

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.20.026
文章编号: 1005-8982 (2018) 20-0126-03

合并心律失常的 AMPA2 型抗体 阳性自身免疫性脑炎 1 例

袁建华, 黄卫, 段春霞

(南昌大学第二附属医院 神经内科, 江西 南昌 330000)

关键词: 抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体抗体脑炎; 心律失常; 自身免疫性
中图分类号: R541.7 **文献标识码:** D

抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 抗体脑炎, 属于自身免疫性边缘性脑炎的一种, 临床较少见^[1-4]。国内对抗 AMPAR 阳性的自身免疫性脑炎合并心律失常的患者未见报道, 现将南昌大学第二附属医院收治的 1 例患者报道如下。

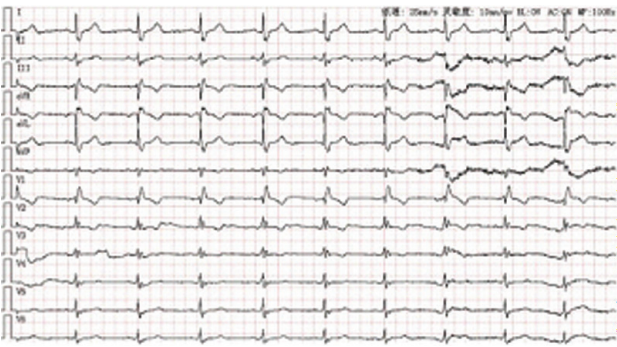
1 临床资料

女性患者, 38 岁, 因精神异常 3 d 于 2017 年 1 月 3 日收入本院。患者入院 3 d 前无明显诱因出现精神异常, 表现为胡言乱语、答非所问及反应迟钝。无发热、头痛, 无恶及心呕吐, 无肢体抽搐, 无咳嗽、咳痰, 无腹痛、腹泻等不适, 既往体健。入院查体: 体温 38.2℃, 神志模糊, 双瞳孔等大等圆, 直径 2.5 mm, 对光反射迟钝, 四肢腱反射活跃, 左侧 Gordon 征阳性, 右侧病理征阴性, 脑膜刺激征阴性, 余查体阴性。辅助检查: 甲状腺球蛋白抗体 >500 μ /ml, 甲状腺过氧化物酶抗体 >1 300 μ /ml; 甲状腺功能检测: 超敏促甲状腺素 0.323 mIU/L (正常值 0.550 ~ 4.780 mIU/L), T_3 、 T_4 正常; ANA 谱: 抗核抗体阳性 S 型 1 : 640; ANA 谱 3 : 抗 nRNP/Sm 抗体阳性 (+), 抗 SS-A 抗体阳性 (++) ; 红细胞沉降率: 64 mm/h; 尿常规、肝功能、肾功能、电解质、肌酶谱、凝血四项、肿瘤四项、CA125、叶酸、VB12、餐后 2 h 血清葡萄糖、糖化血红蛋白、抗链球菌溶血素 O、类风湿因子及 CRP 未见异常。心电图: ①窦性心动过缓 (P : 57 次/min); ②完全性右束支阻滞; ③胸导联 QRS 波低电压 (见

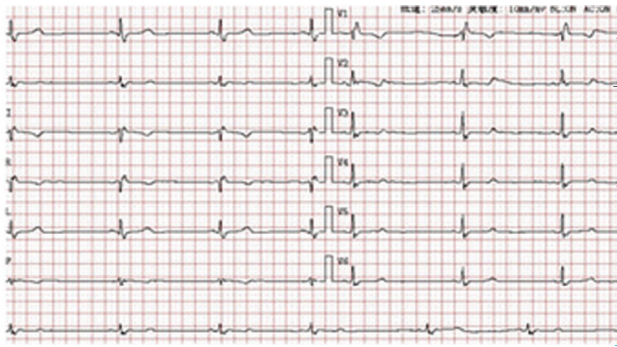
图 1A)。颅脑 MRI 平扫示: 双侧大脑半球皮层多发异常信号 (见图 2A), 颅脑 MRI 直接增强扫描: 双侧大脑皮层和左侧海马软脑膜异常强化 (见图 2B)。脑电图示: 双侧大脑半球见大量中高波幅 4 ~ 7 次/s θ 活动及 2、3 次/s δ 波。(见图 3A)。胸部、全腹部 CT 和乳腺、泌尿系及妇科彩超未见异常。脑脊液检测: 压力 260 mmH₂O, 潘氏实验阳性 (+); 脑脊液蛋白 823.37 mg/L (正常值 150 ~ 450 mg/L); 白细胞计数 45 $\times 10^9$ /L, 淋巴细胞 95%。脑脊液自免脑相关抗体: 谷氨酸受体 (AMPA2 型) 抗体免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 1 : 10; 血清自免脑相关抗体: 谷氨酸受体 (AMPA2 型) 抗体 IgG 1 : 32。脑脊液一般细菌涂片、细菌培养及鉴定未见异常。全程心电监护示心率在 40 ~ 55 次/min。初步诊断: 自身免疫性脑炎, 给予静脉注射人免疫丙种球蛋白、降颅压及大剂量甲强龙降阶梯式治疗。在治疗过程中 (2017 年 1 月 13 日 17 时 59 分) 心电图示: ①窦性心动过缓伴不齐 (P : 36 次/min); ②提示窦性停搏 (P-P 间期 >1.6 s); ③完全性右束支阻滞 (见图 1B), 立即给予阿托品 0.5 mg 静推, 心率上升, 并维持在 45 次/min 左右。余治疗同前, 后患者症状逐渐好转, 2017 年 1 月 16 日可自动睁眼, 意识觉醒度正常但无意识内容, 2017 年 1 月 17 日维持在心率至 60 ~ 70 次/min。2017 年 1 月 24 日复查脑电图示: 双侧大脑半球较多中高波幅慢波 (较上次好转) (见图 3B)。激素、丙球等治疗 1 个月余后, 患者生命体征平稳, 烦躁不安伴咀嚼样动作, 余查体不配合。于 2017 年 2 月 17 日出院。随访 1 星期后患者死亡。

收稿日期: 2017-02-28

[通信作者] 黄卫, E-mail: 13677080198@163.com; Tel: 13677080198



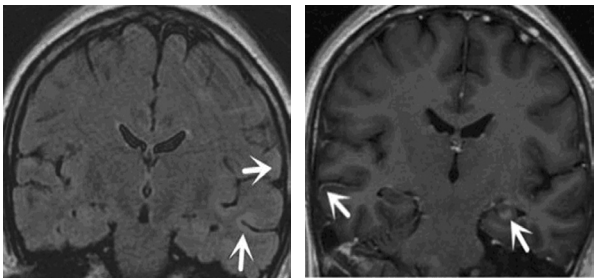
A



B

A: ①窦性心动过缓 (P: 57 次/min); ②完全性右束支阻滞; ③胸导联 QRS 波低电压。B: ①窦性心动过缓伴不齐 (P: 36 次/min); ②提示窦性停搏 (P-P 间期 > 1.6 s); ③完全性右束支阻滞。

图 1 心电图

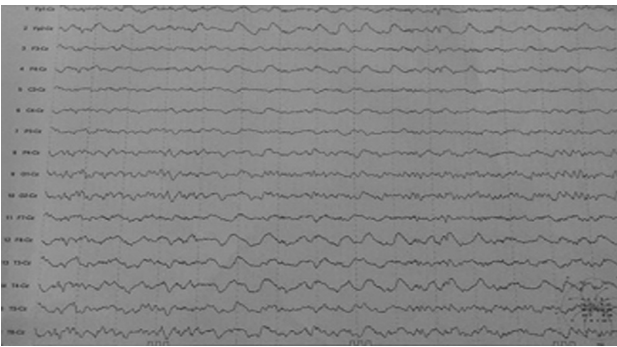


A

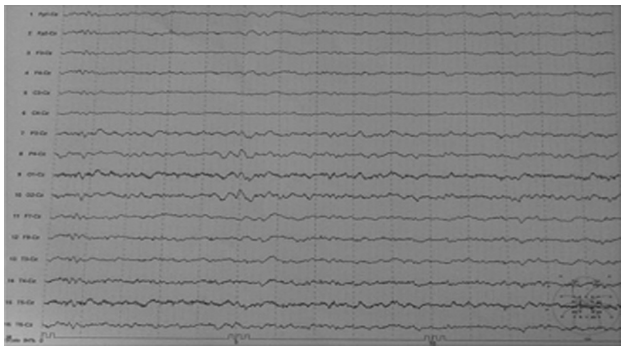
B

A: 平扫示 T2FLAIR 双侧大脑半球皮层多发异常信号 (白色箭头所示); B: 增强扫描示双侧大脑皮层和左侧海马软脑膜异常强化 (白色箭头所示)。

图 2 颅脑 MRI 平扫 + 加强



A



B

A: 双侧大脑半球见大量中高波幅 4 ~ 7 次/s θ 活动及 2、3 次/s δ 波; B: 双侧大脑半球较多中高波幅慢波

图 3 脑电图

2 讨论

因抗 AMPAR 抗体脑炎的患者报道较少, 具体的发病率尚不清楚。据统计该病好发于中年女性, 发病的中位年龄为 60 岁 (38 ~ 87 岁), 典型临床表现包括意识障碍、精神异常及癫痫发作等, 约 70% 的患者具有恶性肿瘤 (胸腺瘤、肺癌或乳腺癌), 并且约 50% 的患者合并有其他的自身免疫疾病, 包括桥本甲状腺炎、雷诺病等, 也可表现为抗血液过氧化物酶, 谷氨酸脱羧酶、抗核抗体等自身免疫抗体阳性^[5]。目前抗 AMPAR 抗体脑炎的病因及发病机制仍不清楚。AMPA 在中枢神经系统广泛分布, 但主要位于在海马^[6-7]。抗 AMPAR 抗体作用于谷氨酸受体 1 和谷氨酸受体 2 亚基的抗原决定簇, 过度激活的兴奋性谷氨酸导致大量神经元死亡和脑损伤^[1, 8]。该患者急性起病, 以精神症状为主要表现, 颅脑 MRI 增强扫描双侧大脑皮层和左侧海马软脑膜异常强化, 脑脊液细胞数增多, 脑电图提示双侧半球大量弥漫性中高波幅慢波, 脑脊液及血液抗体检测均提示抗谷氨酸受体 2 (AMPA2 型) 抗体 IgG 阳性, 根据 2016 年新英格兰杂志发表的自身免疫性脑炎在临床诊断标准及同年 J Epilepsy Res 杂志发表的实验室诊断标准^[9-10]。该患者符合自身免疫性脑炎诊断标准。

该患者心电图及心电监护均提示心律失常 (持续性窦性心动过缓, 且在治疗过程中曾出现一过性心率 36 次/min), 既往无心脏病史。2015 年 HOFTBERGER 所做的回顾性分析中有 1 例患者合并有心动过速, HOFTBERGER 将其归因于自主神经功能障碍, 但具体的机制并未解释^[2]。下丘脑、脑干及边缘系统中存在支配心脏活动的高级植物神经活动中枢, 对调节心

脏活动具有重要的意义^[11]。关于抗 AMPAR 抗体脑炎合并心率失常的机制尚不清楚,推测可能与以下因素有关:抗 AMPAR 抗体可以结合几个脑区域中的神经元,激活谷氨酸受体,减少谷氨酸受体的表达,损害谷氨酸诱导的信号传导和功能,激活血脑屏障内皮细胞^[12]。据此推测血脑屏障受损致脑内局限性或弥漫性脑水肿、颅内压增高。而脑水肿和增高的颅内压直接或间接影响下丘脑、脑干及边缘系统,导致心脏活动的高级植物神经调节功能障碍,自主神经功能紊乱,使交感、副交感神经功能失调,神经-体液调节紊乱,影响心脏收缩和传导功能。副交感神经兴奋时,可以使儿茶酚胺、去甲肾上腺素分泌减少,而通过神经-体液机制使心肌复极时间延长,心电图 P-P 间期延长。当然更为具体的原因需要更进一步的研究。

该患者甲状腺球蛋白抗体 >5 00U/ml,甲状腺过氧化物酶抗体 >1 300 U/ml;甲状腺功能检测:超敏促甲状腺素 0.323 mIU/L(正常值 0.550 ~ 4.780 mIU/L),T₃、T₄ 正常;ANA 谱:抗核抗体 阳性 S 型 1 : 640;ANA 谱 3 : 抗 nRNP/Sm 抗体 阳性 (+),抗 SS-A 抗体 阳性 (++)。因患者家属拒绝做进一步的检查,所以患者是否合并有其他自身免疫性疾病尚不清楚。目前对于抗 AMPAR 脑炎合并这些抗体的出现的机制并不明确,推测:由于免疫泛化的原因,中枢神经系统与甲状腺组织和结缔组织有着共同的抗原而发生免疫交叉反应。LINNOILA 等^[5]认为将其看作自身免疫过程的标志物加以解释更为贴切。这提示日后对于抗 AMPAR 脑炎有必要检测外周免疫相关抗体。

抗 AMPAR 脑炎少见,而且合并心律失常的患者国内未曾报道,本报道提醒各位同仁认识抗 AMPAR 脑炎,做到早期诊断,早期治疗,对于合并有心率失常的病人及早重症监护和通气支持,必要时安装临时起搏器防止心脏骤停。

参 考 文 献:

[1] LAI M, HUGHES E G, PENG X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location[J]. Ann

Neurol, 2009, 65(4): 424-434.

- [2] HÖFTBERGER R, VAN SONDEREN A, LEYPOLDT F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients[J]. Neurology, 2015, 84(24): 2403-2412.
- [3] 王得新,刘磊. 自身免疫性脑炎现代概念与分类[J]. 中国实用内科杂志, 2012(11): 824-825.
- [4] 成佳星,徐俊,徐耀,等. 抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体脑炎 1 例报告并文献复习[J]. 中国实用内科杂志, 2016(12): 1096-1098.
- [5] LINNOILA J J, ROSENFELD M R, DALMAU J. Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis[J]. Semin Neurol, 2014, 34(4): 458-466.
- [6] 彭安娇,李静. 抗神经元抗体相关的中枢神经系统疾病[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016(11): 1566-1569.
- [7] WEI Y C, LIU C H, LIN J J, et al. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis[J]. J Neuroimmunol, 2013, 261(1-2): 129-133.
- [8] QUARANTA G, MAREMMANI A G, PERUGI G. Anti-AMPA-receptor encephalitis presenting as a rapid-cycling bipolar disorder in a young woman with turner syndrome[J]. Case Rep Psychiatry, 2015, 2015(4): 1-5.
- [9] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [10] LEE S K, LEE S T. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis[J]. J Epilepsy Res, 2016, 6(2): 45-50.
- [11] 王允琴,戴秀珍,徐磊,等. 脑心综合征的发病机制及其临床理化特征[J]. 中医药临床杂志, 2014(11): 1185-1187.
- [12] LEVITE M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy[J]. J Neural Transm (Vienna), 2014, 121(8): 1029-1075.

(李科 编辑)