

# 抗接触蛋白相关蛋白-2 抗体相关脑炎七例临床分析

郭亚培<sup>1</sup> 李雪元<sup>2</sup> 刘恒方<sup>1</sup> 张敏<sup>1</sup> 石磊<sup>1</sup> 赵幸娟<sup>1</sup> 李建章<sup>1</sup> 刘绪园<sup>1</sup> 崔静<sup>3</sup>

<sup>1</sup>郑州大学第五附属医院神经内科, 郑州 450052; <sup>2</sup>郑州大学第一附属医院神经外科, 郑州 450052; <sup>3</sup>河南省人民医院影像科, 郑州 450003

通信作者: 刘恒方, Email: Liuhf1965@163.com

**【摘要】目的** 探讨抗接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)抗体相关脑炎的临床表现、实验室检查、影像特点、脑电图表现、治疗和预后,提高对该疾病的认识。**方法** 回顾性分析2017年1月至2019年1月在郑州大学第五附属医院及郑州大学第一附属医院确诊的7例抗CASPR2抗体相关脑炎患者资料并随访。**结果** 7例患者中男4例,女3例,中位发病年龄为34岁。癫痫发作6(6/7)例,记忆力减退5(5/7)例,精神症状4(4/7)例;CASPR2抗体:脑脊液阳性3(3/7)例,血清阳性7(7/7)例;5(5/7)例有影像学改变,1(1/7)例发现肿瘤。7例均接受免疫治疗,随访1个月至2年,1例患者确诊直肠癌,预后差。其余患者预后好。**结论** 抗CASPR2抗体相关脑炎是一种罕见的自身免疫性脑炎,临床上有以癫痫发作,记忆力减退,精神症状,头晕,睡眠障碍等为主要临床表现的疾病时,需考虑到该疾病。早期识别该疾病,激素和免疫球蛋白治疗该疾病,患者大多预后良好。

**【关键词】** CASPR2抗体; 自身免疫性脑炎; 癫痫; 免疫治疗

基金项目:河南省科技发展计划(182102310533)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.07.007

## Clinical analysis of 7 cases with anti-Caspr2 antibody-associated autoimmune encephalitis

Guo Yapei<sup>1</sup>, Li Xueyuan<sup>2</sup>, Liu Hengfang<sup>1</sup>, Zhang Min<sup>1</sup>, Shi Lei<sup>1</sup>, Zhao Xingjuan<sup>1</sup>, Li Jianzhang<sup>1</sup>, Liu Xuyuan<sup>1</sup>, Cui Jing<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Fifth Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China;

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China;

<sup>3</sup>Department of Radiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Liu Hengfang, Email: Liuhf1965@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical features, laboratory tests, imaging features, electroencephalogram (EEG) manifestations, treatment and prognosis of anti-CASPR2 antibody-associated autoimmune encephalitis with the purpose to improve the understanding of the disease. **Methods** Seven patients diagnosed with CASPR2 antibody-associated encephalitis in the Fifth and first Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2017 to January 2019 were selected. The clinical manifestations, course of disease, imaging, treatment plan and prognosis of the patients were retrospectively analyzed. **Results** Of the 7 patients, 4 were male and 3 were female. The median age of onset was 34 years old (range, 11–66 years). Seizures (6/7), memory decline(5/7), and neuropsychiatric disorders (4/7) were common clinical manifestations. CASPR2 antibody was detected in the CSF of 3 patients (3/7) and the serum of all patients (7/7). Notable imaging changes were observed in 5 patients (5/7). All patients received immunotherapy and were followed up for 1 month to 2 years. One patient was diagnosed with rectal cancer with a poor prognosis; all the others got a good prognosis. **Conclusions** CASPR2 antibody-related encephalitis is a rare autoimmune disease. It is considered to present with seizures, memory loss, psychiatric symptoms, dizziness and sleep disorders as the main clinical manifestations. Early identification and treatment of the disease can help the patients achieve a good prognosis.

**【Key words】** Caspr2 antibody; Autoimmune encephalitis; Epilepsy; Immunotherapy

**Fund program:** Science and Technology Development Plan of Henan Province(182102310533)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.07.007

接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)及富含亮氨酸的神经胶质瘤失活蛋白-1(LGI1)是神经元电压门控钾通道(VGKC)复合体自身抗体的主要靶抗原, VGKC同时存在中枢和周围神经系统,为神经元膜上的糖蛋白,在细胞由活动状态转为静止状态方面起重要作用<sup>[1]</sup>。一些抗CASPR2抗体阳性患者同时有中枢及周围神经系统症状,例如:神经性肌强直、脑炎、家族性自主神经异常、失眠症、神经病理性疼痛<sup>[2]</sup>。抗CASPR2抗体相关脑炎较为罕见,本研究为回顾性分析,分析郑州大学第五附属医院及郑州大学第一附属医院确诊的7例抗CASPR2抗体相关脑炎的临床资料,期望提高对该疾病的认识,尽早诊治,改善患者预后。

### 一、对象与方法

1. 对象:选择2017年1月至2019年1月在郑州大学第五附属医院及郑州大学第一附属医院住院的脑炎待查患者。(1)入组标准符合2017年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》关于确诊抗CASPR2抗体相关脑炎的介绍<sup>[3]</sup>。(2)排除标准:甲状腺功能、肝肾功能异常等引起的相关疾病。

2. 研究方法:(1)实验室检查:对纳入患者的血清和脑脊液送郑州大学第一附属医院检验科或康盛医学检验中心应用细胞间接免疫荧光法进行神经元表面抗原抗体检测,采用转染细胞法试剂盒FA 112d-51(EUROIMMUN公司,德国)检测NMDA-R-Ab、CASPR2-Ab、AMPA1-R-Ab、AMPA2-R-Ab、LGI1-Ab、GABAb-R-Ab等抗体,共确诊7例。副肿瘤相关抗体检测:对纳入患者的血清和脑脊液送郑州大学第五附属医院或郑州大学第一附属医院检验科采用间接免疫荧光法和线性免疫印迹法检测抗Hu、Yo、Ri、Ma2、CV2、Amphiphysin抗体。采用DL1111-2试剂盒(EUROIMMUN公司,德国)。(2)一般资料收集:回顾性分析7例抗CASPR2抗体相关脑炎患者一般资料,临床症状,治疗经过,预后;辅助检查:常规,生化,甲状腺功能,肿瘤标志物,感染相关,免疫相关,腰穿及脑脊液检查,头颅MRI平扫或平扫+增强,PET,脑电图,胸片,腹部彩超,必要时腹部CT等查找或排除其他疾病。复发指患者症状好转或稳定2个月以上而重新出现症状或原有症状加重<sup>[3]</sup>。

### 二、结果

1. 临床特点:男4例,女3例,年龄11~66岁,中位年龄34岁,全部病例无明确发病诱因。常见的症状是癫痫发作(6例,6/7)、记忆力减退(5例,5/

7)、精神症状(4例,4/7)、头晕(4例,4/7)、睡眠障碍(3例,3/7)、肢体疼痛(2例,2/7)、低钠血症(2例,2/7)、头痛(1例,1/7)、发热(1例,1/7)、自主神经功能症状(1例,1/7)。

2. 辅助检查:7例患者均行腰穿检查,脑脊液压力在100~265 mmH<sub>2</sub>O,中位数为185 mmH<sub>2</sub>O。白细胞数为0~7个/L,中位数为2个/L。蛋白为0.14~0.56 g/L,中位数为0.4 g/L。糖为2.6~3.82 mmol/L,中位数为3.14 mmol/L。氯为113~129 mmol/L,中位数为126 mmol/L。寡克隆区带阳性(1例,1/7)。病毒学检查阳性(0例)。7例患者均行头颅MRI检查:双侧海马损害(2例,2/7),正常(2例,2/7),单侧额顶岛叶损害(1例,1/7),单侧顶叶及单侧海马损害(1例,1/7),单侧海马损害(1例,1/7)。7例患者均行视频脑电图检查,6例(85.7%)有癫痫波(尖波,棘波,尖慢波,棘慢波),7例(7/7)有弥漫性慢波(图1~5)。7例患者均行血清CASPR2抗体检测,7例(7/7)患者均阳性。7例患者均行脑脊液CASPR2抗体检测,3例(3/7)患者阳性。

3. 治疗:确诊后所有患者均给予免疫治疗及对症治疗。7例患者均给予激素治疗(静脉甲泼尼龙冲击+口服),7例患者给予免疫球蛋白冲击治疗。

4. 预后:7例患者随访1个月至2年,6例(6/7)预后好(mRS评分0~2分)。1例患者因合并有直肠癌,恢复差,mRS评分4分。4例(4/7)患者仍应用抗癫痫药,3例(3/7)患者仍有癫痫发作,2例(2/7)患者复发。

### 三、讨论

本研究显示男性发病率大于女性,患者发病年龄在11~66岁,无明确的发病诱因。这和文献中报道的中位年龄66岁左右<sup>[4]</sup>不同。男性较多,有4例(4/7),这和国外报道的男性多见吻合,但又和文献中报道的男性患者占80%~90%不同<sup>[5]</sup>。提示患抗CASPR2抗体相关脑炎的中国人发病年龄更年轻化,女性患者相对较常见。

本研究显示癫痫发作,记忆力减退,精神症状,头晕,睡眠障碍是该疾病的主要症状,肢体疼痛,低钠血症,头痛,发热,自主神经功能障碍也会出现。癫痫发作,记忆力减退,精神症状,头晕症状与中枢神经系统的损害有关,如在海马,岛叶,顶叶,额叶出现病灶。CASPR2主要分布于海马、小脑、白质神经节近旁区、蓝斑核及中缝核。蓝斑核、中缝核是参与睡眠与觉醒调节的重要核团<sup>[6]</sup>。在抗CASPR2抗体相关脑炎患者中,CASPR2抗体作用

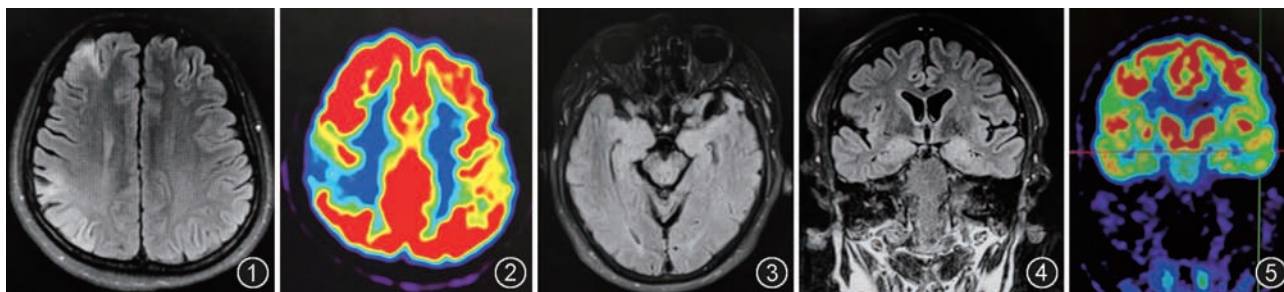


图1 病例1,女,30岁,头颅MRI示右侧额顶岛叶皮质及皮质下多发异常信号 图2 病例1头部PET示右侧顶叶代谢中重度减低  
图3,4 病例5,男,66岁,头颅MRI示双侧海马区FLAIR序列高信号 图5 病例5头部PET示双侧下颞叶(海马)代谢轻中度减低

于上述核团,边缘系统环路功能受损所致,导致睡眠觉醒系统神经功能紊乱而引起严重的失眠。CASPR2蛋白可表达于周围神经有髓纤维的轴突,周围神经过度兴奋导致神经性肌强直的发生,神经性肌强直可伴有疼痛<sup>[7]</sup>。推测该机制导致抗CASPR2抗体脑炎出现肢体疼痛症状。7例患者中1例确诊直肠癌,这和既往文献上报道的少部分患者(20%~30%)合并有肿瘤(胸腺瘤多见)不符<sup>[8]</sup>,本研究肿瘤患者较少见,可能与病例数较少、人种不同、随访时间不够长有关。

本研究显示抗CASPR2抗体脑炎患者脑脊液压力偏高,脑脊液蛋白和白细胞稍偏高,脑脊液糖和氯化物均在正常范围,寡克隆区带检查大多为阴性,也可为阳性,病毒学检查阴性,提示该脑炎与颅内病毒感染无关。

本研究影像学表现主要为单侧、双侧海马及脑叶损害。文献报道抗CASPR2抗体相关脑炎中约1/3有MRI/FLAIR异常发现,主要为边缘系统受累<sup>[9]</sup>。本研究发现MRI阳性率较高,为5例(5/7),除边缘系统受累外,脑叶受累也较常见。脑电图可见弥漫分布的慢波及部分导联癫痫波,这与既往关于该脑炎的研究报道弥漫性慢波基本一致<sup>[3]</sup>,但本研究发现的部分导联癫痫波与既往研究不同。本研究提示抗CASPR2抗体相关脑炎患者,MRI显示病灶部位,PET表现为代谢减低灶,这与既往文献报道<sup>[9]</sup>病灶部位PET表现为高或低代谢灶基本一致。

随访无合并肿瘤的患者预后好。少部分患者遗留有癫痫后遗症,考虑与海马、脑叶受损及疾病复发有关,本研究发现患者复发率为2/7,且复发的患者2例均遗留癫痫后遗症。

综上,抗CASPR2抗体相关脑炎是一种罕见病,有以癫痫发作、记忆力减退、精神症状、睡眠障碍、肢体疼痛、低钠血症、头痛、自主神经功能症状等为主要临床表现的疾病时,需考虑到该疾病,早

期免疫治疗预后较好。本研究仍存在不足之处,如病例数较少、神经肌肉电图检查缺失、随访时间较短等,但随着大家对该疾病的逐渐深入认识,以上不足会被逐渐完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] SNM B, Klein CJ, Waters P, et al. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(5): 526-534. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315720.
- [2] AEM B, van Sonderen A, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies) [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(3): 302-309. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000444.
- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
- [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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002917.
- [5] 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. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1585.
- [6] Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 40-51. DOI: 10.1002/ana.25120.
- [7] Irani SR, Vincent A. Voltage-gated potassium channel-complex autoimmunity and associated clinical syndromes[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133: 185-197. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00011-6.
- [8] Macher S, Zimprich F, De Simoni D, et al. Management of autoimmune encephalitis: an observational monocentric study of 38 patients[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2708. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02708.
- [9] 付畅, 轩昂, 高永举, 等. 自身免疫性脑炎患者18F-FDG PET/CT影像学特征[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(3): 142-145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.004.

(收稿日期: 2019-05-28)

(本文编辑: 朱瑶)