

文章编号:1003-2754(2023)10-0908-08

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2023.0197



# LGI1抗体阳性自身免疫性脑炎的临床特点

赵丽涛, 王志伟, 戚晓昆, 刘建国, 俞英欣

**摘要:** **目的** 探讨富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(leucine-rich glioma-inactivated protein1, LGI1)抗体阳性自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)的临床表现、影像特点、治疗及预后。**方法** 收集解放军总医院第六医学中心神经内科2018年—2022年11例LGI1抗体阳性AE患者,回顾其临床资料。**结果** 11例入组患者中癫痫10例,认知障碍8例,精神行为异常6例,睡眠障碍5例,言语障碍1例,肢体不自主运动1例,头晕1例。低钠血症7例。LGI1抗体阳性者11例,其血清和脑脊液阳性8例,伴接触蛋白相关样蛋白(contactin associated protein, CASPR2)抗体阳性1例,血清单抗体阳性3例。肺CT占位性病变1例。头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)异常6例。正电子发射断层与计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)异常3例。脑电图异常7例。11例患者免疫治疗后症状均有改善。随访5例,失访6例。**结论** LGI1抗体脑炎的主要表现包括癫痫、FBDS、认知障碍、精神行为异常,伴有低钠血症。LGI1抗体血清滴度较脑脊液敏感,少数患者可出现多个自身抗体阳性。LGI1抗体阳性AE免疫治疗有效。

**关键词:** 自身免疫性脑炎; LGI1抗体; 癫痫; 认知障碍; 低钠血症

**中图分类号:**R512.3 **文献标识码:**A

**Clinical features of leucine-rich glioma-inactivated 1 antibody-positive autoimmune encephalitis** ZHAO Litao, WANG Zhiwei, QI Xiaokun, et al. (Department of Neurology, The Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical manifestations, imaging features, treatment, and prognosis of autoimmune encephalitis (AE) with positive leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) antibody. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 11 patients with LGI1 antibody-positive AE who were admitted to Department of Neurology, The Sixth Medical Center of PLA General Hospital, from 2018 to 2022. **Results** Among these 11 patients, there were 10 patients with epilepsy, 8 patients with cognitive impairment, 6 patients with mental and behavioral disorders, 5 patients with sleep disorders, 1 patient with speech and language impairment, 1 patient with involuntary limb movements, 1 patient with dizziness, and 7 patients with hyponatremia. All 11 patients tested positive for LGI1 antibody, and 8 patients tested positive in serum and cerebrospinal fluid; 1 patient was also positive for contactin-associated protein-like 2 antibody, and 3 patients were positive for a single antibody in serum. Lung CT showed that 1 patient had space-occupying lesion, cranial magnetic resonance imaging showed abnormalities in 6 patients, and positron emission tomography/computed tomography showed abnormalities in 3 patients. There were 7 patients with electroencephalographic abnormalities. All 11 patients had improvements in symptoms after immunotherapy. Five patients were followed up, and 6 were lost to follow-up. **Conclusion** The main manifestations of LGI1 antibody encephalitis include seizure, faciobrachial dystonic seizures, cognitive impairment, and mental and behavioral disorders accompanied by hyponatremia. The titer of LGI1 antibody in serum is more sensitive than that in cerebrospinal fluid, and a few patients may have multiple positive autoantibodies. Immunotherapy is an effective treatment method for LGI1 antibody-positive AE.

**Key words:** Autoimmune encephalitis; LGI1 antibody; Epilepsy; Cognitive impairment; Hyponatremia

LGI1抗体脑炎是自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)的一种类型<sup>[1,2]</sup>,首次发现于2010年,发病机制尚不明确,常急性或亚急性起病,中老年男性多见,LGI1抗体主要存在于颞叶皮质、海马等边缘系统,临床常见症状为癫痫发作、近期记忆力减退、精神行为异常、FBDS,部分患者合并言语障碍、睡眠障碍、共济失调、低钠血症等,大多不合并肿瘤,脑脊液常规检测通常正常,少数患者脑脊液细胞数可轻度升高,头部MRI成像多见于边缘系统单侧

或双侧T<sub>2</sub>/FLAIR(液体衰减反转序列,fluid attenuated inversion recovery)异常信号,PET/CT异常改变多呈高代谢,可位于边缘系统或者多发的皮质、基底节,脑电图表现为癫痫样放电(棘波、棘慢波、尖波、尖慢波)或弥漫或多灶分布的慢波节律,对免疫治疗

收稿日期:2023-07-12;修订日期:2023-09-15

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(首发2020-2-5114)

作者单位:(解放军总医院第六医学中心神经内科,北京100048)

通信作者:俞英欣, E-mail:fmmyingxin@hotmail.com

反应良好,部分患者临床不典型,诊断困难,容易漏诊、误诊,以提高一线临床医师对该病的认识,现就解放军总医院第六医学中心神经内科收治的11例LGI1抗体阳性自身免疫性脑炎患者临床特点报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集解放军总医院第六医学中心神经内科2018年—2022年11例LGI1抗体阳性AE患者的详细资料,包括临床表现、实验室(血液、脑脊液)检查、辅助检查、头部MRI、PET/CT、脑电图、认知量表等检查,以及治疗预后和随访。本研究为回顾性研究,经第六医学中心科研和临床试验伦理委员会批准,所有11例受试者均签署了知情同意书。

1.2 方法 分析11例患者临床资料,包括患者的首发及疾病演变过程的主要症状、常规实验室检查、病毒抗体(包括单纯疱疹病毒1、2和带状疱疹病毒等)、抗核抗体谱、血自身免疫性脑炎抗体谱:N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体、LGI1抗体、抗 $\gamma$ -氨基丁酸B型受体(GABA<sub>B</sub>R)抗体、CASPR2抗体、 $\alpha$ 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸受体(AMPA)抗体、副肿瘤抗体谱检查,脑脊液检查(包括常规、生化、细胞学、寡克隆区带、自身免疫性脑炎抗体谱),辅助检查、头部MRI检查,PET/CT检查,脑电图检查,MoCA、MMSE、mRS评分,免疫治疗及随访。排除其他可能的病因,根据2016年Lancet Neurology和2022年中华医学会神经病学分会的《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》的诊断标准确诊。

## 2 结果

本研究中11例患者LGI1抗体阳性,女性8例,男性3例,发病年龄在30~72岁之间,(平均年龄55岁)。多数急性、亚急性起病,从出现症状到确诊平均时间为124.5 d(21~570 d)。

2.1 临床表现 11例患者中3例慢性病程,8例急性、亚急性起病,癫痫症状为首发症状者7例,随病情进展出现癫痫症状者3例,FBDS 5例,全面强直性发作4例,部分性发作3例;认知障碍8例,其中记忆力下降7例,计算力下降5例,定向力下降2例,执行力下降1例;精神行为异常6例;睡眠障碍5例;言语障碍1例;肢体不自主运动1例;头晕1例;8例完善MoCA/MMSE评分(13~28/18~29);mRS评分1例4分,6例3分,3例2分,1例1分。1例考虑为莫旺综合征(见表1)。

### 2.2 实验室检查

2.2.1 血清检查结果 所有患者血常规、肝功、血脂、血沉、免疫四项、病毒抗体、抗核抗体谱、副肿瘤抗体谱检查均未见明显异常,4例甲状腺过

氧化物酶抗体升高,2例甲状腺球蛋白抗体升高,7例血清钠下降(见表2):115~134 mmol/L(正常值136~145 mmol/L),基于细胞底物实验(cell based assay, CBA)方法检测11例患者血清中AE相关抗体,LGI1抗体全部阳性、1例CASPR2抗体阳性,余均阴性。

2.2.2 脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)检查结果 所有患者CSF常规、生化、细胞学基本正常,压力75~220 mmH<sub>2</sub>O(正常值80~180 mmH<sub>2</sub>O)。采用CBA方法检测患者脑脊液中AE抗体:8例LGI1抗体阳性,1例合并CASPR2抗体阳性,3例LGI1抗体阴性(见表2),其他抗体阴性;所有副肿瘤抗体谱:抗神经节苷脂GM1、抗神经节苷脂GD1b、抗神经节苷脂GQ1b、抗 amphiphysin、抗 -CV2、抗 -Ma2/Ta、抗 -Ri、抗 -Yo、抗 -Hu 阴性。

2.3 辅助检查 1例肺CT显示肺上叶分叶状肿块,家属拒绝进一步检查明确病变性质。4例患者有甲状腺结节, TI-RADS 3a类3例, 4a类1例。

2.4 头部影像学检查 所有患者完善头部CT均未见明显异常,头部核磁平扫提示5例累及颞叶、海马,1例累及左侧基底节区,表现为T<sub>2</sub>/FLAIR高信号(见图1、图2)。所有头部MRI增强均未见强化。

2.5 PET-CT检查 3例患者完善PET-CT,1例为双侧基底节区葡萄糖代谢增高,余代谢弥漫性减低;1例双侧脑皮质葡萄糖代谢减低,双额叶显著;1例左额叶、右侧颞叶、右侧海马等处葡萄糖代谢较对侧显著减低(见图2),其它部位未见明显异常。

2.6 脑电图检查 脑电图异常者7例,6例表现为慢波,其中2例伴有尖波;1例表现为棘波、棘慢波(见图3)。

2.7 治疗及预后 根据《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》确诊LGI抗体脑炎后主要采用免疫治疗及对症支持治疗。免疫治疗包括糖皮质激素(简称激素)、免疫球蛋白、血浆置换、免疫抑制剂,本研究中免疫治疗11例患者全部使用激素(甲泼尼龙,静脉,续口服),6例使用免疫球蛋白,5例使用免疫抑制剂(环磷酰胺,静脉续口服;吗替麦考酚酯);给予卡马西平、左乙拉西坦、奥卡西平,拉莫三嗪、丙戊酸钠控制症状;低钠血症给予补钠。免疫治疗后症状均有不同程度改善,血和脑脊液LGI和CASPR2抗体滴度均下降,部分转阴,血钠随病情好转逐渐上升。

2.8 随访 3~12个月随访5例患者结果显示,

3例病情好转,出院后长程免疫维持治疗6~12个月,其中1例遗留近期记忆力下降,mRS评分1分;2例回归正常生活,其中1例偶有一过性心慌,1例mRS评分0分,1例mRS评分1分。2例症状复发,无长程免疫维持治疗,停激素1~2月症状反复;常规实验室

检查仍有低钠血症,LGI抗体血清和CSF滴度增加,余结果基本正常;头部MRI 1例病灶消失,余病灶较发病时相仿;1例PET/CT脑部葡萄糖代谢基本恢复正常;肺CT较发病时相仿;mRS评分3分,无1例合并肿瘤。6例失访。

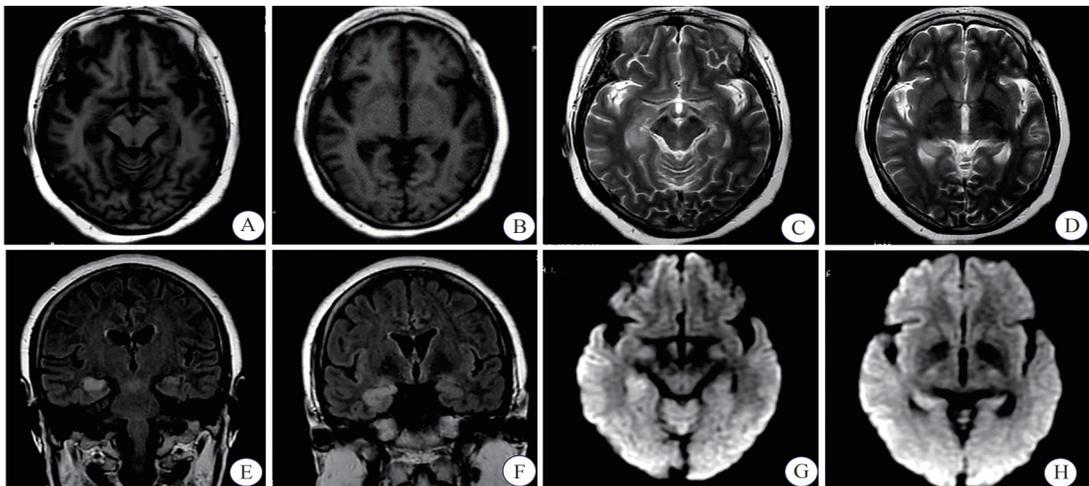
表1 LGI1抗体脑炎患者的临床表现

患者序号	年龄	性别	确诊时间	临床表现	头部MRI	PET/CT	脑电图	MOCA/MMSE	治疗	转归	随访
								mRS			
1	68岁	女	19个月	癫痫,记忆和计算力下降	慢性缺血灶	-	正常	MOCA/MMSE不配合,mRS 2分	MPd	好转	-
2	64岁	女	35 d	FBDS	左侧基底节异常信号	双基底节葡萄糖代谢增高	弥漫慢波	MOCA/MMSE 27/28,mRS 2分	MPd,IVIg、cyclophosphamide	好转	7月mRS 0分
3	42岁	女	75 d	癫痫,记忆力下降,精神异常	颞叶海马异常信号	-	广泛慢波,双颞叶为主	MOCA/MMSE 22/26,mRS 3分	MPd,IVIg、cyclophosphamide	好转	-
4	72岁	女	2个月	癫痫,FBDS,记忆下降,精神行为异常	双额颞叶少量硬膜下积液	脑皮层葡萄糖代谢减低,双额叶显著	双额、中颞慢波、尖波,左侧为主	MOCA/MMSE 16/25,mRS 3分	MPd +IVIg	好转	1年mRS 1分
5	66岁	男	6个月	癫痫,FBDS,计算、执行力下降,精神行为异常,睡眠障碍	右侧海马肿胀	-	弥漫性慢波,右额叶类尖波	MOCA/MMSE不配合,mRS 3分	MPd,IVIg、cyclophosphamide	好转	-
6	58岁	女	3周	癫痫,FBDS,记忆、定向力下降,精神行为异常,睡眠障碍	右侧颞叶异常信号	-	正常	MOCA/MMSE 17/18,mRS 3分	MPd	好转	-
7	53岁	女	3个月	癫痫,头晕,言语障碍,睡眠障碍	海马异常信号	-	正常	MOCA/MMSE不配合,mRS 3分	MPd	好转	9月复发mRS 3分
8	30岁	女	45 d	癫痫	正常	-	边缘状态,额部慢活动多见	MOCA/MMSE 28/29,mRS 1分	MPd	好转	-
9	48岁	男	54 d	癫痫,记忆、计算力下降	慢性缺血灶	-	正常	MOCA/MMSE 18/29	MPd	好转	-
10	65岁	男	6个月	癫痫,FBDS,精神行为异常,记忆、计算力下降、睡眠障碍	左侧海马肿胀,右侧海马局部变薄	脑皮层葡萄糖代谢弥漫减低,左额叶、右颞叶海马显著	各导联棘波、棘慢波	MOCA/MMSE 13/19,mRS 3分	MPd,IVIg、cyclophosphamide	好转	11月复发mRS 3分
11	39岁	女	2个月	精神异常,记忆、计算、定向力下降,睡眠障碍,肢体不自主运动	正常	-	弥漫性慢波	MOCA/MMSE 16/24,mRS 4分	MPd +IVIg+MMF	好转	4月mRS 1分

注:“-”表示无。mRS,改良Rankin量表;MOCA,蒙特利尔认知评估量表;MMSE,简易精神状态评价;MRI,磁共振成像;FBDS,面臂肌张力障碍;PET/CT,正电子发射断层显像/X线计算机断层扫描;MPd(intravenous methylprednisolone pulse therapy),注射用甲泼尼龙琥珀酸钠;IVIg(intravenous immunoglobulin),免疫丙种球蛋白;cyclophosphamide,环磷酰胺;MMF,吗替麦考酚酯片。

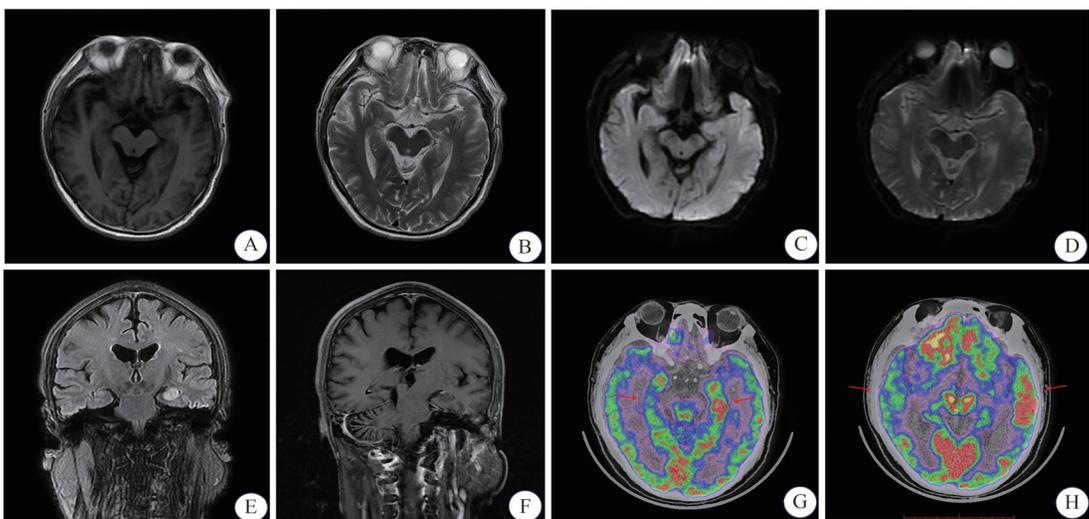
表2 血清和脑脊液实验结果

患者 序号	血钠 (mmol/L)	血清		脑脊液				
		CASPR2抗体	LGI抗体	压力 (mmH <sub>2</sub> O)	WBC(10 <sup>6</sup> /L)	蛋白(mg/L)	CASPR2抗体	LGI抗体
1	119	(-)	(+)	135	1	374	(-)	(+)
2	122	(-)	(+)	160	0	170	(-)	(+)
3	132	(-)	(+)	145	2	211	(-)	(-)
4	正常	(-)	(+)	120	2	319	(-)	(-)
5	115	(-)	(+)	120	3	217	(-)	(+)
6	122	(-)	(+)	155	0	181	(-)	(+)
7	正常	(-)	(+)	175	2	356	(-)	(+)
8	正常	(-)	(+)	120	1	213	(-)	(-)
9	134	(-)	(+)	220	1	417	(-)	(+)
10	正常	(-)	(+)	170	1	263	(-)	(+)
11	131	(+)	(+)	75	2	216	(+)	(+)



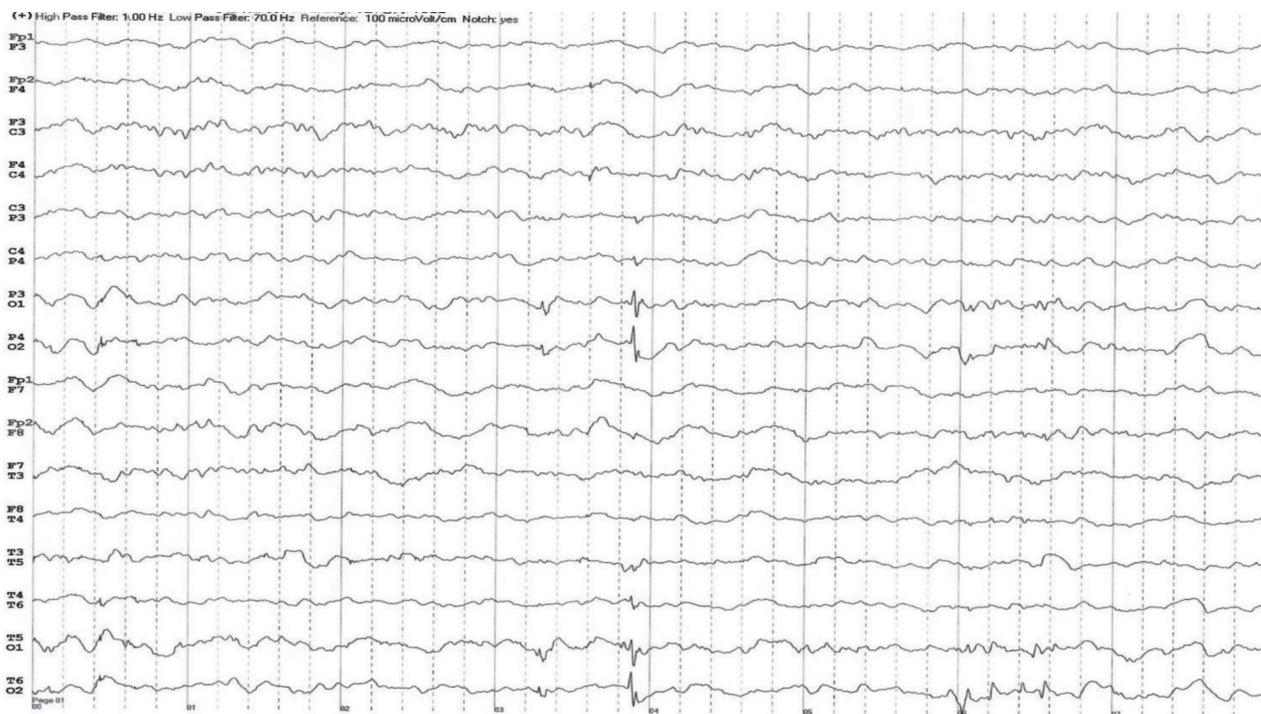
A、B:头部MRI平扫轴位右侧海马可见长T<sub>1</sub>信号;C、D:头部MRI平扫轴位右侧海马可见长T<sub>2</sub>信号;E、F:头部MRI平扫冠状位右侧海马Flair高信号;G、H:头部MRI平扫轴位右侧海马DWI稍高信号。

图1 病例7头部MRI平扫



A:头部MRI平扫双侧海马轴位可见小斑片状稍长T<sub>1</sub>信号,左侧显著;B:头部MRI平扫双侧海马轴位可见小斑片状稍长T<sub>2</sub>信号,左侧显著;C:头部MRI平扫双侧海马轴位疑似DWI稍高信号,左侧显著;D:头部MRI平扫双侧海马轴位可见ADC稍高信号,左侧显著;E:头部MRI平扫双侧海马冠状位Flair高信号,左侧为著;F:头部MRI增强双侧海马冠状位未见异常强化;G:PET/CT显示右侧海马代谢减低;H:PET/CT显示右侧颞叶代谢减低。

图2 病例10头部MRI平扫+增强+PET/CT



注:各导联偶见基本对称的棘波、棘慢综合波,顶区颞区明显(2021年4月20日)。

图3 病例10脑电图(EEG)

### 3 讨论

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指由自身免疫机制介导的脑炎<sup>[2]</sup>,于2007年开始由抗神经元细胞表面或突触蛋白自身抗体导致的一大类新型AE被陆续发现,包括抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体、抗 $\gamma$ -氨基丁酸B型受体( $\gamma$ -amino butyric acid type B receptor, GABA<sub>B</sub>R)抗体、 $\alpha$ 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)抗体、抗IgLON家族蛋白5(IgLON5)抗体、抗LGI1抗体、CASPR2抗体等10余种,LGI1抗体脑炎是新型AE第二常见表现形式。LGI1属于分泌性突触蛋白,主要表达于颞叶皮质、海马等边缘系统<sup>[2]</sup>,与突触前蛋白(去整合素-金属蛋白酶)ADAM23以及突触后蛋白ADAM22形成突触复合物,参与神经元兴奋性突触传递,LGI1抗体可抑制电压门控钾离子通道Kv1.1亚基失活、减少AMPA受体突触簇数量,从而改变突触传递,导致癫痫及认知能力下降<sup>[3,4]</sup>。LGI1蛋白

基因突变可引起颞叶癫痫<sup>[5]</sup>。

LGI1抗体脑炎多见于边缘性脑炎(limbic encephalitis, LE),占有AE患者的11.2%,少数患者发展为Morvan综合征或仅伴有癫痫<sup>[4,6]</sup>,常急性或亚急性起病,病情多3~6个月达峰,发病高峰年龄为61~64岁,年发病率为0.63~0.83/百万,男性多于女性<sup>[7]</sup>,本研究与既往国内外文献报道起病方式及疾病达峰时间基本一致,然而不同之处在于男性明显少于女性,男:女比例3:8,平均发病年龄55岁,女性发病年轻化。

LGI1抗体脑炎常见临床症状为FBDS、癫痫、认知障碍、精神行为异常,FBDS是其特征性发作形式<sup>[2]</sup>,常作为初始症状,表现为单侧面部、手臂乃至下肢的频繁、短暂的肌张力障碍样不自主动作,其发作时间短暂,一般仅数秒,发作频繁者可达每日数十次。全面性癫痫发作多数与认知障碍同时或随即出现,而FBDS通常在认知能力下降前数周开始出现,如果不及时治疗,可发展为局灶性、全面性癫痫发作,伴有认知障碍、行为改变,抗癫痫治疗效果差,免

疫治疗症状改善明显,早期开始免疫治疗大多预后较好<sup>[7]</sup>。本研究中癫痫10例,占比约91%,是大多数患者的初始症状,发作形式多样化,5例表现FBDS,然而仅有1例作为初始症状,其它4例在疾病进展中出现,伴有认知障碍,与既往文献报道中先于癫痫或认知障碍表现不同<sup>[8]</sup>。本研究中病例8特点为孤立性癫痫发作,LGI抗体阳性,表现不典型但发现支持自身免疫疾病的患者可能对免疫治疗有反应,有研究显示三分之一的LGI1抗体脑炎在缺乏典型边缘脑炎临床表现的情况下会出现癫痫发作<sup>[6]</sup>。部分患者在病程早期症状不典型,患者描述模糊如“脑子发空”“发抖”“鸡皮疙瘩”“恐惧”“皮肤潮红”“怕冷”等,不如全面性癫痫发作易识别,容易被忽略,故应引起高度重视<sup>[9]</sup>。LGI1和CASPR2二者同属于电压门控钾离子通道复合物,LGI1抗体和CASPR2抗体阳性患者在临床上有许多共性,均可导致LE,通常表现为急性或亚急性癫痫发作、认知缺陷、精神症状,同时又存在各自特性,周围神经受累在CASPR2抗体患者中很常见,FBDS、阵发性眩晕是LGI1特征性表现<sup>[10]</sup>。本研究中病例11临床表现有周围神经受累、精神及认知障碍、顽固性失眠、肢体不自主运动等,临床考虑Morvan综合征,该患者认知障碍及精神症状重,病史取自家属,不除外漏报癫痫发作,不能排除合并LE可能<sup>[11]</sup>。

FBDS是癫痫发作还是肌张力障碍到目前为止仍然存在争议。FBDS发作期间脑电图有癫痫波,有学者将其归类为癫痫<sup>[12,13]</sup>,然而,另有学者认为FBDS影像学上相应基底节出现异常信号,这些异常在没有FBDS的受试者中未检测到,缺乏脑电图特异性改变,对抗癫痫药耐药,认为该发作可能是运动障碍一种形式<sup>[14,15]</sup>。本研究为回顾性研究,FBDS患者80%显示脑电图异常,其中1例病灶位于基底节,脑电图显示慢波,该特点考虑本质是癫痫发作,起源于皮质下网络结构,属于皮质下癫痫的一种<sup>[12,15]</sup>。FBDS缺乏大样本研究,其发病机制仍需进一步深入探讨。

传统上将认知障碍和癫痫发作分开分类,但亚

临床和临床癫痫发作均可导致认知障碍。本研究中认知障碍约占73%,以近期记忆力下降最为突出,多数是在疾病进展中出现。既往研究显示认知障碍是由于LGI1-ADAM22-AMPA相互作用影响长时程抑制和长时程增强所致<sup>[8]</sup>。精神行为异常,多见于人格和行为障碍、易怒、焦虑、幻觉、偏执和木僵等,这些特征可能与边缘系统自身抗原密集表达有关。以精神异常起病者不在少数,常就诊精神科,本研究中病例3、10、11以焦虑、幻觉起病,起初诊断为精神类疾病,予对症治疗,病情渐加重,出现癫痫、认知障碍,抗体检测发现LGI1抗体阳性,排除其它疾病可能,予免疫治疗后症状迅速改善。精神症状起病,尤其药物治疗不佳或症状加重者应警惕LGI1抗体脑炎可能<sup>[9]</sup>。除上述症状外,LGI1抗体脑炎患者还可出现自主神经系统症状、睡眠障碍、头晕、疼痛、共济失调等<sup>[9,10]</sup>,虽然不太常见,但这些症状均出现在我们的患者中,病例7以“头晕、言语障碍”起病,病例11以“躯体疼痛”起病,给诊断增加了难度,这可能与临床医师对自身免疫性脑炎认识不足及部分临床症状不典型有关。

低钠血症也是LGI1抗体脑炎常见表现之一,本研究中7例患者出现低钠血症,占患者总数64%,与既往研究结果基本一致<sup>[4]</sup>。LGI1在下丘脑和肾脏中均有表达,抗LGI1抗体可引起抗利尿激素分泌失调综合征,因此导致低钠血症<sup>[10]</sup>。本研究显示低钠血症通过免疫治疗血清钠随疾病好转逐渐上升,考虑血清钠在一定程度上可反映疾病的严重程度。LGI1抗体脑炎患者脑脊液改变不显著,脑脊液细胞数和蛋白正常或者轻度升高,血清中LGI1抗体滴度检测较CSF敏感<sup>[10]</sup>。本研究中11例患者LGI1抗体血清全部阳性,8例CSF阳性,血清抗体滴度高于CSF,随着治疗抗体滴度下降,其中2例随病情复发抗体滴度再次升高,我们发现LGI1抗体阳性与神经元兴奋性及不良预后相关。1例血清和脑脊液LGI1抗体阳性合并CASPR2抗体阳性。同一患者中检测出两种及以上的抗神经元抗体,即多重神经元抗体阳性,可导致叠加神经综合征<sup>[16]</sup>。

LG11 抗体脑炎患者可伴发甲状腺自身抗体升高,需与桥本脑病相鉴别,本研究中4例 LG11 抗体阳性患者甲状腺过氧化物酶抗体升高,2例伴有甲状腺球蛋白抗体升高,部分患者合并甲状腺结节,根据桥本脑病诊断标准,首先考虑 LG11 抗体脑炎,有研究报道推测脑组织及甲状腺组织共同抗原学说,在机体受到攻击后产生免疫反应<sup>[17,18]</sup>,甲状腺自身抗体的重要性应谨慎解释,因为它也可能出现在健康人身上,二者关系及发病机制仍需深入研究。

头部 MRI 是 LG11 抗体脑炎早期首选检查方式,约 2/3 患者可出现异常,多数为单侧或者双侧颞叶内侧异常, T<sub>2</sub>WI/FLAIR 上高信号,部分患者可累及基底节<sup>[15]</sup>。本研究中头部 MRI 异常比例 6/11,5 例病灶位于颞叶、海马,1 例病灶位于基底节区,符合 LG11 抗体脑炎常见病变部位,免疫治疗后头部 MRI 只有少数患者恢复正常,大多数表现出持续高信号或萎缩,长期高信号或萎缩可能与持续性神经功能缺损有关<sup>[14,15]</sup>。本组病例 2 临床表现为 FBDS,头部 MRI 显示基底节异常信号,经治疗后病灶消失,而位于边缘叶的病灶治疗前后相仿,考虑基底节病灶为可逆性的,因样本量小,仍需进一步研究证实。随着大家对该病认识研究的深入,发现在 LG11 抗体脑炎早期诊断中, PET/CT 成像比 MRI 更敏感。LG11 蛋白在脑中弥漫分布,不同分布区域潜在作用不同,密集表达于基底神经节、海马和杏仁核等处, LG11 抗体降低神经元细胞膜上钾(Kv1.1)通道的表达,引起神经元过度兴奋和代谢亢进,因此 LG11 抗体 AE 患者在 PET/CT 上基底节和颞叶呈高代谢,颞叶和基底神经节异常引起皮质和皮质下神经传导功能障碍,致广泛大脑皮质区域出现明显的代谢减低<sup>[19-21]</sup>。本研究中 3 例完善 PCT/CT 检查,1 例显示双基底节区葡萄糖代谢增高,余部位代谢弥漫性减低,2 例显示脑皮质葡萄糖代谢减低,其中 1 例双额叶为著代谢减低,另 1 例为左额叶,右颞叶、海马(局部萎缩)为著代谢减低,免疫治疗后 1 例复查显示代谢恢复正常,考虑脑内代谢亢进或减低,与神经元活动呈动态变化密切相关,随着疾病好转代谢可恢复正常。PCT/CT 作

为一种较新的 AE 诊断方法,仍需要大量样本进一步来验证。既往研究显示约半数患者脑电图异常,表现为局灶性或弥漫性脑电图慢波,也可出现痫样放电<sup>[2,12]</sup>,本研究中脑电图异常与既往研究结果基本一致,4 例表现弥漫性慢波,3 例表现痫样放电。LG11 抗体脑炎很少合并肿瘤,有研究报道不足 10%,且多为胸腺瘤。本研究中 1 例患者肺上有分叶状肿块,1 例甲状腺结节 4a 类,很遗憾均未能确诊病变性质。

本研究结果显示 LG11 抗体脑炎患者抗癫痫药效果差,而免疫治疗在疾病早期不仅对 FBDS、癫痫、mRS 评分有明显改善,而且可以预防顽固性癫痫和长期认知功能缺陷。临床常用一线免疫治疗包括激素、免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)和血浆置换。二线免疫治疗包括利妥昔单抗、环磷酰胺、硫唑嘌呤等,主要用于一线免疫治疗效果不佳、复发者。在 LG11 抗体脑炎急性期单独使用 IVIg 治疗不及单独使用激素效果明显,很少单独使用丙球<sup>[22]</sup>。激素联合 IVIG 较单药治疗效果明显,能够防止复发、改善认知功能,有研究显示大剂量激素联合 IVIG 能够保护海马和颞叶的结构和功能,避免出现海马硬化<sup>[23]</sup>。本研究 11 例患者全部使用激素,部分患者联合 IVIg 和(或)二线免疫治疗,无 1 例使用血浆置换,病情均有不同程度改善,单独使用激素治疗患者症状改善不及联合免疫治疗效果显著,尤其癫痫发作显著减少,但认知障碍改善缓慢,同既往研究报道结果一致<sup>[7]</sup>。3~12 个月随访 5 例,3 例使用长程免疫维持治疗 6~12 个月,测评 mRS<2; 2 例复发, mRS 3 分,均未使用二线长程免疫维持治疗,本研究显示治疗后长程免疫维持治疗有助于改善预后和降低复发率。6 例失访。本研究样本量小,随访时间短,需要更长的随访期和更多的病例来证实。LG11 抗体脑炎是一种预后相对较好的自身免疫性疾病,早期接受免疫治疗可改善长期预后,减少并发症<sup>[22]</sup>,有研究报道该病病死率约为 6%<sup>[2]</sup>,本研究未出现患者死亡。本研究为回顾性研究,随访比例低,对预后、复发率及肿瘤发生率总结不足。

**伦理学声明:** 本研究方案经由解放军总医院第六

医学中心伦理委员会审批(批号:HZKY-PJ-2023-43)。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**赵丽涛负责数据收集、撰写论文、绘制图表、修改论文;王志伟参与数据收集、文献收集;戚晓昆负责论文设计、指导撰写文章;刘建国参与研究过程实施;俞英欣负责拟定写作思路研究过程实施、修改论文并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [2] 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.
- [3] Yamagata A, Fukui S. Insights into the mechanisms of epilepsy from structural biology of LGI1-ADAM22 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(2): 267-274.
- [4] van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(5): 290-301.
- [5] Lugarù E, Kaushik R, Leite M, et al. LGI1 downregulation increases neuronal circuit excitability [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(12): 2836-2846.
- [6] Orozco E, Valencia-Sanchez C, Britton J, et al. Autoimmune encephalitis criteria in clinical practice [J]. *Neurol Clin Pract*, 2023, 13(3): e200151.
- [7] Li W, Wu S, Meng Q, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 96.
- [8] van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up [J]. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449-1456.
- [9] Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management [J]. *Pract Neurol*, 2021, 21(5): 412-423.
- [10] Binks SNM, Klein CJ, Waters P, et al. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(5): 526-534.
- [11] Baumgartner T, Pitsch J, Olaciregui-Dague K, et al. Seizure underreporting in LGI1 and CASPR2 antibody encephalitis [J]. *Epilepsia*, 2022, 63(9): e100-e105.
- [12] Gao L, Liu A, Zhan S, et al. Clinical characterization of autoimmune LGI1 antibody limbic encephalitis [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 56: 165-169.
- [13] Giorelli M, Aniello MS, Altomare S, et al. Motor phenomena associated with leucine-rich glioma-inactivated (LGI1) encephalitis [J]. *Cureus*, 2023: e35882.
- [14] Shao X, Fan S, Luo H, et al. Brain magnetic resonance imaging characteristics of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis and their clinical relevance: a single-center study in China [J]. *Front Neurol*, 2021, 11: 618109.
- [15] Liu X, Shan W, Zhao X, et al. The clinical value of <sup>18</sup>F-FDG-PET in autoimmune encephalitis associated with LGI1 antibody [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 418.
- [16] 李欢欢, 程仙送, 封兰兰, 等. 多重抗神经元抗体阳性自身免疫性脑炎临床特点分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(2): 92-98.
- [17] Qiao S, Wu HK, Liu LL, et al. Clinical features and long-term outcomes of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis: a multi-center study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 203-212.
- [18] Wang SJ, Zhao YY, Wang QZ, et al. Pearls & Oysters: Limbic encephalitis associated with positive anti-LGI1 and antithyroid antibodies [J]. *Neurology*, 2016, 86(2): e16-e18.
- [19] Rissanen E, Carter K, Cicero S, et al. Cortical and subcortical dysmetabolism are dynamic markers of clinical disability and course in anti-LGI1 encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(2): e1136.
- [20] Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, et al. Abnormal brain metabolism on FDG-PET/CT is a common early finding in autoimmune encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(4): e352.
- [21] Sadaghiani MS, Roman S, Diaz-Arias LA, et al. Comparison of quantitative FDG-PET and MRI in anti-LGI1 autoimmune encephalitis [J]. *Neuroradiology*, 2023, 65(8): 1225-1238.
- [22] Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(3): 309-315.
- [23] Berzero G, Karantoni E, Dehais C, et al. Early intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with onconeural antibodies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(7): 789-792.

引证本文: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.