

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.01.0115

• 病例报告 •

抗 γ -氨基丁酸 B 型受体脑炎 1 例报告

沙从波, 喻绪恩*, 张亮亮, 张 龙, 王 训

安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科, 合肥 230061

[关键词] γ -氨基丁酸 B 型受体; 脑炎; 癫痫; 免疫抑制; 随访

[中图分类号] R 742.1 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2019)01-0115-02

Anti- γ -aminobutyric acid-B receptor encephalitis: a case report

SHA Cong-bo, YU Xu-en*, ZHANG Liang-liang, ZHANG Long, WANG Xun

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, Anhui, China

[Key words] γ -aminobutyric acid-B receptor; encephalitis; epilepsy; immunosuppression; follow-up

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(1): 115-116]

1 病例资料 患者, 男, 64岁, 因“先后发作性意识丧失、全身抽搐, 精神行为异常 3 个月”入院。患者于 2015 年 1 月 13 日 12:00 突发意识丧失、呼之不应, 双目上翻及全身抽搐 1 次, 持续 2 min 后自行缓解, 对当时发作情况不能回忆。2015 年 1 月 15 日凌晨上述症状再次发作 1 次, 发作形式及持续时间同前。于当地医院就诊, 查颅脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 示“左侧半卵圆中心可见斑点状长 T1 长 T2 信号”, 未明确诊断。2015 年 1 月 19 日 12:00 及 20:00 再次出现上述症状, 持续约 35 min, 发作前后无明显不适感, 发作间期患者睡眠偏多, 无意识障碍。当地医院予“苯巴比妥肌内注射 0.1 g \times 2 次、苯妥英钠口服及地西洋 20 mg 静脉滴注”, 癫痫发作基本控制。次日早晨入我院, 拟诊为“病毒性脑炎”, 予“更昔洛韦、甘露醇及丙种球蛋白 20 g”等治疗, 癫痫发作次数减少。后自动转入某省级医院, 颅脑 MRI 示左侧半卵圆中心可见斑点状长 T1 长 T2 信号, 脑脊液自身免疫性脑炎抗体检查提示抗 γ -氨基丁酸 B 型 (γ -aminobutyric acid-B, GABA_B) 受体抗体阳性 (1:100), 血液抗 GABA_B 受体抗体阴性。予“甲泼尼龙 0.5 g \times 5 d+丙种球蛋白 25 g \times 5 d、丙戊酸钠 0.5 g 每日 2 次、奥卡西平 0.3 g 每日 2 次”治疗, 癫痫发作控制。2015 年 2 月 11 日癫痫发作 3 次, 形式同前, 持续数分钟至 1 h 不等, 发作前有头部“蚁爬感”, 于当地医院急诊, 予“苯巴比妥 0.1 g 每日 3 次”肌内

注射, 癫痫未再发作。2015 年 4 月 22 日出现精神行为异常, 表现为躁狂, 咬人、打骂他人, 并自觉被他人伤害, 夜不能寐。遂急诊入我院诊治。病程中患者近记忆力减退明显, 偶有头颞部疼痛 (性质、持续时间不详), 无心慌、胸闷、头晕不适, 饮食、大小便均正常。否认家族有类似疾病史。体格检查: 体温 36.7 °C, 脉搏 60 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 120/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志欠清, 言语尚清, 躁狂, 对答部分切题, 查体欠合作。双侧瞳孔等大等圆, 直径约 2.0 mm, 对光反射灵敏。四肢肌力 V 级, 四肢肌张力正常, 四肢腱反射 (+), 双下肢病理征检查欠合作。

先后给予丙戊酸钠缓释片 0.5 g 每日 2 次、奥卡西平 0.3 g 每日 3 次、拉莫三嗪 25 mg 每日 1 次 (早), 癫痫未再发作; 服用奥氮平 1.25 mg 每日 1 次 (晚), 奋乃静 4 mg 每日 3 次, 齐拉西酮 20 mg 每日 1 次 (晚) 后, 精神行为正常。免疫抑制治疗方案: 丙种球蛋白 20 g \times 5 d+甲泼尼龙 1 g \times 3 d 静脉滴注, 休息 1 周后, 甲泼尼龙 1 g 静脉滴注, 每隔 5 d 1 次, 连续治疗 3 次。后每月入院 1 次, 予甲泼尼龙 1 g \times 3 d, 连续 5 个月。患者癫痫未再发作, 精神行为正常, 近记忆力减退明显改善。随访 3、6、9、12 个月时肺部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 平扫均未发现肿瘤。2016 年 2 月脑脊液自身免疫性脑炎抗体检查提示抗 GABA_B 受体抗体阴性, 血液抗 GABA_B 受体抗体阴性。

[收稿日期] 2018-11-01 [接受日期] 2018-12-23

[作者简介] 沙从波, 住院医师. E-mail: shacongbo@139.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0551-62361022, E-mail: yuxuen@163.com

2 讨论 GABA_B 和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 是新型边缘叶脑炎 (limbic encephalitis, LE) 相关神经元表面抗原。LE 是一种累及海马、杏仁核、岛叶及扣带回皮质等边缘结构的自身免疫性疾病,自身抗体介导的 LE 由细胞内 (抗 Hu、Yo 和 Ri 抗体等) 或抗神经元表面抗原受体 (抗 NMDA、AMPA 和 GABA 受体抗体等) 引起。抗 GABA_B 受体脑炎与 LE 的关系最初于 2010 年由 Lancaster 等^[1]提出,他们研究了 15 例血清或脑脊液 GABA_B 受体抗体阳性的 LE 患者,大部分以癫痫发作为首发症状,而且近半数患者患有肿瘤,其中以小细胞肺癌最常见。目前,国内外抗 GABA_B 受体脑炎的相关文献均较少。该病临床表现主要为近记忆力减退、顽固性癫痫发作、精神行为异常,有的可伴有肿瘤,如胸腺瘤、肺癌和女性卵巢肿瘤等^[2]。头颅 CT/MRI 等一般辅助检查无特异性,血液特别是脑脊液中检出抗 GABA_B 受体抗体是诊断的重要依据。治疗上主要以抑制免疫和控制癫痫发作和精神症状等对症处理为主。部分患者预后良好,也有患者半年内死亡的报道^[3]。

Kim 等^[4]对 83 例自身免疫性脑炎患者进行统计分析,结果发现最多的是抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA) 受体脑炎,占 50.6% (42/83),而抗 GABA_B 受体脑炎仅 5 例,占 6.0%。本例患者最初以全身性强直阵挛性癫痫发作急性起病,病前无感染史,经抗病毒、控制癫痫治疗后,症状基本趋于稳定;此次出现严重的精神行为异常,表现为咬人、打骂他人、自伤、伤人等攻击行为,且存在严重的被害妄想、躁狂等。从患者病程而言,其中枢神经系统感染可能性较大,副肿瘤指标及肺部 CT 平扫未见明显占位性病灶,再结合患者脑脊液抗 GABA_B 受体抗体阳性,滴度为 1:100,对免疫抑制剂治疗反映良好,因此,该患者抗 GABA_B 受体脑炎的诊断成立。抗免疫制剂主要是抑制存在于脑、脊髓、海马、丘脑、小脑中的 GABA_B 受体与抗体复合体的形成,从而达到治疗效果^[5]。

氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层成像/计算机断层扫描 (fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography, FDG-PET/CT) 检查能够显示基底节或肺部等高代谢,从而发现或排除副肿瘤因素,有助于抗 GABA_B 受体脑炎的诊断^[6]。本例患者考虑到经济问题,未行 FDG-PET/CT 检查以排除全身各部位肿瘤。Kim 等^[4]研究显示抗 GABA_B 受体脑炎患者小细胞肺癌的发生率为 50%~80%,提示定期复查胸部 X 线片和 (或) 肺部 CT 以及肿瘤指标非常重要。该患者随访 3、6、9、12 个月时肺部

CT 平扫均未发现肿瘤。

抗 GABA_B 受体脑炎一般表现为难治性癫痫,但是本例癫痫症状仅持续了 3 个月,其原因可能与患者首发癫痫表现为全身性强直阵挛性癫痫发作、脑电图未见明显异常,以及抗癫痫药物选择合理、患者对其反应良好有关。目前,影响抗 GABA_B 受体脑炎患者癫痫控制情况的因素未见相关报道。丙种免疫球蛋白对难治性癫痫作用的报道国内外均较少,国内最早见于 1997 年李爱云等^[7]对 24 例难治性癫痫患者运用丙种免疫球蛋白治疗,其近期有效率达 62.5%,远期有效率为 50%。癫痫与丙种免疫球蛋白的具体关系还需要大样本、随机化的研究。

综上,本病例首发症状为全身性强直阵挛性癫痫发作,表现为近记忆力减退,躁狂、攻击他人等精神行为异常,脑脊液抗 GABA_B 受体抗体阳性。患者经过免疫抑制治疗和抗癫痫、控制精神症状等治疗后,癫痫未再发作,精神行为如常,但近记忆力仍减退。当患者出现上述类似症状时,临床医师应该想到该病可能,还需检测脑脊液中自身免疫抗体以与其他类型的 LE 相鉴别。

[参考文献]

- [1] LANCASTER E, LAI M, PENG X, HUGHES E, CONSTANTINESCU R, RAIZER J, et al. Antibodies to the GABA_B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 67-76.
- [2] ZHANG Y, SU Y Y, GAO Y. A case of limbic encephalitis with positive antibody to the GABA_B receptor[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126: 3599-3600.
- [3] KRUEER M C, HOEFTBERGER R, LIM K Y, CORYELL J C, SVOBODA M D, WOLTJER R L, et al. Aggressive course in encephalitis with opsoclonus, ataxia, chorea, and seizures: the first pediatric case of γ -aminobutyric acid type B receptor autoimmunity[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71: 620-623.
- [4] KIM T J, LEE S T, SHIN J W, MOON J, LIM J A, BYUN J I, et al. Clinical manifestations and outcomes of the treatment of patients with GABA_B encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 270(1/2): 45-50.
- [5] ZULIANI L, GRAUS F, GIOMETTO B, BIEN C, VINCENT A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 638-645.
- [6] SU M, XU D, TIAN R. ¹⁸F-FDG PET/CT and MRI findings in a patient with anti-GABA_B receptor encephalitis[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40: 515-517.
- [7] 李爱云,苏长海,许春胜,范卫明,曹秋云,王洪新,等. 丙种球蛋白治疗难治性癫痫 24 例分析[J]. *滨州医学院学报*, 1997, 20: 87-89.

[本文编辑] 惠朝阳, 孙 岩