

• 案例分析 •

误诊为脑梗死、破伤风的抗甘氨酸受体 1 抗体脑炎 1 例报道

潘泽林, 谢富华[△], 杨 霞, 温艺超

(广州医科大学附属第二医院重症医学科, 广东 广州 510260)

[摘要] 回顾性分析该科收治的 1 例先后被误诊为脑梗死、破伤风的抗甘氨酸受体 1(GlyR1) 抗体脑炎患者的临床表现、辅助检查特点及治疗经验, 以丰富该病的临床资料, 提高临床医生对该病的认识, 为重症 GlyR1 抗体脑炎患者的诊治提供参考。

[关键词] 抗甘氨酸受体 1 抗体脑炎; 自身免疫性脑炎; 脑梗死; 破伤风; 误诊; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.08.038

中图法分类号:R745.1

文章编号:1009-5519(2023)08-1438-03

文献标识码:B

自身免疫性脑炎(AE)泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎^[1]。近些年,随着对 AE 的认识不断加强及检测手段的发展,一系列抗神经元细胞表面或突触蛋白的自身抗体被陆续发现。抗甘氨酸受体 1(GlyR1)抗体脑炎就是其中一种,属于一种罕见的神经系统疾病,由于其临床表现多样,各地检测手段的限制及发病率低,目前在国内外鲜有报道。该病在临床工作中容易误诊,需提高警惕。本文对 1 例先后被误诊为脑梗死、破伤风的 GlyR1 抗体脑炎病例进行报道。

1 临床资料

1.1 病例介绍 患者,男,52 岁,务农,因“左下肢无力伴言语不清、抽搐 1 个月”于 2021 年 7 月 21 日入住本院。患者 1 个月前无明显诱因出现左下肢无力,伴言语不清、嘴角歪斜,遂到当地医院(外院)就诊,行颅脑 CT 血管造影术(CTA)示:左颈总动脉、双侧颈内动脉虹吸部、双侧椎动脉管腔中度狭窄,狭窄率为 50%。头颅磁共振(MR)示:右侧额叶缺血灶可能性大。外院考虑脑梗死,予疏通血管、抗血小板聚集、调脂稳斑等对症治疗无明显好转,随后患者出现神志转差,四肢抽搐,躯干强直,张口困难,口腔分泌物增多,查体双侧踝阵挛,请感染科会诊后考虑破伤风,遂转至外院感染科予破伤风人免疫球蛋白治疗。6 月 29 日,患者出现呼吸困难加重,转重症监护室(ICU)后紧急行气管切开术,行脑脊液、血液宏基因检测均未见明显病原菌。先后予青霉素、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用美罗培南抗感染治疗,症状无明显好转。为进一步诊治,于 7 月 21 日转入本院。

1.2 入院查体 患者体温 37.1℃,脉搏 114 次/分,血压 217/104 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),嗜睡状,体形消瘦,气管切开接呼吸机,格拉斯哥昏迷评分法评分:6 分,大汗淋漓,被动体位,四肢冰冷。患者双

侧瞳孔等圆、等大,直径约 4 mm,对光反射灵敏,左侧眼球向左下凝视,右侧眼球能遵嘱运动。伸舌不能配合,颈项强直,张口,刺激可合拢。桶状胸,左侧肢体肌力Ⅲ级,右上肢肌力 0 级,右下肢肌力Ⅱ级,四肢、躯干肌张力明显增高,双侧膝腱反射、跟腱反射减退,双侧 Babinski 征阴性。

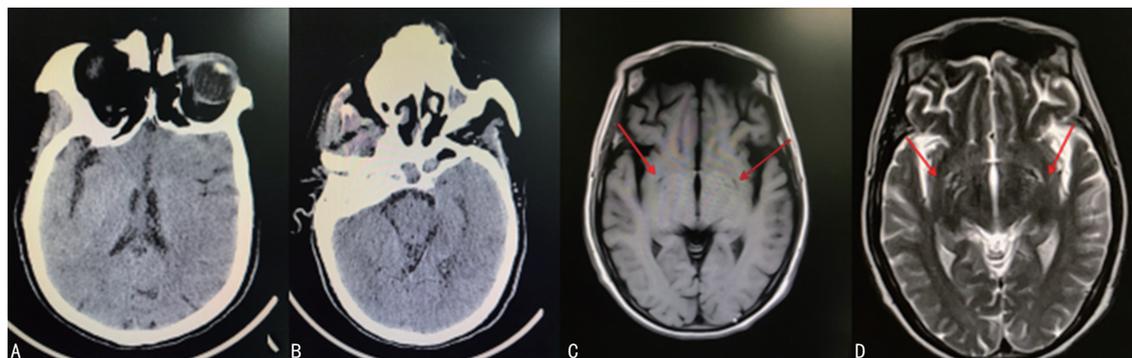
1.3 辅助检查 腰椎穿刺压力 170 mm H₂O(1 mm H₂O=0.098 kPa),澄清透明,白细胞计数 $5 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$,红细胞 0,蛋白定量 234 mg/L(-),葡萄糖 4 mmol/L(-),氯 131.4 mmol/L(-)。查肿瘤指标,肝、肾功能,甲状腺功能,心肌酶, C 反应蛋白均未见明显异常,风湿免疫抗体、肝炎、梅毒、艾滋病病毒抗体均为阴性。头颅 CT、MR 检查见图 1。脑电图:(1)各导联慢化 Alpha 频带能量增高,枕、后颞区明显。(2)各导联 Beta 波频带能量增高。(3)各导联慢波频带能量稍增高。肌电图:四肢多发周围神经混合性损害,运动、感觉均累及,右侧受累较左侧严重,轴索与脱髓鞘病变并存。

1.4 诊断与治疗 入院后患者反复躯干强直发作,角弓反张,双侧眼球向左下凝视,伴颜面部潮红、大汗淋漓、血压高、心率快、气道分泌物多等临床表现。先后予“丙戊酸+左乙拉西坦+苯巴比妥+氯硝西洋”治疗,效果不佳,予加强镇痛镇静(布托啡诺+丙泊酚+口服劳拉西洋),躯干强直渐能控制,余予乙哌立松缓解肌肉僵直症状、美罗培南抗感染、呼吸机支持等对症治疗。7 月 23 日外送第三方检测机构(广州金域医学检测中心)检查结果回报:血清、脑脊液均为阳性(图 2)。考虑为 GlyR1 抗体脑炎。立即予甲泼尼龙 500 mg 联合丙种球蛋白 20 g 冲击疗法。甲泼尼龙每 3 天减半,至 60 mg 时改口服泼尼松维持,每 2 周减 1 片(5 mg);丙种球蛋白连用 5 d 后停用,但患者症状无明显好转。遂 8 月 3 日(停用丙种球蛋白 1 周)起隔日行血浆置换(2 000 mL 新鲜血浆,血流速度 200

[△] 通信作者, E-mail: smileteeny@126.com。

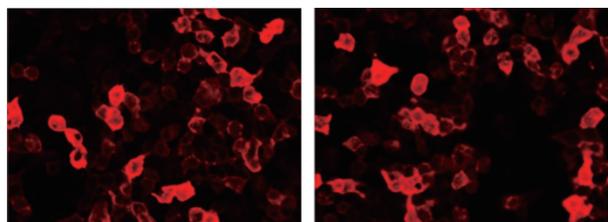
mL/h, 血浆 1 000 mL/h, 枸橼酸抗凝 3.0 mmol/L), 共 5 次, 首次血浆置换后患者精神症状较前好转, 可自主睁眼, 理解问话, 躯干强直发作次数减少, 第 3 次血浆置换后予加用免疫抑制剂吗替麦考酚酯胶囊 (500 mg, 每 12 小时 1 次), 5 次血浆置换治疗后患者神志转清, 四肢能遵嘱运动, 未再出现躯干强直发作, 但四肢肌张力仍明显增高。8 月 13 日, 患者复查血

清、脑脊液 AE 抗体滴度均有所下降 (图 3)。8 月 16 日转神经内科, 9 月 1 日步行出院, 出院后继续服用吗替麦考酚酯胶囊, 甲泼尼龙逐渐减量, 服用 2 个月后患者自行停药, 随访至今, 患者生活自理, 期间出现皮疹伴瘙痒, 以胸背部为主, 双下肢轻度水肿、乏力, 于当地医院对症处理后可好转。



注: 头颅 CT, A. 双侧侧脑室旁脑白质可见密度普遍降低; B. 双侧基底节区及脑桥多发斑点状低密度影。头颅 MR, C. 双侧额顶叶深部白质区见少许斑点状及细条状影, 呈 T1 加权成像等信号; D. T2 加权成像稍高信号, 边界较清楚; C、D 中扩散加权成像示未见弥散受限, 脑沟、脑裂略增宽; 磁敏感加权成像示颅内未见异常信号; 磁共振血管造影示脑内血管走行稍僵硬, 分支略稀疏。

图 1 患者 7 月 21 日头颅 CT 检查及 7 月 23 日头颅 MR 检查

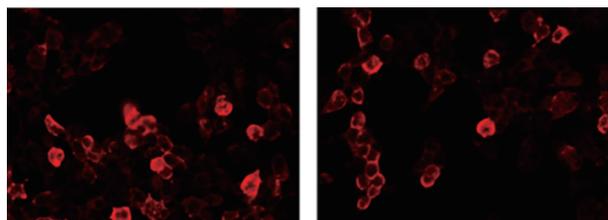


脑脊液

血清

注: 采用基于细胞转染的间接免疫荧光法 (CBA), 脑脊液和血清 GlyR1 抗体均为阳性, 滴度值均为 1:30。

图 2 患者治疗前 (7 月 23 日) 脑脊液和血清 AE 抗体检测 (显微镜, 200×)



脑脊液

血清

注: 采用基于细胞转染的 CBA, 脑脊液和血清 GlyR1 抗体均为阳性, 滴度值均为 1:10。

图 3 患者治疗后 (8 月 13 日) 脑脊液和血清 AE 抗体检测 (显微镜, 200×)

2 讨论

GlyR 抗体于 2008 年首次在 1 例伴强直及肌阵挛的进行性脑脊髓炎 (PERM) 病例中被报道, 这是僵硬人综合征 (SPS) 中的一种特殊类型^[2]。此后, 世界各地见零散报道。GlyR1 抗体脑炎具体的病因及发病机制尚不明确, 在临床上可呈急性或亚急性发病,

患者临床表现多样, 据现有报道可表现为 SPS、眼阵挛-肌阵挛综合征、自主神经功能障碍 (泌涎增多、窦性心动过速) 等症状^[3-7]。有报道称, GlyR 抗体可能是 PERM 的直接致病因素^[8]。最近一项对 187 例 GlyRAb 患者的研究发现, 发病年龄 1~75 岁, 中位年龄 50 岁, 男女比例约为 3:11, 多合并胸腺瘤或淋巴瘤^[6-7]。PERM 是一种以肌肉强直、痛性痉挛、深浅感觉障碍及脑干脊髓症状、自主功能异常、呼吸困难、突发自发、刺激诱发肌阵挛为特点的自身免疫性疾病。肉眼可见脑肿胀, 以下丘脑和内侧颞叶明显, 脑干和脊髓血管周围炎性渗出, 神经元缺失和 (或) 脱髓鞘改变, 脑脊液炎性改变^[9]。本例患者临床表现与 PERM 相似, 但脑脊液常规细胞正常, 头颅 CT、MR 均未见明显脑肿胀及脑干、脊髓脱髓鞘改变, 诊断较为勉强, 但后期是否发展成 PERM 仍需继续随访。

甘氨酸 (Gly) 是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质之一, 当与相应的突触后受体结合后, 启动氯离子通道, 促使氯离子内流实施其抑制性的作用。GlyR 是一个甘氨酸门控的氯离子通道, 位于突触后神经元的细胞膜上, 主要存在于脊髓、脑干尾侧和小脑。有研究发现, GlyR 常存于脊髓神经元中, 当灰质受损时引起 B 细胞和自身免疫系统对抗 GlyR^[10]。经过体液免疫反应介导产生 GlyR1 抗体, 打破 Gly 原来的抑制机制, 引起脊髓运动神经元的抑制作用减轻, 脊髓 α 运动神经元持续过度兴奋, 骨骼肌紧张度增强, 导致持续的过度惊吓反应, 进而可引起全身肌肉痉挛、抽搐发作, 肌肉僵硬, 情绪激动等, 也可诱发肌

阵挛、癫痫发作、呼吸衰竭,甚至死亡^[11-12]。

本例患者以左下肢无力发病,后发展至右侧肢体,右上肢肌力最差时为 0 级,到本院时以右侧肢体无力为主,短期内受累肢体发生转化,与常见脑梗死后肢体瘫痪情况不一致,外院 MR 定位与肌力情况不匹配,并且双侧病理征阴性,故诊断脑梗死不成立。随着病情加重,累及四肢、躯干、呼吸肌、口周,伴有头面部大汗、皮肤潮红、气促等自主神经功能紊乱症状,并进展出现角弓反张、踝阵挛。破伤风典型表现以咬肌痉挛、张口困难、角弓反张,睡眠中强直肌肉仍不放松为特点,安定类药物对其无效,约 50% 脑电图异常。本例患者发病前无创伤史,无牙关紧闭表现,注射破伤风人免疫球蛋白治疗后无效,夜间熟睡后或注射安定类药物症状可缓解,所以诊断破伤风亦不成立。本例患者腰椎穿刺压力正常,脑脊液常规、生化无特异性,风湿、肿瘤筛查阴性。脑电图呈多灶的慢波,未见癫痫样放电;肌电图可见四肢多发周围神经混合性损害,血清和脑脊液 GlyR1 抗体的滴度同步,说明病情与滴度呈正相关。本例患者发病时症状重,进展迅速,给予抗癫痫药物治疗,症状控制不佳,激素联合丙种球蛋白冲击治疗后效果不明显,而给予血浆置换联合长程免疫治疗,症状明显改善,但不排除激素及丙种球蛋白冲击治疗的后期作用或疾病本身的自限性,其远期预后有待进一步随访。由于本例患者病情危重,症状重,早期血浆短缺,故选择激素联合丙种球蛋白冲击治疗,未第一时间选择血浆置换;患者早期症状重,时间紧迫,疗效不佳,故在丙种球蛋白冲击治疗完 1 周即予行血浆置换治疗,与普通轻型 AE 患者治疗方案不同,为重型 AE 患者治疗提供一定的参考意义。

综上所述,肢体运动障碍的患者,若合并出现强直阵挛、自主神经功能紊乱,需考虑 AE,不仅限于脑血管病、颅内感染,需尽早行血清、脑脊液相关抗体检查。确诊后尽早行免疫治疗,GlyR1 抗体脑炎虽然症状重,但预后较好。本例患者的临床表现及影像学特征丰富了该病的临床资料,但仍需不断积累更多的病例资料,以提高对其认识,其治疗方法仍需更多循证医学研究的支持。

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] HUTCHINSON M, WATERS P, MCHUGH J, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus; A novel glycine receptor antibody[J]. Neurology, 2008, 71(16): 1291-1292.
- [3] CARVAJAL-GONZÁLEZ A, LEITE M I, WATERS P, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: Characteristics, clinical features and outcomes[J]. Brain, 2014, 137(Pt 8): 2178-2192.
- [4] SWAYNE A, TJOA L, BROADLEY S, et al. Antiglycine receptor antibody related disease: A case series and literature review[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(10): 1290-1298.
- [5] DAMÁSIO J, LEITE M I, COUTINHO E, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: The first pediatric case with glycine receptor antibodies[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(4): 498-501.
- [6] MCKEON A, MARTINEZ-HERNANDEZ E, LANCASTER E, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(1): 44-50.
- [7] PEETERS E, VANACKER P, WOODHALL M, et al. Supranuclear gaze palsy in glycine receptor antibody-positive progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus [J]. Mov Disord, 2012, 27(14): 1830-1832.
- [8] PIOTROWICZ A, THÜMEN A, LEITE M I, et al. A case of glycine-receptor antibody-associated encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): Clinical course, treatment and CSF findings[J]. J Neurol, 2011, 258(12): 2268-2270.
- [9] 李志红, 张博爱. 伴强直及肌阵挛的进行性脑脊髓炎[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(3): 234-236.
- [10] MARTINEZ-MARTINEZ P, MOLENAAR P C, LOSEN M, et al. Glycine receptor antibodies in PERM: An ewchannelopathy [J]. Brain, 2014, 137(Pt 8): 2115-2116.
- [11] IIZUKA T, LEITE M I, LANG B, et al. Glycine receptor antibodies are detected in progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) but not in saccadic oscillations[J]. J Neurol, 2012, 259(8): 1566-1573.
- [12] 张婧, 任丽红, 胡文广. 伴强直及肌阵挛的进行性脑脊髓炎研究进展[J]. 四川医学, 2022, 43(8): 836-840.

(收稿日期: 2022-11-10 修回日期: 2023-04-06)