



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.019

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.019>

## · 病例报告 ·

# HLA-B51 基因突变伴 $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体抗体阳性的神经白塞病一例

李欢 刘又玮 于向明 孟柏全 王迪 李雪源

[关键词] 神经白塞病;  $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体抗体; HLA-B51

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] B

患者,女,36岁,因“言语笨拙、左侧肢体无力2天”于2020年8月7日收入我院。患者2日前晨起后无明显诱因出现言语笨拙、左侧肢体无力,左手持物费力,左下肢站立不稳,需人搀扶行走,在家休息后症状未缓解,遂来我院就诊。既往史:患者5年前开始出现反复口腔溃疡,每年3~5次,自行服用“维生素C”等药物3~5天可好转。无肝炎、结核等相关传染病病史,无药物、毒物接触史,无外伤、输血史。月经史、婚育史及家族史无特殊。入院体格检查:T 37.0℃,P 78次/分,R 18次/分,Bp 127/80 mmHg。内科体格检查未见明显异常。神经系统体格检查:神志清,精神不振,构音障碍;颅神经体格检查无异常,左侧肢体肌力3级,右侧肢体肌力5级,肌张力正常;面部及肢体深感觉对称,左侧巴氏征、查多克征阳性,右侧巴氏征、查多克征阴性;颈软,脑膜刺激征阴性;针刺试验阴性。辅助检查:肝功能、肾功能、心功能、电解质均正常;血常规:中性粒细胞百分比88.8%、淋巴细胞百分比7.4%、WBC计数 $14.36 \times 10^9/L$ ;类风湿因子47.1 IU/L(0~20.0 IU/L,括号内为正常参考值范围,以下相同);超敏C反应蛋白16.42 mg/L,IL-6 24.32 pg/ml;甲状腺功能3项及传染病8项(乙型病毒性肝炎抗原抗体5项、丙型肝炎抗体、HIV抗体)结果均正常。颅脑MRI检查结果:右侧半卵圆中心、右侧丘脑-中脑连接区、中脑、桥脑及延髓T1加权成像(T1WI)序列等信号,T2液体衰减反转恢复(T2 Flair)序列高信号(图1);扩散加权成像(DWI)序列未见异常。增强颅脑MRI未见强化。颅脑MRI动脉及静脉血管成像、脑电图、胸部X线片、腹部彩超均未见明显异常。脑脊液压力:300 mmH<sub>2</sub>O(80~180 mmH<sub>2</sub>O)。脑脊液生化:总蛋白885 mg/L(80~500 mg/L)、葡萄糖3.27 mmol/L(2.50~4.40 mmol/L)、氯117.5 mmol/L(120.0~130.0 mmol/L);脑脊液WBC计数 $110 \times 10^6/L$ 、淋巴细胞百分比93%、中性粒细胞百分比7%、RBC计数 $7 \times 10^6/L$ 。脑脊液细菌、真菌及抗酸杆菌、墨汁染色均未见异常。血清自身免疫性脑炎(AE)抗体谱8项: $\gamma$ -氨基丁酸B型(GABAB)受体抗体1:32,脑脊液AE抗体谱8项均为阴性。入院诊断:1.颅内感染;2. GABAB受体抗体阳性脑炎。依次予甲泼尼龙琥珀酸钠注射液500 mg、240 mg、120 mg每日1次,每个剂量各使用3日静脉

滴注,后改为醋酸泼尼松片60 mg每日1次口服,剂量每周减5 mg直至停药;并予阿昔洛韦注射液500 mg每8 h 1次静脉滴注,连续14天。8月21日复查脑脊液压力:170 mmH<sub>2</sub>O。脑脊液生化:总蛋白286.7 mg/L、葡萄糖3.27 mmol/L、氯117.5 mmol/L;脑脊液常规:WBC计数 $59 \times 10^6/L$ 、淋巴细胞百分90%,中性粒细胞百分比10%。8月22日患者言语笨拙好转,可自行下地站立行走(左侧肢体肌力5级)遂出院。9月22日患者复查脑脊液,各项指标均恢复正常,逐渐减量激素及抗病毒药物,经康复锻炼后症状完全缓解。2021年11月30日,患者晨起后再次出现左侧肢体无力,症状性质同前。予醋酸泼尼松片20 mg每日1次口服,服用7天后症状缓解。2022年11月5日患者无明显诱因出现外阴疼痛,左侧外阴可见一米粒大小水泡伴破溃,伴发热,诊断为生殖器疱疹伴破溃收入我院妇产科。患者住院期间出现左下肢无力,行走不稳,请神经内科会诊后转科治疗。复查颅脑MRI及脑脊液示:右侧半卵圆中心、中脑等病灶未见明显变化。复查血清及脑脊液AE抗体谱8项均为阴性。人类白细胞抗原(HLA)高分辨分型检测:HLA-B51阳性。完善眼底检查,可见玻璃体内可见条索状浑浊,眼底见两处白色浑浊,符合葡萄膜炎影像。最终诊断:神经白塞病(NBD)。予甲泼尼龙琥珀酸钠注射液1000 mg每日1次静脉滴注,连用5天后改为醋酸泼尼松片60 mg每日1次口服,连用10天后逐渐减量至30 mg每日1次口服,同时加用硫唑嘌呤片100 mg每日1次口服。治疗5天后复查肝功能异常,遂停用硫唑嘌呤片并予保肝药物治疗7天后复查肝功能正常。改用注射用英夫利昔单抗250 mg每8周1次静脉滴注治疗。12月6日复查颅脑MRI示延髓病灶明显好转。

## 讨论

白塞病(BD)是一种多系统的自身免疫性血管炎,常见于亚洲、欧洲和美洲,尤其以土耳其、日本、中国和以色列为高发地区。BD的国际诊断标准由2014年修订的国际BD标准(ITR-ICBD)<sup>[1]</sup>公布,主要依据复发性口腔溃疡、眼部病变、生殖器溃疡等临床表现及神经和血管受累,得分 $\geq 4$ 分可诊断为BD。BD的发病年龄多在20~30岁,早期症状常为口腔溃疡,且有部分患者可能以神经系统症状起病<sup>[1]</sup>。NBD是BD的罕见并发症,约5%~10%的BD患者在确诊后5年左右出现神经系统受累,常见症状包括偏瘫、共济失调等<sup>[2-3]</sup>。NBD的影像学

作者单位:264000 山东烟台,中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院神经内科(李欢、刘又玮、于向明、孟柏全),影像科(王迪),妇产科(李雪源)

通讯作者:刘又玮,E-mail:hcoutly@163.com

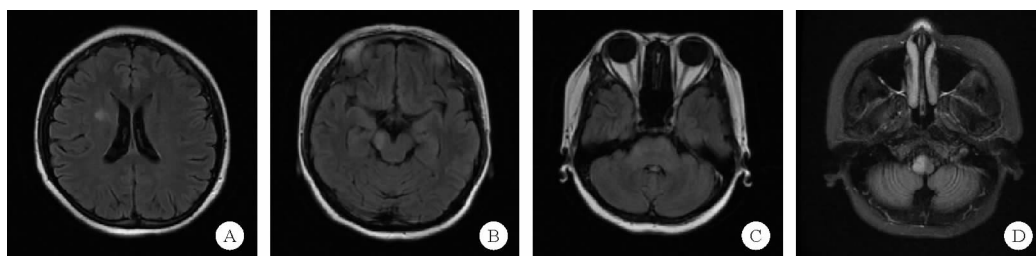


图1 2020年8月8日患者颅脑MRI检查结果(A:右侧半卵圆中心;B:中脑;C:桥脑;D:延髓)

表现为脑干、小血管病变及 T2 Flair 序列高信号<sup>[4]</sup>,其脑脊液表现通常有炎症改变,可为中性粒细胞或淋巴细胞增多。由于早期症状非特异,NBD 常被误诊为脑炎或脑血管病。

GABAB 受体抗体是 AE 的一种重要致病抗体,其主要与癫痫、认知障碍、精神异常及睡眠障碍等临床症状相关。多见于小细胞肺癌等肿瘤性疾病患者,也可继发于病毒性脑炎等感染性疾病之后。GABAB 受体抗体主要累及双侧颞叶及海马结构,故 GABAB 受体抗体脑炎与边缘叶脑炎的影像学特征一致<sup>[5]</sup>。GABAB 受体抗体在脑脊液和血清中检出的阳性率为 1.3%,因此需要血清和脑脊液同时阳性或血清阳性结合典型的临床症状才能诊断 GABAB 受体抗体脑炎<sup>[6]</sup>。当 GABAB 受体抗体血清阳性脑脊液阴性且临床无 AE 症状时,应该考虑其他免疫性疾病或者肿瘤性疾病引起的抗体异常<sup>[7]</sup>。本例患者初次发病时仅在血清中发现了 GABAB 受体抗体,但其临床症状为偏瘫,颅脑 MRI 未见颞叶及海马区异常,因此并不支持抗 GABAB 受体抗体脑炎诊断。

BD 的诊断缺乏特异性客观指标,但 *HLA-B51* 突变与 BD 存在强烈的遗传关联。研究发现,*HLA-B51* 突变人群的 BD 患病风险明显升高<sup>[8]</sup>,且 *HLA-B51* 突变与葡萄膜炎的复发及 BD 病情的严重程度相关<sup>[2,9]</sup>。*HLA-B51* 在 NBD 发病过程中的作用尚不清楚,但是临床研究发现伴有 *HLA-B51* 突变的 NBD 患者可伴 AE 抗体阳性。Fujimori 等<sup>[10]</sup>报道了 2 例 NBD 患者,既往有复发性口腔溃疡病史,发病时临床症状为面臂肌张力障碍、癫痫等症状,颅脑 MRI 却符合 NBD 影像学特征,检验结果发现血清髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)受体抗体阳性,同时伴有 *HLA-B51* 阳性。Jha 等<sup>[11]</sup>报道了 1 例既往有复发性口腔溃疡及复发性皮肤病变病史的 BD 患者,入院时以头痛、偏瘫合并言语障碍起病,影像学符合 NBD 表现,检验结果发现 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体抗体和抗接触蛋白相关蛋白 2(CASPR2)受体抗体阳性,同时伴有 *HLA-B51* 阳性。本例患者既往复发性口腔溃疡,多次因为肢体偏瘫就诊,颅脑 MRI 可见半卵圆中心、中脑等病灶 T2 Flair 序列多发的高信号,GABAB 受体抗体阳性及 *HLA-B51* 阳性,与文献报道一致。同时有研究表明特定的 HLA 基因型更易患 *LGII* 受体抗体阳性等 AE<sup>[12]</sup>。因此,我们推测 *HLA-B51* 突变可能与 NBD 合并 AE 致病抗体阳性相关。

NBD 和 AE 患者急性期予大剂量糖皮质激素冲击治疗,均能不同程度的减轻临床症状。研究发现,GABAB 受体抗体脑炎对于大剂量激素冲击有良好的应答,少数对激素反应较差的患者可加用利妥昔单抗或者环磷酰胺治疗<sup>[13]</sup>。在 NBD 的急性期治疗中,一线方案也是大剂量激素冲击,而慢性期或疾病复发时应考虑加用免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、秋水仙碱等)或生物

制剂。目前疗效最为确切的生物制剂是 TNF- $\alpha$  抑制剂英夫利昔单抗<sup>[2,14]</sup>。本例患者反复发作多次,应用免疫抑制剂后出现肝功能异常,改为英夫利昔单抗治疗后随访半年未见复发,与文献报道一致。虽然生物制剂的应用明显减少了激素应用剂量,减少了长期应用激素的风险,但同时应注意到生物制剂的恶性肿瘤风险。

综上,NBD 的诊断难点在于早期核心症状较少,临床表现易误诊为脑血管病,脑脊液变化与颅内感染性疾病类似,影像学变化与多发性硬化等颅内脱髓鞘疾病鉴别困难。少量 NBD 患者出现 AE 致病抗体的阳性表达可能与 *HLA-B51* 突变有关。尽早明确诊断并予免疫治疗能显著改善 NBD 患者预后。

## 参考文献

- [1] Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on the Diagnosis of Behçet's Disease[J]. Diagnostics(Basel), 2022, 13(1): 41.
- [2] Uygunoglu U, Siva A. An uncommon disease included commonly in the differential diagnosis of neurological diseases: Neuro-Behçet's syndrome[J]. J Neurol Sci, 2021, 426: 117436.
- [3] Alpsoy E, Donmez L, Onder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study[J]. Br J Dermatol, 2007, 157(5): 901-906.
- [4] Yan D, Liu J, Zhang Y, et al. The Clinical Features and Risk Factors of Parenchymal Neuro-Behçet's Disease[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 7371458.
- [5] Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, et al. Anti-LGII, anti-GABABR, and Anti-CASPR2 encephalitis in Asia: A systematic review[J]. Brain Behav, 2020, 10(10): e01793.
- [6] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中枢神经系统自身免疫性疾病相关抗体检测专家共识 2022[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(3): 257-268.
- [7] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [8] Peine B, Figueroa C, Robinette N. Neuro-Behçet's syndrome: Case report and literature review[J]. Radiol Case Rep, 2022, 17(9): 3064-3070.
- [9] Yalcin Kehribar D, Gunaydin S, Ozgen M. Infliximab therapy in parenchymal neuro-Behçet's disease: A single-center experience[J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24(10): 1302-1307.
- [10] Fujimori J, Takahashi T, Matsumoto Y, et al. Two Japanese cases of anti-MOG antibody-associated encephalitis that mimicked neuro-Behçet's disease[J]. J Neuroimmunol, 2019, 334: 577002.
- [11] Jha S, Asranna A, Kulanthavelu K, et al. Coexistence of NMDAR and CASPR2 Antibodies with HLA-B5 Positivity: A Puzzling Trilogity with Atypical Neuroimaging[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2022, 25(5): 946-948.
- [12] Jobst BC. A Genetic Disposition for Autoimmune Encephalitis: Searching for Human Leukocyte Antigen(HLA) Complex Subtypes[J]. Epilepsy Curr, 2017, 17(5): 273-274.
- [13] 吴燕, 苏志强, 丁婉秋. 抗  $\gamma$  氨基丁酸 B 受体脑炎研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(2): 231-235, 241.
- [14] Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(6): 808-818.

(收稿日期: 2023-07-08)

(本文编辑: 高婷)