

抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体相关性小脑性共济失调 1 例报道

杨桦, 赵敏, 任雪飞, 党雁华, 胡风云, 蔚洪恩

山西医科大学附属人民医院神经内科, 山西省太原市 030000

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.01.018

抗谷氨酸脱羧酶 65 (glutamic acid decarboxylase 65, GAD65) 抗体相关性小脑性共济失调主要表现为共济失调、构音障碍及眼球震颤。本文就我科收治的 1 例 GAD65 抗体相关性小脑性共济失调病例报道如下, 并对其临床表现、诊断及治疗进行简要总结。

1 病例资料

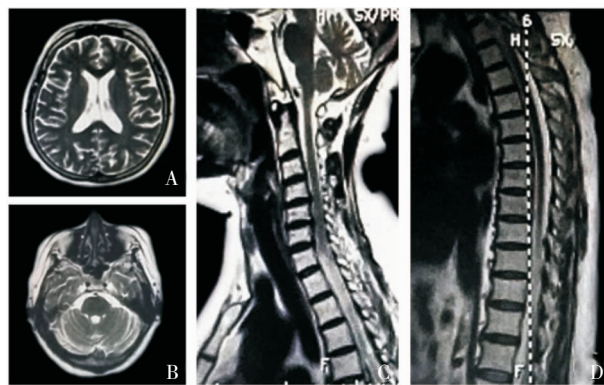
患者, 女, 59 岁, 因“走路不稳 3 月余”入院。患者于 3 个月前出现头晕、视物模糊, 后逐渐出现走路不稳, 1 个月前走路不稳加重, 曾就诊于多家医院均给予营养神经及脑保护治疗, 后出现站立不稳, 扶持下尚可站立。既往糖尿病 1 年半, 规律胰岛素治疗。家族中弟弟有糖尿病, 无家族遗传倾向性疾病。

入院查体: 神志清楚, 言语可, 小脑步态, 双眼水平、旋转粗大眼震, 跟腱反射(-), 余腱反射(+), 右侧病理征可疑阳性, 双侧指鼻试验正常, 跟膝胫实验阳性, Romberg 征睁闭眼阳性, 余神经系统查体正常。

入院化验常规生化及肿瘤标志物等未见异常。脑脊液检查压力 190 mmH₂O, 蛋白 0.52 g/L, 白细胞计数 $20 \times 10^6/L$, 单核细胞 98%, 糖及氯化物正常。

头颅 + 颈椎 + 胸椎平扫及增强磁共振成像示 (图 1): 双侧大脑白质轻度缺血改变, 小脑未见明显异常; 颈 5~7 椎间盘突出, 伴颈 5~6 水平左侧椎间孔狭窄、椎管狭窄, 脊髓轻度受压, 颈 3~5 椎

间盘膨出; 胸椎退行性改变; 增强扫描未见明显异常。余相关检查无异常。



注: A: 双侧大脑白质轻度缺血改变; B: 小脑未见明显异常; C: 颈 5~7 椎间盘突出; 伴颈 5~6 水平左侧椎间孔狭窄、椎管狭窄, 脊髓轻度受压, 颈 3~5 椎间盘膨出; D: 胸椎退行性改变

图 1 T2 加权像

入院后结合腰椎穿刺术结果, 考虑颅内感染不排除外, 给予注射用阿昔洛韦 500 mg, 每日 2 次, 持续 1 周, 症状无明显改善。1 周后回报示血清 AQP4 抗体阴性, 血清及脑脊液自身免疫性脑炎抗体谱阴性 (包括抗谷氨酸受体、GABA B 受体、LGII、CASPR2 抗体), 血清周围神经抗体谱阴性 (包括抗 GQ1b、GD1b、GM1 抗体), 血清抗 GAD65 抗体弱阳性 (1:10), 脑脊液抗 GAD65 抗体中等阳性 (1:3.2) (图 2), 血清及脑脊液副肿瘤性神经综

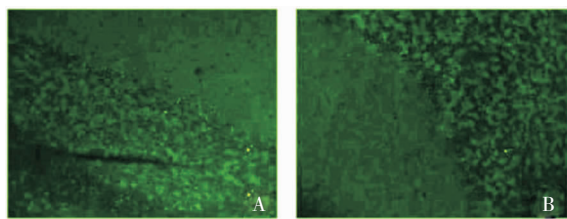
基金项目: 山西省青年拔尖人才支持计划 (2015009)

收稿日期: 2019-08-05; 修回日期: 2019-11-10

作者简介: 杨桦 (1992-), 男, 主要从事行为医学和脑科学疾病、自身免疫相关性疾病的研究。

通信作者: 蔚洪恩 (1982-), 男, 副主任医师, 博士, 研究生导师, 主要从事行为医学和脑科学疾病、自身免疫相关性疾病的研究。E-mail: honggen.wei@sxmu.edu.cn。

合征谱阴性(包括抗 Hu、Yo、Ri、CV2、Amphiphysin、ANNA-3、Tr、PCA-2、Ma2、PNIMA2 抗体)。



注:A:血清抗 GAD65 抗体弱阳性(1:10);B:脑脊液抗 GAD65 抗体中等阳性(1:3.2)

图 2 采用间接免疫荧光法检测,猴小脑基质小脑产生细颗粒样的胞质荧光模式,基于组织底物的实验(TBA)法,×200

综上,主要诊断为 GAD65 抗体相关性小脑性共济失调。给予静注人免疫球蛋白 25 g,每日 1 次,持续 1 周。1 周后患者能独立站立,但余症状无明显变化,患者出院。1 月后电话随访,患者诉仍仅能独立站立,嘱患者到医院复诊,因行动不便未能复诊。

2 讨论

Honnorat 等^[1]确立了 GAD65 抗体相关性小脑性共济失调的临床病种。2016 年 *Cerebellum* 杂志发表了关于免疫介导的小脑性共济失调的共识,指出 GAD65 抗体相关性小脑性共济失调是其中主要的一个类别^[2]。GAD65 抗体相关性小脑性共济失调主要发生于 50 ~ 60 岁女性,大多是散发,隐袭或亚急性起病,多呈进展性^[2,3]。几乎所有患者都表现出姿势和步态共济失调,而 60% ~ 70% 的患者有肢体共济失调、构音障碍和眼球震颤^[4],且大多是水平或垂直性眼震^[3]。部分患者会出现波动性眩晕或涉及脑干的短暂性神经功能障碍,即所谓的“脑干发作”^[3]。可能与僵人综合征、周围神经病和重症肌无力共存,可能存在自身免疫性个人史或家族史,常见如 1 型糖尿病、溶血性贫血和甲状腺炎等^[2,3]。头颅磁共振大多提示对称性小脑萎缩^[2,3]。血清示抗 GAD65 抗体高滴度^[3],脑脊液示寡克隆区带阳性及 GAD65 抗体鞘内合成增多,且

脑脊液抗 GAD65 抗体阳性更有诊断价值^[1-3],细胞数和蛋白多正常^[2]。疾病严重程度、表型及治疗效应与抗 GAD65 抗体滴度无明显关联^[2]。治疗上目前尚无最佳方案,免疫治疗对亚急性期可能有所改善,而对慢性期通常无效。一般来说,一线疗法包括类固醇和免疫球蛋白,如果 6 个月后没有改善可行第二疗法,如利妥昔单抗、硫唑嘌呤及麦考酚酸莫酯等,但是预后往往不好,大多数患者仍有明显残疾^[2,3,5]。

本例患者,女性,59 岁,表现为急性起病进展性加重的不对称性共济失调,双眼水平、旋转粗大眼震,双侧跟膝胫实验阳性,Romberg 征睁闭眼阳性,小脑步态,血清及脑脊液中抗 GAD 抗体阳性,静注人免疫球蛋白治疗 1 周后患者能独立站立,1 月后症状无变化,符合 GAD65 抗体相关性小脑性共济失调的特点。

GAD65 抗体相关性小脑性共济失调发病率低,临床特点不典型,很容易误诊漏诊,而免疫治疗对亚急性期可能有所改善,对慢性期通常无效。本病例报道为临床医生对本病的诊断提供一定的思路,当遇到神经症状符合此类疾病时,应当尽早行血清及脑脊液免疫学指标的筛查,能够尽早明确诊断为患者争取治疗时间。

参 考 文 献

- [1] Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: Study of 14 patients [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(2): 225-230.
- [2] Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D. Consensus paper: Neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias [J]. *Cerebellum*, 2016, 15(2): 213-232.
- [3] Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M. Cerebellar disease associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: Review [J]. *J Neural Transm*, 2017, 124(10): 1-12.
- [4] Arino H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: Immunologic profile and long-term effect of immunotherapy [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(8): 1009-1016.
- [5] Hiroshi M, Marios H, Jérôme H. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias [J]. *Cereb Atax*, 2015, 2(1): 1-10.