

抗 IgLON5 抗体相关脑病一例

· 病例报告 ·

莫金芳, 陆怡安, 覃丽霞, 陈文鸿, 施令丽, 潘凤锦, 赵明明

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82260021); 广西自然科学基金项目(编号:2022GXNSFBA035655)

作者单位: 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)睡眠医学科, 广西睡眠医学临床医学研究中心, 南宁 530021

第一作者: 莫金芳, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 睡眠障碍疾病的诊治。E-mail: 842905703@qq.com

通信作者: 赵明明, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 睡眠障碍疾病的诊治及康复相关研究。E-mail: topablgale@163.com

[关键词] 抗 IgLON5 抗体; 睡眠障碍; 自身免疫性脑炎; 免疫治疗

[中图分类号] R 725 [文献标识码] B [文章编号] 1674-3806(2024)06-0697-03

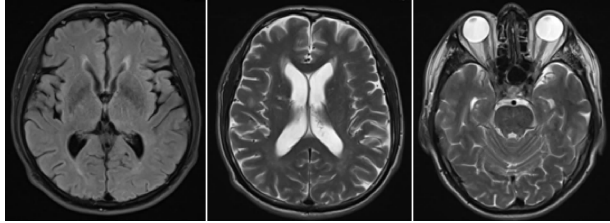
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.06.20

1 病例介绍

患者,男,61岁,因“睡眠打鼾6年,肢体异常活动伴白天嗜睡2年”于2022年8月23日入住广西壮族自治区人民医院。患者6年前无诱因下出现睡眠打鼾,家属诉患者有睡眠呼吸暂停症状。2019年患者出现肢体异常活动,表现为双下肢不规律、不自主搓腿动作,远端为著,睡眠时明显;睡眠行为异常,如梦呓、四肢不自主活动(抬手、抓东西、拉扯、踢腿等),伴有入睡困难、白天嗜睡、颈部酸胀感及头部束带感;偶有饮水呛咳,伴有尿频、尿急,夜尿增多,4~5次/晚。于2020年、2021年在外院查头颅及颈椎MRI示右侧放射冠腔隙性灶,双侧额顶叶多发脑白质病变(Fazekas 3级),脑萎缩改变,脑动脉硬化,右侧大脑中动脉M1起始段轻度狭窄,双侧大脑后动脉P3-4段多处阶段性轻中度狭窄,C₂₋₃、C₃₋₄、C₄₋₅、C₅₋₆椎间盘突出,颈椎退行性变。外院诊断考虑陈旧性脑梗死、颈椎病,予脑卒中二级预防、高压氧、针灸推拿等手段治疗,症状未见明显改善,且逐渐加重。入院前近半年患者白天嗜睡症状较前加重,伴有无意识猝倒,步态不稳、不自主点头动作,无抽搐。病程中无发热、腹泻等。精神状态较差,食欲尚可,有便秘,体重未见明显改变。既往有高血压、前列腺肥大、慢性胃炎病史。2022年7月中旬因“右侧肢体无力”在外院住院治疗,诊断“脑梗死”,治疗好转后出院。吸烟40年,1包/d,未戒烟,否认饮酒史。家族史无特殊,否认性病及冶游史,无手术史。入院查体:身高168 cm,体重59 kg,体质量指数20.9 kg/m²,咽腔狭窄,软腭低垂,悬雍垂肥大,舌体肥大,舌根后坠,心肺腹查体未见异常,脊柱生理曲线消失。神经系统检查:神志清楚,精神较差,言语清晰,语速适中,

双侧瞳孔等大等圆(直径3 mm),对光反射存在,双眼向上凝视障碍,无震颤,辐辏反射阳性,调节反射阴性。双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,咽反射存在。颅神经检查无异常。右侧肢体肌张力增高,左侧肢体肌张力正常,四肢肌力正常,上下肢共济失调,上肢腱反射存在,双下肢膝腱、跟腱反射消失,指鼻试验、轮替试验及跟膝试验均阳性,直步行走试验、闭目难立征阳性,上睑疲劳试验阴性,上下肢轻瘫试验阴性,双下肢位置觉障碍。感觉系统检查无异常。脑膜刺激征阴性,病理反射未引出。血气分析示:PCO₂ 47.00 mmHg,PO₂ 86.00 mmHg。肝功能检查示:总蛋白60.8 g/L,白蛋白37.5 g/L。血脂检查示:总胆固醇5.98 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇4.04 mmol/L。总铁结合力49.5 μmol/L。其他生化指标均未见异常。基因检测提示 HLA-DQB1 *0303,HLA-DQB1 *0501 异常。血清自身免疫性脑炎相关抗体检测示抗 IgLON5 抗体1:300阳性,其余自身免疫性脑炎抗体为阴性。头颅MRI检查示:右侧基底节区-放射冠软化灶并胶质增生,缺血性脑白质病变,改良 Fazekas 2级,头颅MRI示脑动脉硬化(见图1)。颈椎CT平扫:颈椎退行性变,颈椎反弓,骨质增生,C₄₋₅、C₅₋₆、C₆₋₇椎间盘突出,C₅₋₆左侧、C₆₋₇双侧侧隐窝狭窄,项韧带钙化。动态脑电图及肌电图未见异常。视频多导睡眠监测示:总记录时长719.5 min,总睡眠时长532.0 min,睡眠潜伏期15.0 min,快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠潜伏期45.5 min;睡眠效率74.0%,睡眠呼吸暂停低通气指数70.6次/h(健康人<5次/h),夜间最低血氧饱和度68%(健康人>90%),血氧饱和度<90%总时间为39分21秒。多次小睡睡眠潜伏期试验示:平均睡眠潜伏期5.6 min,平均入睡期始

发的REM睡眠(sleep onset REM period, SOREMP) 6.1 min,有4次SOREMP,提示多次小睡睡眠潜伏期试验阳性。腰椎穿刺检查示:脑脊液无色透明,压力110 mmH₂O,循环通畅。脑脊液细胞学检查示:白细胞总数在正常范围。脑脊液生化检查示:葡萄糖3.52 mmol/L,氯化物121 mmol/L,总蛋白602 mg/L。脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体检测示抗IgLON5抗体滴度为1:300阳性,其他自身免疫性脑炎抗体为阴性。脑脊液病原学检查为阴性。脑脊液食欲素A检测为165.44 pg/mL(正常值>200 pg/mL)。



右侧基底节区-放射冠软化灶并胶质增生,缺血性脑白质病变
图1 患者头颅MRI所见

结合患者症状、体征及血清和脑脊液抗IgLON5抗体阳性,抗IgLON5抗体相关脑病诊断明确,于2022年9月6日开始静脉滴注人免疫球蛋白25 g/d(疗程5 d),联合甲强龙(1 000 mg/d,连续滴注3 d,然后改为500 mg/d,连续滴注3 d,再改为250 mg/d,连续滴注3 d),而后改为口服甲泼尼龙60 mg/d,辅予补钙、补钾、护胃等治疗。重度阻塞性睡眠呼吸暂停予无创气道正压通气(BiPAP模式)治疗,每晚口服右佐匹克隆3 mg诱导睡眠,口服氯硝西泮1.5 mg减少夜间睡眠异常行为。经过上述治疗,患者睡眠呼吸暂停及睡眠低氧基本解决,白天嗜睡症状明显改善,夜间睡眠异常行为明显减少,夜间梦呓减少,颈部酸胀感及头部束带感较前缓解,平地行走较前平稳,夜尿次数较前减少,便秘症状改善,于2022年9月23日出院。出院时口服甲泼尼龙60 mg/d,嘱患者每2周减量4 mg,减量至20 mg/d维持。出院2周后电话随访,家属述患者不自主运动、睡眠障碍大致同出院时,颈部酸胀感及头部束带感较前减轻。出院3个月后回访,患者记忆力及认知功能损害无改善反而恶化,颈部酸胀感及头部束带感有持续加重,复查抗IgLON5抗体滴度1:300未见降低,再次住院治疗,并于2022年12月23日再次进行人免疫球蛋白冲击,并口服甲泼尼龙(36 mg/d)联合口服吗替麦考酚酯(0.5 g/次,2次/d)。治疗后患者颈部酸胀感及头部束带感基本改善,认知功能较前稍改善。出院后患者继续口服甲泼尼龙(每2周减量4 mg,直

至20 mg/d维持)和吗替麦考酚酯。2个月后电话随访,患者偶有轻度头颈部沉重感,认知功能及肌力较前改善。2023年6月门诊复查,脑脊液抗IgLON5抗体滴度为1:30,血清抗IgLON5抗体滴度为1:100,指标较前均明显下降。患者症状未进一步加重,认知功能改善,门诊随访观察长期疗效。本研究获广西壮族自治区人民医院伦理委员会批准(伦理KY-GZR-2022-021)。

2 讨论

2.1 抗IgLON5抗体相关脑病,又称抗IgLON5综合征,是一种罕见由抗IgLON5抗体介导的中枢神经系统自身免疫性疾病,患病率约为12/150 000。因临床漏诊、误诊较多,实际患病率可能更高^[1]。本病男女患病率相当,平均发病年龄为60岁左右,从症状出现到诊断的平均时间为12个月^[2-3],中位生存期为5.5年^[4]。本病罕见,其症状异质性大,临床症状具有发作隐匿、进展缓慢以及类似其他神经系统疾病的特点,以睡眠障碍、球部症状、运动障碍、眼球运动异常和认知障碍等为主要特征^[5]。有文献报道部分患者表现为类似运动神经元病及僵硬人样综合征^[6]。睡眠障碍是抗IgLON5疾病患者最突出的临床表现,可以有不同的特征,包括睡眠呼吸暂停及异态睡眠,如非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠起始异常、REM睡眠行为障碍等,其病理生理机制尚不清楚。本例患者为61岁男性,以睡眠障碍、肢体运动障碍为首发临床表现就诊,其临床表现与文献报道相符,且呈逐渐加重的趋势。

2.2 抗IgLON5抗体相关脑病的诊断目前尚无统一标准,与以往诊断的自身免疫性脑炎经验有所不同。本病的脑脊液检查、动态脑电图和肌电图没有明显变化,神经系统影像学检查无特异性,部分患者在头部MRI成像中会发现轻微的脑干和小脑萎缩^[7]。血清和(或)脑脊液抗IgLON5抗体阳性是目前诊断本病的主要依据。本例患者血清及脑脊液抗IgLON5抗体均为强阳性,视频多导睡眠监测示睡眠结构紊乱、重度阻塞性睡眠呼吸暂停、重度睡眠低氧血症,并发现NREM和REM睡眠行为异常。HLA与自身免疫性疾病相关,研究发现,携带HLA-DRB1*0303和(或)HLA-DQB1*0501基因与抗IgLON5抗体相关脑病的发病相关^[7],出现的概率是普通人群的36倍^[8]。本例患者检测了HLA-DQB1*0501基因,但未能进行HLA-DRB1*1001基因检测。临床医师需注意本病与其他神经系统变性疾病相鉴别。

2.3 在常见型自身免疫性脑炎患者中早期接受免疫

治疗可获得较好预后。治疗抗 IgLON5 抗体相关脑病的一线免疫治疗[包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换,联合长程(维持)免疫治疗(吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤和重复利妥昔单抗等)]或二线免疫治疗(利妥昔单抗等抗 CD20 单抗与静脉注射环磷酰胺)比单一免疫疗法更有效,可提供更持久的反应^[9-12],而且早期治疗更为重要^[13]。本病总体疗效较差,部分患者在接受糖皮质激素联合静脉注射人免疫球蛋白后有短暂缓解,进行长期免疫治疗后 75% 患者疾病无进一步进展,58% 患者抗体滴度有下降趋势^[14]。神经系统症状的缓解可能与 IgLON5 抗体的减少有关^[15]。免疫治疗的反应还与抗 IgLON5 抗体的亚型相关,免疫治疗对 IgG1 亚型患者效果良好,而对 IgG4 亚型患者效果较差,预后也较差^[16]。本例患者第 1 次接受糖皮质激素联合人免疫球蛋白冲击治疗后,症状虽然暂时缓解,但是 3 个月后症状反复并加重;第 2 次接受人免疫球蛋白冲击,并口服维持剂量激素联合吗替麦考酚酯免疫治疗后,症状改善,脑脊液及血清抗 IgLON5 抗体 IgG 均呈下降趋势。结果提示,本例患者免疫治疗可行,并可联合长期免疫治疗。抗体内化的不可逆性和继发进展的神经退行性变可能与本病后期较低的治疗反应相关,长期免疫治疗的疗效仍需进一步研究证实。合并睡眠呼吸暂停患者可采用无创气道正压通气治疗,改善呼吸道及低氧引起的症状。

综上所述,本病临床表现多样,影像学检查不具有特异性,易被误诊。当患者出现神经系统变性疾病表现,但是并不符合变性疾病诊断标准或有非典型临床表现时,临床医师应当重视患者的睡眠障碍问题,并进行系统的睡眠评估,对于慢性起病、睡眠障碍突出的患者行脑脊液和(或)血清抗 IgLON5 抗体检测及视频多导睡眠监测进行鉴别诊断。

参考文献

- [1] Madetko N, Marzec W, Kowalska A, et al. Anti-IgLON5 disease—the current state of knowledge and further perspectives[J]. *Front Immunol*, 2022,13:852215.
- [2] Sabater L, Planagumà J, Dalmau J, et al. Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016,13(1):226.
- [3] Escudero D, Guasp M, Ariño H, et al. Antibody-associated CNS syn-

dromes without signs of inflammation in the elderly[J]. *Neurology*, 2017,89(14):1471–1475.

- [4] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study[J]. *Lancet Neurol*, 2014,13(6):575–586.
- [5] Wenninger S. Expanding the clinical spectrum of IgLON5-syndrome[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2017,4(4):337–339.
- [6] Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, et al. IgLON5 antibody: neurological accompaniments and outcomes in 20 patients[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017,4(5):e385.
- [7] Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease[J]. *Neurology*, 2017,88(18):1736–1743.
- [8] Gaig C, Ercilla G, Daura X, et al. HLA and microtubule-associated protein tau H1 haplotype associations in anti-IgLON5 disease[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019,6(6):e605.
- [9] 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.
- [10] Loggin K, Moldovan AS, Elben S, et al. Intravenous immunoglobulins as first-line therapy for IgLON5 encephalopathy[J]. *J Neurol*, 2019,266(4):1031–1033.
- [11] Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Estivill Torrés G, et al. Response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease: a systematic review[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020,141(4):263–270.
- [12] Shambrook P, Hesters A, Marois C, et al. Delayed benefit from aggressive immunotherapy in waxing and waning anti-IgLON5 disease[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021,8(4):e1009.
- [13] Grüter T, Behrendt V, Bien CI, et al. Early immunotherapy is highly effective in IgG1/IgG4 positive IgLON5 disease[J]. *J Neurol*, 2020,267(7):2151–2153.
- [14] Grüter T, Möllers FE, Tietz A, et al. Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease[J]. *Brain*, 2023,146(2):600–611.
- [15] Brunetti V, Della Marca G, Spagni G, et al. Immunotherapy improves sleep and cognitive impairment in anti-IgLON5 encephalopathy[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019,6(4):e577.
- [16] Ni Y, Shen D, Zhang Y, et al. Expanding the clinical spectrum of anti-IgLON5 disease: a multicenter retrospective study[J]. *Eur J Neurol*, 2022,29(1):267–276.

[收稿日期 2023-06-13][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

莫金芳,陆怡安,覃丽霞,等. 抗 IgLON5 抗体相关脑病一例[J]. *中国临床新医学*, 2024,17(6):697–699.