

· 案例讨论 ·

以精神障碍为首发症状的抗 mGluR5 脑炎 1 例

莫称龙, 赖海岸, 陈 贲, 陈俊羽, 崔雅泳, 车 鑫, 邹 聪, 郑 东, 施海珊, 侯 乐*

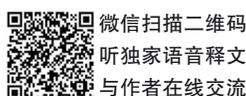
(广州医科大学附属脑科医院, 广东 广州 510000)

*通信作者: 侯 乐, E-mail: holyhou@163.com)

【摘要】 本文目的是通过报道一例罕见的以精神障碍为首发症状的抗代谢型谷氨酸受体 5(mGluR5)脑炎患者的临床诊疗过程,为临床识别和诊断提供参考。一例 38 岁的男性患者,以咽痛为前驱症状,记忆力快速下降,伴焦虑抑郁、易激惹及冲动伤人精神运动性兴奋,病程进行性加重,最严重时意识呈浅昏迷状态,认知功能进一步下降,伴幻觉妄想,自知力缺乏,脑脊液和血清抗 mGluR5 抗体均强阳性(1:100)。先后两次使用激素冲击治疗后,患者意识、认知功能、情绪、精神行为等均有改善。

【关键词】 抗 mGluR5; 自身免疫性脑炎; 边缘性脑炎; 霍奇金淋巴瘤; 激素免疫

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20220224001

Anti-mGluR5 encephalitis with mental disorders as the initial symptom: a case report

Mo Chenglong, Lai Haiyan, Chen Ben, Chen Junyu, Cui Yayong, Che Xin, Zou Cong, Zheng Dong, Shi Haishan, Hou Le*

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China)

*Corresponding author: Hou Le, E-mail: holyhou@163.com)

【Abstract】 This article reported the clinical features of a rare patient with anti-metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) encephalitis with mental disorders as the initial symptom, so as to provide references for clinical diagnosis and treatment. The patient was a 38-year-old male, developed pharyngeal pain as prodromal symptoms, and the main clinical manifestations included rapidly progressive memory loss, anxiety and depression, and psychomotor excitement symptoms including irritability and impulsive behaviors. The disease had a progressive deterioration. In the most severe state, the patient became unconscious in a shallow coma, with further cognitive decline, hallucinations and delusions, and lack of self-awareness. Both cerebrospinal fluid and serum anti-mGluR5 antibody were strongly positive (1:100). After two sessions of hormone shock therapy, the patient showed significantly improvement in consciousness, cognitive, emotional and psychiatric dimensions.

【Keywords】 Anti-mGluR5; Autoimmune encephalitis; Limbic encephalitis; Hodgkin lymphoma; Hormonal immunity

抗代谢型谷氨酸受体 5(metabotropic Glutamate Receptor 5, mGluR5)脑炎是一种罕见的自身免疫性脑炎^[1]。1982 年, Carr^[2]报告其罹患边缘性脑炎和霍奇金淋巴瘤的 15 岁女儿出现的人格改变和记忆力

减退,并将此类型综合征称为 Ophelia 综合征。直至 2011 年, Lancaster 等^[3]首次证明了抗 mGluR5 抗体与 Ophelia 综合征患者的边缘性脑炎相关,抗 mGluR5 抗体阳性脑炎患者出现意识混乱、精神障碍及记忆力下降等边缘性脑炎症状,部分常与霍奇金淋巴瘤相关。目前,此类型脑炎在国内外报道鲜见。本文对 1 例以精神障碍为首发症状的抗 mGluR5 脑炎患者的诊疗经过进行报道,总结其临床特征、治疗和预后,为临床医生对抗 mGluR5 脑炎的识别和诊断提供参考。

1 病 例

患者,男性,38 岁,因“咽痛 14 天,精神行为异常

基金项目:广东省研究生教育创新计划项目(项目名称:广东省精神病与精神卫生专业学位研究生教学案例库建设项目,项目编号:2015QTLXXM24);广东省中医药局科研项目(项目名称:针灸治疗药物难治性癫痫患者的脑电图及白介素-1 β 水平的关联研究,项目编号:20222176);广东省医学科学技术研究基金项目(项目名称:抑郁亚临床综合征对青少年人群大脑的影响及其机制研究,项目编号:A2021018);2019 年广东省科技创新战略专项资金(省基础与应用基础研究基金自然科学基金)面上项目(项目名称:饮食限制改善阿尔茨海默病的机制研究,项目编号:2019A1515011611);广州市卫生健康科技项目(项目名称:路易体痴呆中医证候的海马区生物标志物及遗传内表型研究,项目编号:20222A010039)

8 天”于 2021 年 12 月 6 日入院。2021 年 11 月 22 日,患者出现头痛、咽痛,11 月 28 日出现夜间胡言乱语,焦虑、情绪低落,伴记忆力下降,语言表达困难,被当地精神专科医院诊断为“精神障碍?”。2021 年 12 月 1 日,患者出现精神运动性兴奋,伴幻觉、被害妄想,至当地综合医院就诊,诊断为“中枢神经系统感染?”,予甲泼尼龙 1 000 mg/d 激素冲击联合阿昔洛韦 1 500 mg/d 抗病毒治疗。2021 年 12 月 3 日,患者出现易激惹及冲动攻击行为,再次被送至当地精神专科医院就诊,诊断为“病毒性脑炎”,继续予甲泼尼龙 1 000 mg/d 激素冲击联合阿昔洛韦 1 500 mg/d 抗病毒及抗精神病药物治疗。2021 年 12 月 6 日,患者出现嗜睡、类似谵妄症状,遂来我院就诊。否认精神疾病既往史及家族史。查体:颈部可触及数个淋巴结。神经系统检查:嗜睡,接触被动,查体部分合作,对答不切题,注意力不集中,思维混乱,时间、地点、人物定向力下降,判断力、理解力、记忆力下降,计算力未能配合,颅神经未见阳性体征,四肢腱反射活跃,脑膜刺激征阴性。未引出幻觉妄想;自知力缺乏。

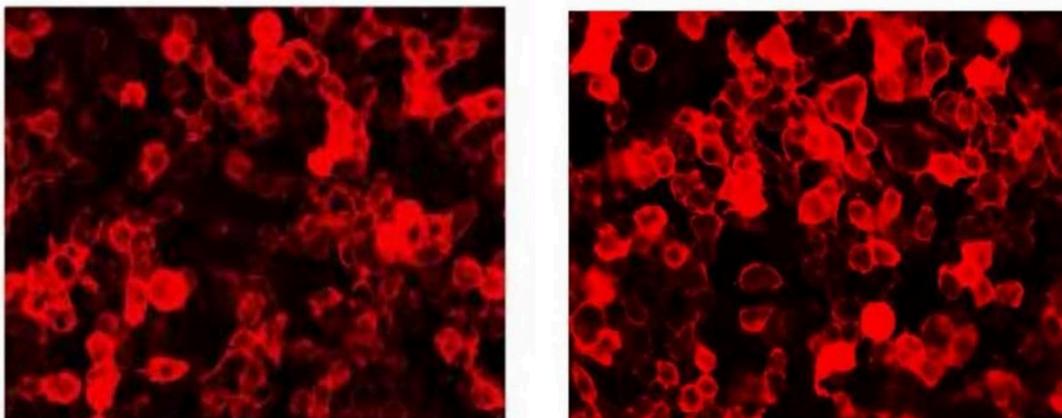
实验室检查:血常规白细胞计数 $20.43 \times 10^9/L \uparrow$,中性粒细胞百分比 93.5% \uparrow ;脑脊液常规白细胞计数 $47 \times 10^6/L \uparrow$;脑脊液寡克隆电泳分析:阳性;脑脊液生化和脑脊液病原微生物全基因测序检测未见异常。血清和脑脊液自身免疫性脑炎抗体(金域,基于细胞转染的间接免疫荧光法)检测:抗 mGluR5-IgG 阳性(血清 1:100,脑脊液 1:100,见图 1),余自身免疫性脑炎抗体(抗 NMDAR、AMPA1、AMPA2、LG11、CASPR2、GABA_BR、IgLON5、DPPX、GlyR1、DRD2、GAD65、mGluR1、Neurexin-3 α 、GABA_A、

KLHL11、ganglionic AChR、AQP4、MOG、GFAP)及副肿瘤综合征抗体(金域,免疫印迹法)(Hu、Yo、Ri、Amphiphysin、Ma1、Ma2、CV2、Titin、Recoverin、DNER、SOX1、Zic4、GAD65、PKC γ)均阴性。

神经电生理:24 小时视频脑电图示异常脑电图,脑电背景以 α 节律为主,但弥漫性慢波活动明显增多;睡眠期可见两次脑电图弥漫性 3~4 Hz 中高波幅 δ 活动,见图 2。蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分 16 分,简易精神状态评价量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分 20 分。影像学检查:头颅磁共振成像(MRI)可见双侧额顶叶皮层下白质多发小缺血灶;左侧横窦、乙状窦较右侧细小,考虑先天因素所致。正电子发射计算机断层显像(PET/CT)检查示:双侧颈部多发淋巴结炎性增生;纵隔内多发淋巴结炎性增生;全身其他部位显像未见明显异常。

诊疗过程:根据 2017 年中国自身免疫性脑炎诊治专家共识^[4],结合患者出现急性起病的精神行为异常及认知功能下降,脑脊液及血清抗 mGluR5 抗体阳性,符合抗 mGluR5 脑炎诊断。先后予甲泼尼龙 1 000 mg/d 冲击治疗两次,联合阿昔洛韦 1 500 mg/d 抗病毒以及抗精神病药物等治疗。在我院住院期间,予丙戊酸钠缓释片 1 g/d 抗癫痫等治疗。2021 年 12 月 14 日,患者意识清晰,无明显精神行为异常,认知功能大部分恢复,记忆力部分欠缺,反应稍迟钝。再次进行认知功能评定:MoCA 评分 23 分,MMSE 评分 28 分。

随访:2022 年 1 月 14 日、2 月 14 日在门诊随诊,患者无精神行为异常,认知功能正常,改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, MRS)评分为 0 分。



注:左图为脑脊液抗原抗体反应,右图为血清抗原抗体反应

图 1 基于细胞转染的间接免疫荧光法的脑脊液和血清抗原抗体反应

Figure 1 Cerebrospinal fluid and serum antigen antibody responses in cell based assay

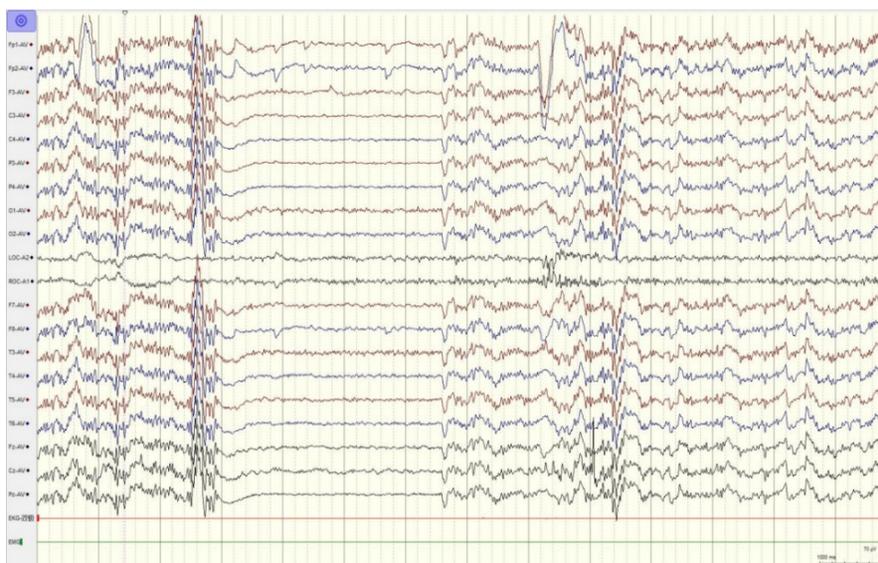


图2 睡眠中其中一次异常脑电图

Figure 2 One of the abnormal electroencephalograms during sleep

2 讨 论

自 2011 年首次报道了抗 mGluR5 脑炎以来^[3], 至今在国内外鲜有病例报道。本文报道分析了 1 例抗 mGluR5 脑炎患者, 期望通过本例及对既往国内外病例文献复习, 总结该类型脑炎的临床特征。

既往国内外文献共报道 17 例抗 mGluR5 脑炎患者^[3,5-13], 年龄 6~75 岁, 多为青壮年, 其主要前驱症状为体重减轻、头痛和流感样症状等; 主要临床症状为精神行为异常、情绪和人格改变、记忆力下降、癫痫发作, 可能与 mGluR5 主要在与学习记忆相关的海马和杏仁核中表达有关^[14]。本例患者为男性, 前驱症状主要为咽痛和流感样症状, 主要临床症状为精神行为异常、认知功能严重下降以及意识模糊等, 与国内外文献报道一致。

由于抗 mGluR5 脑炎患者的临床症状和检查结果均缺乏特异性, 临床医生很容易将精神症状归因于患者自身的心理因素, 故该疾病常被误诊^[12]。通过本案例, 总结抗 mGluR5 脑炎患者精神症状特点如下: ①早期起病, 认知功能下降伴有较严重的意识障碍, 包括意识范围狭窄及意识清晰度下降, 同时合并精神病性症状, 部分患者存在躁狂或抑郁情绪, 但症状不明显, 且相应对症药物无效; ②病情进展快, 可由初期无意识障碍或轻微意识障碍迅速进展为严重昏迷到癫痫持续状态; ③相对于抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体)及其他自身免疫性脑炎, 激素治疗对抗 mGluR5 脑炎所致意识障碍及认知功能障碍的起效较快, 恢复时程较短, 从开始使用激素治疗至认知功能基本恢复的时间一般

不超过 2 个月^[15]; ④部分病例可不合并霍奇金淋巴瘤, 但不排除使用激素治疗可能产生的影响。

随着抗体检测技术的发展, 抗 mGluR5 脑炎能被及时诊断的可能性越来越大。根据 Gultekin 标准建议^[16], 当存在以下异常情况之一时, 应对由不明原因导致精神障碍的患者进行抗 mGluR5 脑炎抗体检测: ①脑脊液显示炎症改变, 例如免疫球蛋白含量增加、脑脊液细胞增多; ②MRI 在 T2 加权成像(T2WI)图像上显示单侧或双侧颞叶异常, 脑电图显示单侧或双侧颞叶慢波或尖波活动。对于可疑脑炎的患者, 均应考虑进行脑脊液和血清 mGluR5 抗体检测^[1]。此外, 抗 mGluR5 脑炎抗体检测还可以预测霍奇金淋巴瘤的诊断。多个病例报道均显示抗 mGluR5 脑炎可能与肿瘤的发生相关, 其中霍奇金淋巴瘤的发生率最高^[3,5,8-9]。本案例中, 患者目前尚未发现霍奇金淋巴瘤, 不排除可能与发病早期使用了两次激素治疗有关。Bost 等^[17]报道显示, 抗 mGluR5 脑炎患者多在随访过程中发现肿瘤, 故对本例患者而言, 应在之后的随访中进行肿瘤筛查, 尤其是霍奇金淋巴瘤的筛查。

当临床考虑诊断为自身免疫性脑炎时, 不应由于等待 mGluR5 抗体检测结果而延迟治疗, 可尽早使用激素等免疫治疗^[18]。免疫治疗对抗 mGluR5 脑炎患者的效果良好, 常用的一二线免疫治疗药物包括静脉丙种球蛋白、皮质类固醇或血浆置换以及一些新型单抗药物^[10]。关鸿志等^[19]报道显示, 抗 mGluR5 脑炎患者治疗后可能复发, 对于复发患者再次进行激素免疫治疗, 效果仍较好。本例患者在早期使用大剂量激素治疗后, 临床症状得到显著改

善,且住院时间缩短,总体预后良好。

综上所述,抗 mGluR5 脑炎是一种罕见的新型自身免疫性脑炎,常以精神障碍、认知功能下降、睡眠障碍及癫痫发作等为主要症状,常并发霍奇金淋巴瘤,需要在长期的随访过程中进行肿瘤筛查。患者尽早接受激素免疫治疗可以显著获益。此案例提示,临床医师应加强对抗 mGluR5 脑炎等新型脑炎的了解和识别。

参考文献

- [1] Scotton WJ, Karim A, Jacob S. Glutamate receptor antibodies in autoimmune central nervous system disease: basic mechanisms, clinical features, and antibody detection[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1941: 225-255.
- [2] Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease [J]. *Lancet*, 1982, 1(8276): 844-845.
- [3] Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome[J]. *Neurology*, 2011, 77(18): 1698-1701.
- [4] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 91-98.
Neurology Branch of Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2017, 50(2): 91-98.
- [5] Mat A, Adler H, Merwick A, et al. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF [J]. *Neurology*, 2013, 80(14): 1349-1350.
- [6] Prüss H, Rothkirch M, Kopp U, et al. Limbic encephalitis with mGluR5 antibodies and immunotherapy-responsive prosopagnosia [J]. *Neurology*, 2014, 83(15): 1384-1386.
- [7] Juneja M, Kaur S, Mishra D, et al. Ophelia syndrome: Hodgkin lymphoma with limbic encephalitis[J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(4): 335-336.
- [8] Guevara C, Farias G, Silva-Rosas C, et al. Encephalitis associated to metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antibodies in cerebrospinal fluid [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2568.
- [9] Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects [J]. *Neurology*, 2018, 90(22): e1964-e1972.
- [10] 刘英北, 陈运灿, 吴洵昶. 儿童 mGluR5 自身免疫性脑炎(附 1 例报告及文献复习)[J]. *中国临床神经科学*, 2021, 29(6): 680-685.
Liu Y, Chen Y, Wu X. Autoimmune encephalitis of mGluR5 in children (report of 1 case and review of literature)[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2021, 29(6): 680-685.
- [11] 郭昆典, 林静芳, 洪桢. 抗 mGluR5 脑炎 1 例[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(1): 44-47.
- Guo K, Li J, Hong Z. A case report of anti-metabotropic glutamate receptor 5 encephalitis[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2021, 47(1): 44-47.
- [12] 陈月秋, 顾昊, 许利刚. 脑电图表现为 δ 刷的抗代谢型谷氨酸受体 5 脑炎一例[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(2): 131-135.
Chen Y, Gu H, Xu L, et al. A case report of anti-metabotropic glutamate receptor 5 encephalitis with extreme delta brush in electroencephalogram [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2021, 54(2): 131-135.
- [13] 冯基伦, 程璇, 张海峰, 等. 14 例抗代谢型谷氨酸受体 5 脑炎患者临床资料分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21(2): 172-175.
Feng J, Cheng X, Zhang H, et al. Clinical analysis of 14 patients with anti-metabotropic glutamate receptor 5 encephalitis [J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2022, 21(2): 172-175.
- [14] 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.
- [15] Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management [J]. *Pract Neurol*, 2021, 21(5): 412-423.
- [16] Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 7): 1481-1494.
- [17] Bost C, Chanson E, Picard G, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies [J]. *J Neurol*, 2018, 265(10): 2190-2200.
- [18] Feng LR, Fernández-Martínez JL, Zaal KJM, et al. mGluR5 mediates post-radiotherapy fatigue development in cancer patients[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 110.
- [19] 关鸿志, 崔丽英. 自身免疫性脑炎诊疗的规范化与个体化 [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(1): 5-7.
Guan H, Cui L. Standardization and individualization of diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2020, 53(1): 5-7.

(收稿日期:2022-02-24)

(本文编辑:陈霞)