

伴有精神症状的自身免疫性脑炎的临床特点分析

苏杭, 刘芳, 何志义

摘要: **目的** 分析不同抗体类型自身免疫性脑炎患者精神症状的特点。**方法** 回顾性研究了自身免疫性脑炎患者的临床特点。对免疫脑患者的精神症状进行分析。对象:2019年9月到2020年12月就诊于中国医科大学附属第一医院神经内科确诊为自身免疫性脑炎的患者。**结果** 抗体阳性为20例,临床表现中最常见的依次是抽搐发作、精神症状、意识障碍、记忆力下降。**结论** 各亚型自身免疫性脑炎患者精神症状无明显差异,即不能通过患者的精神症状判断免疫脑抗体类型。

关键词: 自身免疫性脑炎; 精神症状; 抗 N-methyl-D-aspartate receptor 抗体; 抗 Leucine Glioma Inactivated 1 抗体

中图分类号:R512.3 文献标识码:A

Clinical characteristics of autoimmune encephalitis with mental symptoms SU Hang, LIU Fang, HE Zhiyi. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Liaoning Province, Shenyang 110000, China)

Abstract: Objective To analyze the characteristics of mental symptoms in patients with autoimmune encephalitis with different antibody types. **Methods** The clinical characteristics of patients with autoimmune encephalitis were retrospectively studied. The mental symptoms of patients with autoimmune brain were analyzed. **Subjects:** Patients diagnosed with autoimmune encephalitis admitted to the Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of China Medical University from September 2019 to December 2020. **Results** There were 20 cases with positive antibody, and the most common clinical manifestations were convulsion, mental symptoms, consciousness disorder and memory decline. One tumor was found in NMDAR AE, which was teratoma of ovary. **Conclusion** The mental symptoms of patients with subtypes of autoimmune encephalitis have no significant difference, that is, the type of autoimmune brain antibodies can not be determined by the patients' major mental symptoms.

Key words: Autoimmune encephalitis; Mental symptoms; Anti N-methyl-D-aspartate receptor antibody; Anti Leucine Glioma Inactivated 1 antibody

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一种对免疫治疗反应较好的免疫介导的中枢神经系统疾病。随着2007年第一例NMDAR抗体AE的发现^[1],后续的一些神经元表面抗体包括:LGII、CASPR2、GlyR1等抗体AE也纷纷出现。AE可以发生在任何年纪,从儿童到老人,同时在男性和女性中均可发生。AE的临床表现主要包括认知障碍、抽搐发作以及精神症状等,并且精神症状通常出现在AE的起始阶段,病程越长,患者表现为精神症状的可能性越小,或者说越容易与真正的精神疾病相鉴别^[2]。已经有很多研究证实了在自身免疫和精神症状两者之间存在着联系^[3]。在很多AE患者中,精神症状常作为他们的第一主诉^[4]。并且在一些NMDAR抗体阳性的患者中,几乎没有或很少有神经系统症状,仅表现为精神症状,有学者也将其称为自身免疫性精神疾病^[5]。同时一项调查发现,在有精神症状的患者中,有超过50%的患者脑脊液中检测到了神经元自身抗体^[6]。这项研究证实了自身抗体在有精神症状患者中的重要性。在出现精神症状的AE患者中,若未表现出典型的AE症状,AE被诊断出来的可能性较小。重要的是,在精神症状中,

若是由自身免疫性脑炎引起的,是可以被治愈的,因此早期诊断出AE引起的精神症状是十分必要的。同时,由于精神症状的出现,使很多AE患者就诊于精神科,AE患者不能得到及时的诊断和治疗,带来不良预后。因此,本文通过对20例确诊AE的患者的精神症状进行分析,以期能寻找出不同亚型的精神症状方面的特异性表现。

1 方法

1.1 参与对象 2019年9月到2020年12月就诊于中国医科大学附属第一医院神经内科确诊为自身免疫性脑炎患者。

1.2 研究方法 回顾性地对20例确诊为AE的患者的纸质和电子病例进行分析整理,包括患者临床资料(见表1)。通常是检测具有高度特异性的IgG自身抗体,为了研究的准确性,同时外送血清和脑脊液进行检测,抗体类型包括:AMPA、CASPR2、

收稿日期:2021-09-06;修订日期:2021-11-25

作者单位:(中国医科大学附属第一医院神经内科,辽宁 沈阳 110000)

通讯作者:何志义, E-mail: Hezhiyi0301@sina.com

GABABR、GAD65、LGI1、NMDAR、GlyR1 抗体。检测方法为 CBA 法,即细胞基质检测法。

1.3 诊断标准 根据 2017 年中国自身免疫性脑炎诊治专家共识标准确诊为 AE 的患者^[7]。

2 结果

在 20 例 AE 患者中,最常见的抗体类型分别是 NMDAR 和 LGI1,分别有 8 例(40%)、7 例(35%),其他分别为 2 例(10%) CASPR2 抗体、1 例(5%) GABA_B 抗体、1 例 GlyR1 抗体,另外有 1 例患者同时含有 LGI1 和 GAD65 两种抗体。在 AE 患者的临床表现中,有 13 例(65%)患者出现抽搐发作。有 9 例患者出现精神症状(45%),有 4 例(20%)患者出现意识障碍,有 3 例(15%)患者出现记忆力下降。其中有 8 例(40%)患者有发热、头痛等前驱症状。其他不典型表现包括视物成双 2 例、肢体活动不灵 1 例。

脑电图检查在 20 例患者中,有 14 例(70%)患者有脑电图异常,其中轻度异常脑电图患者有 3 例(15%),中度异常脑电图有 10 例(50%),重度异常脑电图有 1 例(5%)。

20 例患者中有 10 例(50%)患者 MRI 出现异常表现。其中有 3 例(15%)患者表现为单侧海马/颞叶内侧高信号,其他非特异性表现为例 4(20%),有 2 例(10%)出现 DWI 示弥散受限高信号,ADC 值略减低,1 例(5%) DWI 弥散稍高信号改变,相应 ADC 未见低信号改变。在 8 例 NMDAR 抗体 AE 患者中,出现精神症状的有 5 例(62.5%),在 7 例 LGI1 抗体 AE 中,出现精神症状的有 2 例(28.6%),在 2 例 CASPR2 抗体 AE 中,1 例出现精神症状(50%),在其他 12 例 AE 中未出现精神症状(见表 2)。

表 1 AE 患者的临床资料

编号	抗体	年龄/性别	临床表现	脑电图	MRI
1	NMDAR	17/男	头痛、抽搐	正常	正常
2	NMDAR	54/男	头痛、抽搐、行为改变、意识障碍	轻度异常脑电图	正常
3	NMDAR	51/女	头痛、抽搐、行为改变、精神异常	中度异常脑电图	正常
4	LGI1	31/女	抽搐、精神异常、意识障碍	正常	正常
5	LGI1	53/男	抽搐	中度异常 脑电图	DWI 示双侧顶叶皮质下可见条索状弥散受限高信号影,相应 DWI 呈略低信号改变
6	NMDAR	54/女	高热、寒战、抽搐、意识障碍	重度异常脑电图: 有异常慢波活动	左侧额叶皮质下可见小斑点状长 T ₂ 信号,FLAIR 呈高信号,余未见异常
7	LGI1	53/女	抽搐	中度异常脑电图,θ 频 带显示高功率值	左侧基底节区 异常信号影
8	CASPR2	80/男	发作性意识不清、抽搐、行为异常	中度异常脑电图	正常
9	LGI1	51/女	头痛、抽搐、记忆力下降	中度异常脑电图	右侧海马旁回可见稍高信号影
10	NMDAR	28/女	头痛、精神症状、行为异常	广泛中度异常,σ 频 带显示高功率值	正常
11	LGI1	68/女	抽搐	中度异常脑电图	DWI 左侧基底节区斑片状弥散稍高信号改变,相应 ADC 未见低信号改变
12	GAD65 LGI1	34/男	记忆力下降	正常	左侧海马病变
13	NMDAR	14/女	抽搐	轻度异常脑电图	正常
14	NMDAR	28/男	头痛、认知障碍、性格改变	正常	正常
15	GlyR1	50/男	头痛、左腿痉挛麻木、吞咽 困难、视物成双、意识障碍	正常	正常
16	CASPR2	73/男	头痛、视物成双	中度异常脑电图	DWI 示右侧顶枕叶皮质团片状、脑回状弥散受限高信号,ADC 值略减低
17	GABA _B	69/男	抽搐、意识不清	中度异常脑电图	正常
18	LGI1	65/女	行为异常、精神症状	中度异常脑电图	右侧颞叶内侧回、左侧胼胝体压部病变
19	LGI1	57/男	抽搐	正常	双侧基底节对称性斑片状 T ₁ 高信号影
20	NMDAR	31/女	抽搐、人格改变	轻度异常脑电图	正常

1. AMPAR -α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor;2. GAD65 -glutamic acid decarboxylase 65;3. NMDAR -N-methyl-D-aspartate receptor;4. LGI1 -Leucine Glioma Inactivated 1;5. GABABR -gamma-aminobutyric acid-B receptor;7. CASPR2 -contactin-associated protein-like 2;8. MRI -magnetic resonance imaging;9. DWI -diffusion weighted imaging;10. ADC -apparent diffusion coefficient;11. CBA -Cell-Based Assay;12. GlyR1 -Glycine receptor 1

表 2 各亚型 AE 患者的临床表现

抗体类型	精神症状	精神症状	其他临床表现
NMDAR (8 例)	6 例 (62.5%)	行为异常 (烦躁易怒、暴躁、不认识家人、胡言乱语、唱歌、多动)、被害妄想、嫉妒妄想、幻听、幻视	抽搐发作、记忆力下降、意识障碍
LGII (7 例)	2 例 (28.6%)	行为异常 (双目紧闭、不能言语、问话不答、四肢不遵)、精神症状 (不自主苦笑)	抽搐发作、记忆力下降
CASPR2 (2 例)	1 例 (50%)	行为异常 (大喊大叫、胡言乱语)、幻听	抽搐发作、意识障碍、记忆力下降
GABA _B (1 例)	无	无	抽搐、意识不清
GlyR1 (1 例)	无	无	头痛、左腿痉挛麻木、吞咽困难、视物成双、意识障碍

3 讨论

在自身免疫性脑炎患者中, NMDAR 抗体 AE 约占所有 AE 患者的 80%, 是最常见的抗体类型^[8], 在本研究中的 20 例 AE 患者中, 最常见的抗体类型也是 NMDAR 抗体, 约占 40%。在 NMDAR 抗体自免脑患者的女性患者中, 有 80% 以上的患者表现为精神症状, 其中有 60% 以上的患者最开始会就诊于精神科^[9~12]。在 NMDAR 抗体 AE 中, 精神症状多种多样并且多数是非特异性的^[13], 精神症状主要包括幻视和幻听、被害妄想、抑郁或躁狂、强迫症、行为异常和睡眠障碍等^[10,12]。在本研究的 NMDAR 抗体 AE 中, 有 62.5% 的患者出现精神症状, 症状包括: 行为改变 (烦躁易怒、暴躁、不认识家人、胡言乱语、唱歌、多动等)、被害妄想、嫉妒妄想、幻听、幻视。有研究表明, 在 NMDAR 抗体 AE 中, 最常见的表现是躁动, 之后分别是行为异常和视听幻觉^[7]。在 LGII 抗体 AE 中, 其精神症状也是非特异性的, 包括抑郁, 偏执, 行为异常和幻视^[14,15]。本研究的 LGII 抗体 AE 中, 有 28.6% 的患者出现精神症状, 包括行为异常 (双目紧闭、不能言语、问话不答、四肢不遵)、精神症状 (不自主苦笑)。在其他亚型的 AE 中, 也只有 1 例患者出现精神症状, 见于 CASPR2 抗体包括行为异常 (大喊大叫、胡言乱语)、幻听。相关研究发现在 CASPR2 抗体 AE 中的精神症状多表现为与额叶功能障碍相关的性格改变以及幻听、幻视、被害妄想、抑郁、睡眠障碍等^[16]。从本研究中可以看出, 精神症状最常见于 NMDAR 抗体 AE 中。同时也证实了精神症状是非特异性的, 不能依靠特异性精神症状来诊断自免脑。但也有研究发现, 有些亚型的 AE 有着相对特异性的精神症状, 如在血清抗 NMDAR 抗体 AE 患者中的在紧张症是特异性的^[17], 但在本研究中并未发现。

在本研究中, 出现了一些与之前的研究不同的不典型的临床表现。首先, 在 1 例 CASPR2 抗体 AE 中, 出现了视物成双的临床表现。另外, 在 GlyR1 抗体 AE 中, 除了出现视物成双, 还出现左腿痉挛麻木、吞咽困难等表现。在第 1 例患者的头部 MRI 中: DWI 示右侧顶枕叶皮质团片状、脑回状弥散受限高信号, ADC 值略减低, 后 1 例患者头部 MRI 未见明显异常。

在 20 例自身免疫性脑炎患者的 10 例异常头部 MRI 中, 有 3 例患者出现 DWI 弥散受限高信号, 其中 2 例 ADC 值略减低, 1 例 ADC 未见低信号。1 例为双侧顶叶异常信号, 1 例为右侧顶枕叶皮质异常信号, 1 例 DWI 左侧基底节区斑片状弥散稍高信号改变。综合患者的临床表现, 考虑为自身免疫性脑炎引起的影像学改变而不是新发的梗死灶。提醒临床医生, 不能单独依靠影像学改变来判断病灶的性质。

关于自身免疫性脑炎患者精神症状出现的机制尚未明确。但已经有研究发现, 在 NMDAR 抗体自免脑患者中, NMDA 受体在边缘系统、前脑、下丘脑等部位高度表达, 自免脑发生时产生的 NMDA 受体抗体与该受体结合, 使受体数量减少, 从而导致精神症状的发生^[18]; LGII 抗体 AE 患者中, LGII 高表达于人脑海马区, 起着记忆和兴奋大脑的作用, 对大脑边缘系统的活动也起着至关重要的作用, 因此当 LGII 受到抗体攻击时, 也会产生精神症状^[19]; 在 AMPAR 抗体脑炎患者中, AMPAR 表达于海马、基底节等结构, 调节兴奋性突触的传递, 当其被免疫反应破坏时, 突触传递异常从而导致边缘系统功能障碍, 精神症状由此发生^[20], 综合以上研究可以看出, 对于自免脑患者精神症状发生的机制可以概括为: 当 AE 不同抗体产生时, 相应受体数目减少, 受体存在于海马区等结构, 此类结构影响边缘系统的功能, 而

当边缘系统受累时,精神症状随之发生。

自身免疫性脑炎患者的一线治疗方案仍然是免疫治疗。包括类固醇激素、免疫球蛋白和血浆置换;一线药物无效时,二线治疗方案也可以有效改善患者预后^[21]。药物包括环磷酰胺和利妥昔单抗等免疫制剂。近年来,Schejbe 等^[22]研究发现在上述治疗方法无效时,应用硼替佐米的患者,临床症状得到了改善。对于 AE 患者精神症状的治疗,药物治疗包括奥氮平、氯硝西泮、丙戊酸钠等,但要注意锥体外系等不良反应。

总之,本研究表明不同抗体类型的 AE,其精神症状无特异性,不能通过某一种精神症状的发生提示特定亚型的 AE。在本研究中存在着一定的局限,由于样本含量少,除 NMDAR、LGI1 抗体,其他抗体类型的数量较少,无法明确精神症状与它们之间是否有特异性的关系。因此需要更多的前瞻性研究来进一步探讨 AE 患者中精神症状的特点和特异性。同时,本研究也提出了一个重要的问题,就是当一个患者同时出现精神症状时,要想到自免脑的诊断。

[参考文献]

- [1] Pollak TA, Lennox BR, Müller S, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(1): 93-108.
- [2] Navalli D, Mutalik NR, Jayalakshmi G. Leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody-positive limbic encephalitis in a patient with adenocarcinoma of prostate: A case report[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2019, 22(1): 121-122.
- [3] 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.
- [4] Steiner J, Prüss H, Köhler S, et al. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2020, 21(4): 241-254.
- [5] Herken J, Prüss H. Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 16(8): 25.
- [6] Masdeu JC, Dalmau J, Berman KF. NMDA receptor internalization by autoantibodies: a reversible mechanism underlying psychosis[J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(5): 300-310.
- [7] 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.
- [8] Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune Encephalitis: An Expanding Frontier of Neuroimmunology[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9): 1122-1127.
- [9] Endres D, Perlov E, Baumgartner A, et al. Immunological findings in psychotic syndromes: a tertiary care hospital's CSF sample of 180 patients[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 476.
- [10] Honnorat J, Plazat LO. Autoimmune encephalitis and psychiatric disorders[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2018, 174(4): 228-236.
- [11] 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.
- [12] Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- [13] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1655-1667.
- [14] Navarro V, Kas A, Apartis E, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1079-1093.
- [15] Körtvelyessy P, Bauer J, Stoppel CM, et al. Complement-associated neuronal loss in a patient with CASPR2 antibody-associated encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflamm*, 2015, 2(2): e75.
- [16] Hansen N, Timäus C. Autoimmune encephalitis with psychiatric features in adults: historical evolution and prospective challenge[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(1): 1-14.
- [17] Gulyayeva NA, Massie MJ, Duhamel KN. Anti-NMDA receptor encephalitis: psychiatric presentation and diagnostic challenges from psychosomatic medicine perspective[J]. *Palliative and Supportive Care*, 2014, 12(2): 159-163.
- [18] Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, et al. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis[J]. *J Neurol*, 2019, 266(2): 450-460.
- [19] da Rocha AJ, Nunes RH, Maia Ac Jr, et al. Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(12): 2196-205.
- [20] Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, et al. Bonezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2017, 88(4): 366-370.
- [21] Messelmani M, Fekih-Mrissa N, Zaouali J, et al. Limbic encephalitis associated with leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies[J]. *Ann Saudi Med*, 2015, 35(1): 76-79.
- [22] Sarkis RA, Coffey MJ, Cooper JJ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of psychiatric phenotypes and management considerations: A report of the American neuropsychiatric association committee on research[J]. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*, 2019, 31(2): 137-142.