

AMPA 与 NMDA 抗体重叠的自身免疫性脑炎 合并眼阵挛-肌阵挛综合征 1 例报告

江佳佳, 杨 伊, 王文暄, 刘雅菁, 尹梓瞳, 冯双浩, 李小艳, 卜 晖

摘 要: 眼阵挛-肌阵挛综合征(OMS)是一种少见的神经系统综合征,与肿瘤相关,常见于儿童,成人少见,其特征是不自主、无节律、混乱、多向的眼球不自主运动,通常伴有四肢和躯干肌阵挛性抽搐、共济失调。抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体(AMPA)与抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体重叠的自身免疫性脑炎合并眼阵挛-肌阵挛综合征的病例报道更为少见,对其临床表现及治疗缺乏全面的认识。现报道1例AMPA与NMDAR抗体重叠的自身免疫性脑炎合并眼阵挛-肌阵挛综合征患者,并基于此病例对国内外相关文献进行复习,以期提高临床医生的认识。

关键词: 自身免疫性脑炎; α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸; N-甲基-D-天冬氨酸; 边缘性脑炎; 重叠综合征; 眼阵挛-肌阵挛综合征

中图分类号:R512.3 文献标识码:A

A case report of anti-NMDAR and anti-AMPA autoimmune encephalitis with opsoclonus-myoclonus syndrome
JIANG Jiajia, YANG Yi, WANG Wenxuan, et al. (Department of Neurology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004, China)

Abstract: Opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) is a rare neurological syndrome associated with tumors, which is more common in children than in adults. It is characterized by involuntary, arrhythmic, chaotic, multidirectional saccades, usually accompanied by limb and trunk myoclonic seizures and ataxia. Case reports are even rare on OMS complicated by autoimmune encephalitis with overlapping antibodies against the alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) and N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), and its clinical manifestations and treatment are poorly understood. We report a case of autoimmune encephalitis with OMS positive for both NMDAR and AMPAR antibodies, and also review relevant literature to help improve the understanding of the condition.

Key words: Autoimmune encephalitis; Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; N-methyl-D-aspartate; Limbic encephalitis; Overlap syndrome; Opsoclonus-myoclonus syndrome

目前自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)患病比例占脑炎病例的10%~20%,以抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎最常见,约占AE患者的80%,而抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体(anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPAR)脑炎在国内外报道均少见,关于AMPA与NMDAR抗体重叠的自身免疫性脑炎合并眼阵挛-肌阵挛综合征的病例报道更为少见,对其临床表现及治疗缺乏全面的认识。现报道1例AMPA与NMDA抗体重叠的自身免疫性脑炎合并眼阵挛-肌阵挛综合征患者,并基于此病例对国内外相关文献进行复习,以期提高临床医生的认识。

1 病例资料

患者,女,20岁。主因“头晕、走路不稳20 d,言语混乱3 d”入院。患者缘于入院前20 d无明显诱因于安静状态下突然头晕,视物晃动,伴恶心、呕吐、右侧面部麻木,伴眼球不自主运动,闭眼、睡眠不消失,于当地医院就诊,查头部MRI+DWI+MRA未见明显异常。诊断前庭神经炎。给予甲泼尼龙20 mg/d,症状无明显好转。15 d前逐渐出现走路不稳,需搀扶行走,5 d前受惊吓后出现言语增多,逻辑混乱,双上肢动作增多,行走困难加重,3 d前出现言语混乱,持续自言自语,反应迟钝。神经系统查体:神清,反应迟钝,言语增多,逻辑思维混乱,语速缓慢,计算力差,执行力差,理解力、定向力、记忆力可。双瞳孔正大等圆,直径=3 mm,对光反射灵敏,双眼固视有右

跳性眼震,扫视震荡、眼球扑动,凝视时可见粗大眼震、方向不定、水平+旋转,闭眼加重;伸舌居中,四肢肌力V级,四肢肌张力低,双足可见不自主抖动,双侧腱反射对称(++) ,双侧巴氏征(-)。感觉查体未见异常,颈软,无抵抗。双上肢指鼻实验稳准,双下肢跟膝胫欠稳准,闭目难立征睁眼(+)、闭眼(+)。

入院后辅助检查示:血常规,单核细胞绝对值 $0.71 \times 10^9/L$ 。便常规、氧化低密度脂蛋白、甲功游离五项、糖化血红蛋白、自身抗体系列未见异常。头部MR、DWI、SWI均未见明显异常。患者为青年女性,急性起病,以头晕、走路不稳、言语混乱为主症,查体发现凝视时可见粗大眼震、方向不定、水平+旋转,闭眼加重,双足可见不自主抖动,双下肢跟膝胫欠稳准,闭目难立征睁眼(+)、闭眼(+) ,考虑为眼阵挛-肌阵挛综合征(opsoclonus-myoclonus syndrome, OMS),不能排除副肿瘤综合征。因此行腰穿检查,压力为150 mmH₂O,脑脊液常规、生化未见明显异常,送检副肿瘤相关抗体均为阴性。脑脊液自身免疫性脑炎抗体(CBA法):NMDAR-IgG阳性(1:10),AMPA2-IgG阳性(1:10);血清自身免疫性脑炎抗体:NMDAR-IgG阳性(1:100),AMPA2-IgG阳性(1:100)(见图1)。行脑电图检查示轻度异常(调节

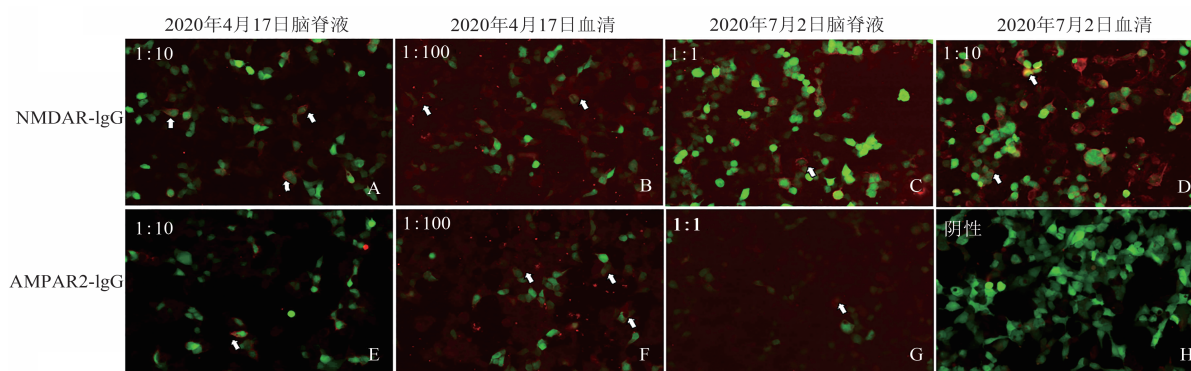
收稿日期:2023-08-20;修订日期:2023-11-25

作者单位:(河北医科大学第二医院,河北 石家庄 050004)

通信作者:卜 晖, E-mail:26500825@hebm. edu. cn

及调幅较差,各导联混有多量低波幅 θ 波)。行肿瘤筛查:肿瘤标志物全项、胸部CT平扫未见明确异常。CT盆腔平扫:右侧附件区肿物,囊性畸胎瘤可能。进一步行妇科超声检查示:右卵巢内鞍区及强回声待查(卵巢病变?)。行手术切除后,病理证实为卵巢畸胎瘤。诊断为:(1)自身免疫性脑炎(NMDAR、AMPR抗体阳性);(2)眼阵挛-肌阵挛综合征;(3)卵巢畸胎瘤。给予人免疫球蛋白[0.4 mg/(kg·d), $\times 5$ d]治疗,患者仍有躁动、自言自语、持续翻滚,夜间睡眠差,给予咪达唑仑、富马酸喹硫平控制精神症状,且患者心率明显增快,给予酒石酸美托洛尔控制心率。经治疗,眼球震颤明显好转,行走不稳较前稍好转,仍有精神症状、烦躁、自言自语、逻辑思维混乱,不能正常交流,与第一次人免疫球蛋白间隔15 d后再次给予第二轮人免疫球蛋白[0.4 mg/(kg·d), $\times 5$ d]

封闭抗体、甲泼尼龙(500 mg $\times 3$ d,每3 d减半,第9天后改为甲泼尼龙片60 mg/d)冲击治疗,并给予硫唑嘌呤抑制免疫反应,后转至专科病房继续控制精神症状。3个月后,患者症状好转,可正常学习生活,仍有言语少,近记忆力差,查体未见异常,复查脑脊液生化、常规、视频脑电图未见明显异常。复查脑脊液自身免疫性脑炎抗体:NMDAR-IgG 阳性(1:1),AMPR2-IgG 阳性(1:1);血清自身免疫性脑炎抗体:NMDAR-IgG 阳性(1:10),AMPR2-IgG 阴性(见图1);血清及脑脊液AMPR-IgG、NMDAR-IgG滴度均下降。出院后继续口服甲泼尼龙片(每周减4 mg,减至8 mg后维持)、硫唑嘌呤。出院3年随访患者未再出现眼阵挛、肌阵挛、共济失调、精神行为异常,可正常学习和生活。



2020年4月脑脊液NMDAR-IgG(A)、AMPR2-IgG 阳性荧光图(B),血清NMDAR-IgG(C)、AMPR2-IgG 阳性荧光图(D)。2020年7月复查脑脊液NMDAR-IgG(E)、AMPR2-IgG 阳性荧光图(F),复查血清NMDAR-IgG 阳性荧光图(G),AMPR2-IgG 阴性荧光图(H)。

图1 免疫荧光检测NMDAR、AMPR2抗体结果

2 讨论

自身免疫性脑炎相关抗体可分为两类:(1)胞内抗原抗体,如抗Hu、Yo、Ma2抗体等;(2)抗细胞表面抗原抗体,如NMDAR、Gly、LGI1、Caspr2、GABA、AMPA等^[1,2]。绝大多数自身免疫性脑炎患者只有一种抗体,出现两种或两种以上抗体的情况非常罕见^[3]。AMPR是一种谷氨酸受体的亚型,是记忆、学习和癫痫发作机制的基础。AMPR是离子型谷氨酸受体,在哺乳动物中高度保守,介导大脑中大部分快速型兴奋性神经传递。AMPR主要分布于海马、杏仁核、岛叶,因此边缘性脑炎(limbic encephalitis, LE)的症状是抗AMPR脑炎的主要表现,认知功能障碍发生率最高,包括短期记忆丧失、定向障碍、执行功能障碍等^[4-6]。抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)是由多种亚基组成,在神经系统中广泛存在,在前额叶皮质、丘脑、海马等部位高表达,主要参与学习与记忆等活动。抗NMDAR脑炎临床表现主要为精神行为异常、认知障碍、癫痫发作、不自主运动、自主神经功能障碍、记忆下降、语言功能障碍、运动障碍、意识障碍等^[7]。有研究表明,抗AMPR、NMDAR抗体与受体结合,可逆性地降低谷氨酸能突触的功能,从而引起患者的记忆、行为、认知功能障碍^[4]。

Höftberger等^[8]报道的22例抗AMPR脑炎中例合并其他抗体阳性,其中2例患者合并NMDAR抗体,1例NMDAR抗体阳性的患者出现了精神症状、意识障碍、情绪激动、言语减少、癫痫发作和运动障碍,伴发卵巢畸胎瘤;另外1例AMPR抗体阳性合并NMDAR抗体阳性的患者临床表现不典型,症状为嗜睡、癫痫发作,伴发胸腺癌。本例患者考虑诊断为抗AMPR、NMDAR抗体的重叠综合征。有研究表明,4%~7.5%的抗NMDAR脑炎患者同时存在神经胶质或神经元表面抗体,在这个队列中的848例患者中,6例患者同时有NMDAR和AMPR抗体,其中5例患者患有癌症。合并存在神经元表面抗体患者的预后比合并存在神经胶质抗体或单独的NMDAR抗体脑炎患者更差,可能会影响预后,应早期使用二线免疫疗法^[9]。

本例患者血清AMPR抗体、NMDAR抗体重叠的现象引起我们的注意,患者的精神症状符合抗NMDAR脑炎的典型临床表现,记忆力减退等认知障碍符合抗AMPR脑炎的典型临床表现,考虑AMPR抗体、NMDAR抗体均具有致病性,为“双责任抗体”,符合抗体重叠现象以及临床表型重叠现象^[2,3]。此外,本患者有OMS,考虑OMS与抗NMDAR抗体有关。

本例患者的眼震、肢体不自主活动、共济失调等表现考虑为 OMS。OMS 特征性的表现为呈快速、粗大、多向的眼球不自主运动,因此又被称为“舞蹈眼综合征”,还包括肌阵挛(四肢和躯干的非癫痫不自主抽搐)和共济失调。OMS 的诊断应在以下四个特征中的三个出现时作出:眼阵挛、肌阵挛或共济失调、行为改变或睡眠障碍、存在肿瘤情况或抗神经元抗体^[10]。OMS 病因尚不清楚,神经病理检查和功能磁共振成像研究结果表明,OMS 涉及小脑顶核的去抑制。有研究表明 OMS 是自身免疫起源,但相关自身抗体和机制尚不清楚^[11]。Armangué 等^[12]报道了一项 114 例 OMS 成人患者的回顾性队列研究,其中 45 例(39%)为副肿瘤性 OMS(P-OMS),69 例(61%)为特发性 OMS(I-OMS)。在 P-OMS 中,最常见的相关肿瘤是肺癌(42%)、乳腺癌(22%)和卵巢畸胎瘤(18%)。在这项研究中 25 例患者(22%)具有经典 IgG 抗体,其中抗 Ri 抗体 8 例,抗 MA2 抗体 3 例,抗 Zic4 抗体 1 例,抗 CV2/CRMP5 抗体 1 例,抗甘氨酸受体(GlyR)抗体 9 例,抗 GABA-B 受体抗体 1 例,抗 NMDAR 抗体 1 例,抗 DPPX-6 抗体 1 例。本例患者 AMPAR 抗体和 NMDAR 抗体均为阳性,但尚未有 OMS 合并 AMPAR 抗体相关报道,因此考虑本例患者 OMS 与 NMDAR 抗体有关,NMDAR 抗体在 OMS 中的意义尚不清楚。国外有 3 例报告的 NMDAR 脑炎合并 OMS 患者同时有典型的 NMDAR 脑炎的精神神经症状(脑病^[13]、精神错乱^[14]或人格改变^[15])。Dumitrascu 等^[16]报道 1 例使用利妥昔单抗治疗难治性自身免疫性自主神经异常的情况下,出现了 OMS 症状并在脑脊液中检测出 NMDAR 抗体,但无神经精神表现。类似的病例还有 Urriola 等^[17]报道 1 例 26 岁的女性患者,NMDAR 抗体呈阳性,并患有畸胎瘤,表现为孤立的 OMS 而无脑病。

OMS 和其他副肿瘤综合征大多早于肿瘤的诊断,检测相关肿瘤仍然是 OMS 治疗的主要步骤。OMS 主要见于副肿瘤综合征,因此我们外送了副肿瘤综合征相关抗体检测,血及脑脊液的多项肿瘤相关抗体均为阴性,血肿瘤标记物均阴性,排除了副肿瘤综合征。本例患者经病理证实有卵巢畸胎瘤,经肿瘤切除后眼阵挛、肌阵挛及共济失调症状均逐渐消失。Christian 等^[18]报道 1 例 16 岁女性 OMS 患者患有卵巢畸胎瘤,手术切除肿瘤后患者眼阵挛肌阵挛症状消失,与本报道一致,说明患有肿瘤的 OMS 患者可通过切除肿瘤治疗。此外,本例患者使用两轮丙种球蛋白、大剂量激素等一线免疫治疗方案后仍存在精神症状,转入精神专科医院对症治疗,长期口服小剂量激素及硫唑嘌呤长程免疫治疗,随访 3 年,患者恢复良好,可正常学习生活。

本病例是两种抗神经元抗体的重叠综合征,既存在精神行为异常及记忆力下降等自身免疫性脑炎典型临床表现,又存在 OMS 症状,诊断为抗 AMPAR、NMDAR 抗体脑炎合并 OMS,在国内报道较少,在肿瘤切除和免疫调节治疗后,预后相对较好。OMS 与 NMDAR 抗体之间的关系尚不清楚,仍需进一步研究。

伦理学声明:本研究方案经由河北医科大学第二医院伦理委员会审批(批号:2023-R631),患者均签署知情同意书。

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:江佳佳负责论文设计、数据收集、撰写论文;杨伊、王文暄、刘雅菁、尹梓瞳、冯双浩负责文献收集、论文修改;卜晖、李小艳负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 张添依, 姚丽芬. 自身免疫性脑炎抗体相关重叠综合征的研究进展[J]. 中馈与神经疾病杂志, 2021, 38(12): 1138-1140.
- [3] 刘 斌, 任海涛, 关鸿志. 抗体相关自身免疫性脑炎的重叠综合征[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(1): 71-74.
- [4] Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location[J]. Ann Neurol, 2009, 65(4): 424-434.
- [5] Zhang TY, Cai MT, Zheng Y, et al. Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis: a review[J]. Front Immunol, 2021, 12: 652820.
- [6] Gardoni F, Stanic J, Scheggia D, et al. NMDA and AMPA receptor autoantibodies in brain disorders: from molecular mechanisms to clinical features[J]. Cells, 2021, 10(1): 77.
- [7] Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, et al. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (ab)-mediated encephalitis[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(4): 103057.
- [8] Höftberger R, van Sonderen A, Leybold F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients[J]. Neurology, 2015, 84(24): 2403-2412.
- [9] Martinez-Hernandez E, Guasp M, García-Serra A, et al. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies[J]. Neurology, 2020, 94(22): e2302-e2310.
- [10] Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults[J]. J Neurol, 2019, 266(6): 1541-1548.
- [11] Honnorat J. New findings in adult opsoclonus-myoclonus syndrome[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(4): 381.
- [12] Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(4): 417-424.
- [13] Smith JH, Dhamija R, Moseley BD, et al. N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis[J]. Arch Neurol, 2011, 68(8): 1069-1072.
- [14] Kurian M, Lalive PH, Dalmau JO, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Arch Neurol, 2010, 67(1): 118-121.
- [15] Player B, Harmelink M, Bordini B, et al. Pediatric opsoclonus-myoclonus-Ataxia syndrome associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Pediatr Neurol, 2015, 53(5): 456-458.
- [16] Dumitrascu OM, McKeon A, Zuniga L, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome during rituximab treatment for autoimmune autonomic ganglionopathy[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017, 4(5): e376.
- [17] Urriola NX, Helou J, Maamary J, et al. NMDA receptor antibody in teratoma-related opsoclonus-myoclonus syndrome[J]. J Clin Neurosci, 2018, 58: 203-204.
- [18] Park C, Aljabban I, Fanburg-Smith JC, et al. Pediatric whole body MRI detects causative ovarian teratoma in opsoclonus myoclonus syndrome[J]. Radiol Case Rep, 2019, 15(3): 204-209.

引证本文:江佳佳,杨 伊,王文暄,等. AMPA 与 NMDA 抗体重叠的自身免疫性脑炎合并眼阵挛-肌阵挛综合征 1 例报告[J]. 中馈与神经疾病杂志, 2024, 41(4): 369-371.