

· 案例讨论 ·

抗 CASPR2 抗体阳性的自身免疫性脑炎 1 例

邢 昕¹, 周 波^{1,2*}

(1. 川北医学院精神卫生学院, 四川 南充 637000;

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川省精神医学中心, 四川 成都 610072

*通信作者: 周 波; E-mail: tonyac7721@163.com)

【摘要】 本文报道了 1 例抗接触蛋白相关蛋白 2 (CASPR2) 抗体阳性的自身免疫性脑炎老年患者, 介绍了抗 CASPR2 抗体相关脑炎的常见表现和诊治过程, 结合患者的临床症状和辅助检查结果, 为老年患者以精神行为异常和认知功能下降为主要症状起病的自身免疫性脑炎的诊断提供思路, 并提出老年患者患自身免疫性脑炎可能加剧脑血管病发生的可能性。

【关键词】 CASPR2 抗体; 老年患者; 脑血管病; 自身免疫性脑炎

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

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/scjsws20220904001

Anti-CASPR2 antibody-associated autoimmune encephalitis: a case report

Xing Xin¹, Zhou Bo^{1,2*}

(1. Mental Health School of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China;

2. Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Psychiatric Center in Sichuan Province, Chengdu 610072, China

*Corresponding author: Zhou Bo, E-mail: tonyac7721@163.com)

【Abstract】 This paper elaborated a case of an elderly patient with anti-contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) antibody-associated autoimmune encephalitis. It illustrated the common manifestations and diagnostic process of anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis, and the analysis of clinical symptoms and ancillary findings had contributed to gaining insight into the diagnosis of autoimmune encephalitis in elderly patients characterized by distinct psycho-behavioral abnormalities and cognitive decline, as well as suggesting the possibility that autoimmune encephalitis in elderly may exacerbate the development of cerebrovascular disease.

【Keywords】 CASPR2 antibody; Elderly patients; Cerebrovascular disease; Autoimmune encephalitis

自身免疫性脑炎是由自身免疫性疾病介导的中枢神经系统炎性病变^[1]。目前, 临床上最常见的自身免疫性脑炎是抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎^[1-2], 而关于抗接触蛋白相关蛋白 2 (contactin-associated protein-like 2, CASPR2) 抗体相关脑炎报道甚少。本文将对抗 CASPR2 抗体相关脑炎的常见表现和诊治过程进行介绍, 为该疾病的临床早期诊断提供思路。

抗 CASPR2 抗体相关脑炎是电压门控性钾通道 (voltage-gated potassium channel, VGKC) 复合物相关抗体脑炎的一种, 该疾病 40% 的患者伴有肿瘤, 以胸腺瘤多见^[3]。有研究显示, CASPR2 相关蛋白基因突变可引起癫痫、记忆障碍、智力发育迟滞、精神障碍等其他神经精神症状^[4]。本文报道了一例老年女性以边缘性脑炎临床表现为首发症状的抗 CASPR2 抗体相关脑炎, 同时合并急性脑梗塞的临床罕见病例。该病例起病急、病程短, 以精神行为异常、认知

功能减退为主要表现, 同时头颅影像学检查提示合并急性脑梗塞, 通过完善血清及脑脊液等自身免疫性脑炎抗体检测, 及时诊断为抗 CASPR2 抗体相关脑炎, 予以丙种球蛋白及甲强龙冲击治疗后, 病情明显好转。通过对该案例进行分析, 以期临床医生对以精神行为症状及认知功能障碍起病的老年自身免疫性脑炎合并脑血管病变的诊断提供参考。

1 病 例

患者, 女性, 82 岁, 因“记忆力下降伴精神行为异常 10 天”于 2022 年 3 月 11 日入院治疗。患者 10 天前无明显诱因出现言行异常、情感淡漠, 伴记忆力明显减退、失眠等症状。不愿与家人交流, 常交谈过程戛然而止, 忘记交谈内容, 忘记自己当天是否吃饭或食物内容等。病程中无受凉、发热, 无头晕、头痛, 无晕厥、意识障碍, 无吞咽困难、饮水呛咳、肢体无力, 无大小便失禁。既往史无特殊。入院查

体:生命体征平稳,内科查体未见明显异常。精神检查:神志清楚,精神欠佳,情感淡漠,睡眠差。言语减少,发音清晰,定向力正常,记忆力、理解力下降。神经系统查体未见明显异常。辅助检查:外院头颅CT提示,①左侧丘脑钙化灶;②双侧额部硬膜下积液;③脑萎缩、脑白质病变。初步诊断:精神行为异常待诊。

入院后完善辅助检查,基本实验室检查、心电图及心脏彩超未见明显异常。头部CT:双侧基底节区及侧脑室旁腔隙性脑梗塞;脑萎缩。胸部CT未见胸腺瘤征象。头部MRI+DWI:①左侧基底节区脑梗塞且扩散受限;②脑萎缩,中脑体积缩小,脑白质脱髓鞘改变;③SWI 双侧基底节区信号减低,左额叶见点状低信号影,见图1。海马MRI:双侧海马萎缩(1级)。脑电图:θ波慢波增多,各导联可见散在低-中波幅6~7.5 Hz波增多,提示脑电图轻度异常。量表评定:简易精神状态评价量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分7分,提示认知功能下降;蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分4分,提示认知功能障碍。患者因受教育程度较低且认知功能受损,故未能完成焦虑、抑郁量表评定。脑脊液常规、生化、细菌培养及涂片检查均未见异常。自身免疫性脑炎抗体检测:血清抗CASPR2抗体阳性(IgG 1:10);脑脊液抗CASPR2抗体阴性。结合辅助检查结果及病史诊断:①自身免疫性脑炎(抗CASPR2抗体相关脑炎);②左侧基底节区脑梗死。予以甲强龙静脉输注9 d(1 g×3天、500 mg×3天、250 mg×3天)联合丙种球蛋白静脉输注5 d(17.5 g×5天)后,患者精神行为异常症状明显缓解,神志清楚,表情自然,睡眠及记忆力较入院时改善,与人交流较入院时增多。出院后继续予以醋酸泼尼松片55 mg/d口服治疗,此后每2周减量10 mg,直至剂量为10 mg/d时维持治疗。

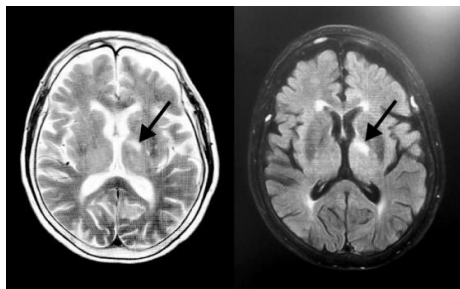


图1 左侧基底节区梗塞灶

Figure 1 Left basal ganglia infarction

2 讨 论

CASPR2抗体在2010年被首次发现,属于罕见

的IgG4亚型^[5]。CASPR2是一种神经蛋白家族的细胞黏附分子,由CNTNAP2基因编码,主要存在于边缘系统、基底节以及其他运动区域和感觉通路的神经元,尤其在颞叶中含量较多^[6],是抗CASPR2抗体相关脑炎的靶抗原,CASPR2在维持VGKC的正常功能方面具有一定作用^[7]。而CASPR2抗体抑制了CASPR2与接触蛋白2之间的细胞粘附相互作用,从而阻碍VGKC复合物形成,引起认知障碍、癫痫发作、小脑性共济失调等症状^[6]。抗CASPR2抗体相关脑炎多见于年龄较大的男性,但在2岁的儿童中也有极少数病例报道^[4,8-9],该疾病的病程发展较其他自身免疫性脑炎综合征慢。有研究表明,抗CASPR2抗体相关脑炎发展为最严重的情况,如患者出现认知功能减退、性格改变、自主神经功能紊乱等症状的时间中位数为4个月,但在30%的病例中,此时间段>12个月^[10]。抗CASPR2抗体相关脑炎的临床表现多样,大部分患者会出现至少3种核心症状,如认知改变、小脑症状、周围神经兴奋过度^[7]。

抗CASPR2抗体相关脑炎可表现为边缘性脑炎(包括急性心境和行为改变、短期记忆受损、认知功能障碍等)和Morvan综合征(包括神经性肌强直、记忆丧失、睡眠障碍等),在少数患者中表现为孤立性神经性肌强直^[6-8,11]。在目前常见的病案分析中,抗CASPR2抗体相关脑炎患者多以精神症状、感觉异常或癫痫发作为首发症状,且发病人群的年龄中位数为47岁,70%见于男性^[7],而老年女性患者及边缘性脑炎的典型表现较罕见。根据最新诊疗指南^[12],自身免疫性脑炎的诊断标准如下:①急性或亚急性起病(3个月内急速发展)的短期记忆丧失、癫痫发作和精神症状;②T2加权Flair MRI提示高度局限于双侧内侧颞叶的异常信号;③脑脊液中白细胞增多;④脑电图涉及颞叶的癫痫样活动或慢波活动;⑤抗神经元抗体阳性;⑥排除其他病因。其中,抗神经元抗体阳性是最重要的诊断依据。

在既往报道的抗CASPR2抗体相关脑炎病例中,刘杰等^[13]报道的病例,是以发作性感觉异常为首发症状的67岁男性患者,伴有癫痫发作,脑脊液及血清抗CASPR2抗体阳性,诊断为抗CASPR2抗体脑炎后予以甲泼尼龙冲击治疗后症状好转。王彩红等^[14]报道的病例,是以癫痫发作为首发症状的50岁男性患者,抗癫痫治疗效果欠佳,完善检查提示血清CASPR2-Ab阳性,予以大剂量激素及丙种球蛋白治疗后症状好转。本文报道的患者为老年女性,起病急,病程较短,以认知功能受损为主要表现,伴有精神行为异常、失眠等症状。此病例的性

别、年龄及病程均与目前已报道的抗 CASPR2 抗体相关脑炎患者不一致^[1,13-15],且患者同时合并左侧基底节区脑梗死,属罕见病例。患者临床表现符合抗 CASPR2 抗体相关脑炎及边缘性脑炎的核心症状,如精神行为改变、认知功能受损、记忆力减退、睡眠障碍等,在接受静脉输注丙种球蛋白及甲强龙冲击治疗后,上述症状明显缓解。结合患者病史及入院后辅助检查结果,基本可排除肿瘤、感染以及神经系统遗传疾病,患者头部 MRI 提示左侧基底节区见异常信号影,结合其年龄考虑为新近梗塞灶的可能性较大。左侧基底节区脑梗死临床常表现为右侧肢体无力、麻木或感觉减退等症状,认知功能减退的情况鲜见,且急性脑梗死出现血管性痴呆的可能性极小。除记忆力减退、认知功能下降外,患者还伴精神行为异常,与左侧基底节区脑梗死临床表现不完全相符。此外,患者血清抗 CASPR2 抗体阳性,脑电图呈慢波改变,且予以激素冲击及静脉输注免疫球蛋白对症治疗后临床症状明显缓解,故该病例可明确诊断为抗 CASPR2 抗体相关脑炎合并左侧基底节区脑梗死。值得思考的是,该患者在患有抗 CASPR2 抗体相关脑炎的同时并发脑梗死,虽其发病年龄属于脑梗死的高危年龄,但患者既往无高血压、糖尿病、冠心病及脑卒中病史,无吸烟、饮酒史等危险因素,而自身免疫性脑炎是否会加速老年患者脑血管病变的进程,还有待进一步研究。

因此,在临床上如有以精神行为异常急性起病且伴有认知功能异常的老年患者,需高度警惕自身免疫性脑炎的可能,同时需注意是否合并脑血管病变。在积极完善头部 MRI、脑电图、血清及脑脊液抗体检测后快速明确诊断,“早发现、早诊断、早治疗”对患者的预后至关重要。自身免疫性脑炎的治疗方式主要包括免疫治疗、对症治疗及康复治疗,目前一线治疗主要为免疫治疗,包括静脉注射免疫球蛋白、激素静脉冲击治疗以及血浆置换。若一线治疗效果欠佳,应考虑使用二线免疫疗法,二线治疗药物主要有环磷酰胺、利妥昔单抗^[1]。

综上所述,抗 CASPR2 抗体相关脑炎是一种临床表现复杂且罕见的自身免疫性脑炎,在年龄偏大的患者中可能合并脑梗死,在此基础上加重认知功能障碍的症状,故对疑似抗 CASPR2 抗体相关脑炎的患者,应积极完善相关辅助检查,尽早诊断和治疗。

参考文献

[1] Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management [J]. *Pract Neurol*, 2021, 21(5):

412-423.

- [2] Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, et al. Anti-LGI1, anti-GABABR, and Anti-CASPR2 encephalitis in Asia: a systematic review[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(10): e01793.
- [3] Devine MF, Kothapalli N, Elkhooley M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 14: 1-19.
- [4] van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease [J]. *Neurology*, 2016, 87(5): 521-528.
- [5] Zhang SJ, Xue YY, Yu H, et al. Morvan syndrome associated with LGI1 antibody: a case report [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 185.
- [6] Saint-Martin M, Joubert B, Pellier-Monnin V, et al. Contactin-associated protein-like 2, a protein of the neurexin family involved in several human diseases [J]. *Eur J Neurosci*, 2018, 48(3): 1906-1923.
- [7] Boyko M, Au KLK, Casault C, et al. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome [J]. *J Neurol*, 2020, 267(4): 1137-1146.
- [8] Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, et al. Characterization of a subtype of autoimmune encephalitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies in the cerebrospinal fluid, prominent limbic symptoms, and seizures [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(9): 1115-1124.
- [9] Syrbe S, Stettner GM, Bally J, et al. CASPR2 autoimmunity in children expanding to mild encephalopathy with hypertension [J]. *Neurology*, 2020, 94(22): e2290-e2301.
- [10] López-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, et al. LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(3): 473-480.
- [11] Swayang PS, Nalini A, Preethish-Kumar V, et al. CASPR2-related morvan syndrome: autonomic, polysomnographic, and neuropsychological observations [J]. *Neurol Clin Pract*, 2021, 11(3): e267-e276.
- [12] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [13] 刘杰,尹蔚芳,朱永云,等.抗 CASPR2 阳性以发作性感觉异常为首发症状的自身免疫性脑炎一例 [J]. *癫痫杂志*, 2021, 7(5): 465-467.
- Liu J, Yin WF, Zhu YY, et al. A case of anti-CASPR2-positive autoimmune encephalitis with paroxysmal paresthesia as the first symptom [J]. *Journal of Epilepsy*, 2021, 7(5): 465-467.
- [14] 王彩红,郭立军,朱英,等. CASPR2 抗体阳性的自身免疫性脑炎 1 例报告 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(11): 1016.
- Wang CH, Guo LJ, Zhu Y, et al. A case of anti-CASPR2 antibody-associated autoimmune encephalitis [J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2018, 35(11): 1016.
- [15] Joubert B, Gobert F, Thomas L, et al. Autoimmune episodic ataxia in patients with anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(4): e371.

(收稿日期:2022-09-04)

(本文编辑:戴浩然)