体突触簇数量减少,进而影响突触传递,这可能是抗LGI1脑炎患者癫痫发作及认知功能障碍的病理机制^[7]。有研究发现, LGI1蛋白基因突变或存在抗LGI1抗体可引起颞叶癫痫^[8]。

抗LGI1抗体脑炎的主要临床特点如下:(1)多见于中老年男性。本文2例患者均为老年男性。(2)多急性或者亚急性起病。FBDS为其特征性表现,主要表现有癫痫发作、认知障碍(特别是近事记忆力下降)、精神行为异常以及幻觉、睡眠障碍、焦虑抑郁、自主神经功能紊乱等,这与该病常累及颞叶内侧、海马、杏仁核等部位有关^[9]。癫痫发作以颞叶癫痫常见。一项纳入22例伴癫痫发作的抗LGI1抗体脑炎的研究中,局灶性癫痫发作(伴或不伴意识障碍)13例(59.1%),继发全面强直-阵挛发作14例(63.6%),FBDS发作10例(45.5%)。本案例中,患者1初始症

状为阵发性胸部不适伴头晕、非典型的FBDS,误诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病,后出现幻听、幻视、近期记忆力下降、胡言乱语、视空间障碍,完善相关检查后确诊抗LGI1抗体相关脑炎。目前,以发作性胸部感觉异常发病的抗LGI1抗体脑炎较罕见, Lee等^[10]于2013年报道1例抗LGI1抗体脑炎患者,表现为发作性胸部疼痛、压榨感、麻木、束带感,每次持续10~30 s,视频脑电图示颞叶异常放电,部分性癫痫发作。患者1行24 h脑电图示未见癫痫发作,确诊抗LGI1抗体脑炎后给予免疫治疗,发作性胸部不适次数减少,可能与岛叶和颞叶调节心脏自主功能有关^[11]。目前还报道有胸痛症状,由于老年患者常合并高血压、高血糖、心血管疾病,易误诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病延误诊治。患者2表现为局灶性癫痫发作及非典型的FBDS、头晕、视物模糊、易激惹。本文2例患者均出现非典型FBDS,患者1表现为发作性双上肢抖动,患者2表现为发作性右手不自主扭转。目前,FBDS是否为癫痫发作仍存在争议,且临床表型复杂,还包括双侧发作、伴感觉先兆、构音障碍、意识障碍、不明原因摔倒、自动症等。其发病机制尚不清楚,单纯的FBDS发作可能源于基底节区,其临床表现多样性可能与神经网络的激活有关^[12]。单纯的FBDS免疫治疗可有效降低其发作频率,当伴有癫痫发作的特征或脑电图提示痫性放电时,抗癫痫药物可能是必要的^[13]。(3)低钠血症。可见于约67%的患者,本文2例患者均存顽固性低钠血症,该症状被认为是抗LGI1抗体脑炎的前驱症状^[14],考虑机制为抗LGI1抗体作用于下丘脑和肾脏,引起抗利尿激素分泌不当^[15-16]。抗LGI1抗体脑炎的诊断依赖于特征性临床症状和辅助检查,诊断的金标准为脑脊液和血清抗体检测。辅助检查首选头颅MRI和脑脊液检查,还包括血液检查、脑电图和肿瘤筛查等,必要时可行氟脱氧葡萄糖-正电子断层扫描(FDG-PET)检查。

目前,抗LGI1抗体脑炎首选免疫治疗,一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换,二线免疫治疗包括利妥昔单抗等抗CD20单抗与静脉注射环磷酰胺,具体可参考中国自身免疫性脑炎诊治专家共识^[5-6]。本文2例患者确诊为抗LGI1抗体脑炎后,均规范采用一线免疫治疗,患者1治疗10 d左右几乎未再发作胸部不适伴头晕,记忆力减退较前明显好转;免疫治疗6个月后出现复发,因患者拒绝使用免疫抑制剂,再次给予小剂量激素维持及免疫球蛋白冲击后好转,目前未

再复发。患者2治疗3 d后阵发性头晕伴右手扭转动作明显减少,转院正规治疗,随访无复发。目前,关于抗LGI1抗体脑炎复发的研究较少,多定义为症状好转或稳定2个月以上重新出现症状,复发率为12.5%~35.0%。一项病例对照研究提示过快、过早减停免疫药物可能会增加复发风险^[17]。指南推荐所有AE复发患者均应接受一线免疫治疗,并应考虑及时启动二线免疫治疗和(或)长程(维持)免疫治疗。

综上所述,抗LGI1抗体相关脑炎临床表现多样且复杂,临床中较少见。当患者出现急性或亚急性认知功能障碍(尤其是近期记忆力下降)、癫痫发作、精神行为异常及低血钠,特别是40岁以上的患者,应提高警惕。FBDS临床表型复杂,应注意鉴别。非特异性症状如发作性胸部不适、头晕等需引起重视,尽快完善头颅MRI及血清和脑脊液抗体检测明确诊断,FDG-PET检查可用于头颅MRI检查阴性时。大多数患者对免疫治疗反应好,早期诊断、早期积极治疗可阻止该病的进展,改善预后;同时治疗过程中需完善相关检查以除外潜在肿瘤。抗LGI1抗体脑炎复发率较高,治疗后应长期严密随访,复发后应再次全面筛查肿瘤,复查脑脊液抗体滴度,个性化选择免疫抑制剂种类和使用周期。

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 资料收集为彭阳阳、贾肖扬、李谦、张帅帅、李良宇,论文撰写为彭阳阳、贾肖扬、李谦、张帅帅、李良宇,论文修订和审核为杜爱玲

参 考 文 献

- [1] Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(7): 757-768. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325300.
- [2] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36. DOI: 10.1002/ana.21050.
- [3] 苏柳迪, 张婷婷, 王康, 等. LGI1抗体相关自身免疫性脑炎的临床及影像学特点分析[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(12): 1215-1219. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20220727-00525. Su LD, Zhang TT, Wang K, et al. Clinical and imaging features of leucine-rich glioma inactivated 1 antibody associated autoimmune encephalitis[J]. Chin J Neuromed, 2022, 21(12): 1215-1219.
- [4] López-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, et al. LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children[J]. Ann Neurol, 2018, 84(3): 473-480. DOI: 10.1002/ana.25310.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会神经病学分会.中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J].中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis[J]. Chin J Neurol, 2017, 50(2): 91-98.
- [7] 赵丽涛, 王志伟, 戚晓昆, 等. LGI1 抗体阳性自身免疫性脑炎的临床特点[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(10): 908-915. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2023.0197.
Zhao LT, Wang ZW, Qi XK, et al. Clinical features of leucine-rich glioma-inactivated 1 antibody-positive autoimmune encephalitis[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2023, 40(10): 908-915.
- [8] Lugarà E, Kaushik R, Leite M, et al. LGI1 downregulation increases neuronal circuit excitability[J]. Epilepsia, 2020, 61(12): 2836-2846. DOI: 10.1111/epi.16736.
- [9] Bastiaansen A, van Steenhoven RW, de Bruijn M, et al. Autoimmune encephalitis resembling dementia syndromes[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(5): e1039. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001039.
- [10] Lee JJ, Lee ST, Jung KH, et al. Anti-LGI1 limbic encephalitis presented with atypical manifestations[J]. Exp Neurol, 2013, 22(4): 337-340. DOI: 10.5607/en.2013.22.4.337.
- [11] Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, et al. Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(10): 1300-1304. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1234.
- [12] Liang M, Niu N, Jia C, et al. Diagnostic superiority of ¹⁸F-FDG PET over MRI in detecting anti-LGI1 autoimmune encephalitis: a comparative study with insights into faciobrachial dystonic seizures mechanisms and recurrence identification[J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(11): e516-e522. DOI: 10.1097/RLU.0000000000004862.
- [13] Thompson J, Bi M, Murchison AG, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures[J]. Brain, 2018, 141(2): 348-356. DOI: 10.1093/brain/awx323.
- [14] Muhr P, Goldammer U, Bien CG, et al. Severe hyponatremia as precursor of LGI1 autoimmune encephalitis[J]. Nervenarzt, 2018, 89(8): 942-944. DOI: 10.1007/s00115-017-0471-3.
- [15] Lascano AM, Vargas MI, Lalive PH. Diagnostic tools for immune causes of encephalitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(4): 431-436. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.12.012.
- [16] Bing-Lei W, Jia-Hua Z, Yan L, et al. Three cases of antibody-LGI1 limbic encephalitis and review of literature[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(7): 642-648. DOI: 10.1080/00207454.2018.1512985.
- [17] 李俊敏, 马兴荣, 彭涛, 等. 单病程及复发性抗高亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白脑炎临床及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(25): 1947-1951. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200330-01001.
Li JM, Ma XR, Peng T, et al. Clinical features and outcomes in relapsing and monophasic patients with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis[J]. Natl Med J Chin, 2020, 100(25): 1947-1951.

(收稿日期: 2024-02-26)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部