

One case of IgG associated autoimmune encephalitis with anti-GAD65 antibody onset due to left oculomotor nerve paralysis

Qian Li¹ Wenting Wang² Qinghua Zhang^{2*}

1. First Clinical School of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730000, China

2. Tianshui First People's Hospital Affiliated to Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Tianshui, Gansu, 741000, China

Abstract

A case of anti-GAD65 antibody IgG-associated autoimmune encephalitis presenting with left oculomotor nerve palsy was reported. The elderly male patient developed acute onset symptoms lasting two weeks, manifesting as dizziness, nausea, vomiting, diplopia with ptosis, and multiple demyelinating lesions on cranial MRI. Tumor-associated paraneoplastic syndrome (TAP) was confirmed with positive anti-GAD65 IgG in both serum and cerebrospinal fluid. No identifiable primary tumor was identified, requiring ongoing monitoring and regular follow-up. Treatment included 14 days of hormone therapy, potassium/calcium supplementation, B-vitamin regimen, and ginkgo preparations, leading to symptom improvement and discharge. Three years later, the patient visited our gastroenterology department for "upper abdominal pain." Endoscopic examination revealed chronic atrophic gastritis (C3) with erosions and intestinal metaplasia pending histopathological evaluation, along with gastric xanthoma and duodenal bulb inflammation. Biopsy results showed chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia (2+), active phase (1+). This presentation differed from typical clinical manifestations, underscoring clinicians' need to recognize diverse presentations of anti-GAD65 IgG-associated autoimmune encephalitis.

Keywords

anti-GAD65 antibody IgG; ptosis; oculomotor nerve palsy; anti-GAD65 antibody IgG-associated autoimmune encephalitis

以左动眼神经麻痹起病的抗 GAD65 抗体 IgG 相关性自身免疫性脑炎 1 例

李倩¹ 王文婷² 张庆华^{2*}

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 中国·甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属天水市第一人民医院, 中国·甘肃 天水 741000

摘要

报道1例以左侧动眼神经麻痹起病的抗GAD65抗体IgG相关性自身免疫性脑炎患者。患者为老年男性,起病急,病程2周,临床表现为头晕、恶心、呕吐、视物成双伴眼睑下垂,头颅磁共振成像显示多发脱髓鞘改变。副肿瘤综合征抗GAD65抗体IgG血、脑脊液均阳性,目前未发现明确原发肿瘤,需动态观察,定期复查。治疗上给予激素、补钾补钙、B族维生素、银杏制剂等治疗14天患者症状较前好转出院。3年后患者因“上腹部疼痛”就诊我院消化内科门诊,查胃镜:慢性萎缩性胃炎(C3)伴糜烂、肠化待病理胃黄色素瘤 十二指肠球炎。活检:(胃类)粘膜慢性萎缩性胃炎,肠化(2+),活动期(1+)。该病例患者起病形式与以往临床表现不同,临床医生需重视不同起病形式的抗GAD65抗体IgG相关性自身免疫性脑炎。

关键词

抗GAD65抗体IgG; 眼睑下垂; 动眼神经麻痹; 抗GAD65抗体IgG相关性自身免疫性脑炎

【基金项目】甘肃省自然科学基金项目(项目编号: 20JR10RA788)。

【作者简介】李倩(1996-),女,中国陕西渭南人,硕士,医师,从事脑白质病变、自身免疫性脑炎研究。

【通讯作者】张庆华,天水市第一人民医院神经内科,甘肃省天水市秦州区建设路105号,westzqh@163.com。

1 引言

抗 GAD65 抗体 IgG 相关性自身免疫性脑炎是一种由抗谷氨酸脱羧酶 65(GAD65)抗体介导的罕见自身免疫性疾病,属于自身免疫性脑炎的亚型。GAD65 是抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)合成酶,其抗体导致 GABA 能神经元功能障碍,引发神经兴奋性增高。经典三联征是:边缘性脑炎(记忆障碍、精神行为异常、癫痫)、小脑性共济失调、

僵人综合征 (SPS)。其他症状:肌阵挛、自主神经紊乱、脑干症状(复视、眼球震颤)等。伴随疾病:1型糖尿病、甲状腺炎、其他自身免疫病。本文介绍以左侧动眼神经麻痹起病的抗 GAD65 抗体 IgG 相关性自身免疫性脑炎,临床表现特殊,希望能为临床医生对该疾病的认识提供帮助。

2 病例介绍

患者男性,76岁,以主诉“头晕、恶心、呕吐、视物成双伴眼睑下垂2周”于2021年04月15日于我院治疗。患者2周前(04月01日)自觉双眼不适,自觉

“发直”,伴头晕、恶心、呕吐,行走时自觉不稳,双眼视物成双,于眼科就诊,行眼底、视力等检查无明显异常,给予“双氯芬酸钠滴眼液、七叶洋地黄双苷滴眼液滴眼,银杏叶、胞磷胆碱钠片、羟苯磺酸钙胶囊口服”,无明显好转,遂进一步在神经内科门诊就诊,行头MRI检查提示多发脱髓鞘改变,遂于外院住院治疗,给予“川芎嗪、倍他司汀”输液治疗,头晕减轻,恶心、呕吐症状消失,眼科症状无好转,4天前(04月11日)左眼睑完全下垂,眼球活动受限,再次就诊于我院门诊,以“动眼神经麻痹?”收住我科,病程中患者精神欠佳,睡眠差,长期口服镇静催眠药。既往史:高血压16年,血压最高160/90mmHg,规律口服硝苯地平缓释片、吗哒帕胺。2015年因心急心烦,服用“黛力新”。因心悸,诊断心律失常室性早搏,口服参松养心胶囊。入院查体:T 36.3℃,P 88次/分,R 19次/分,BP 139/78mmHg,W 68kg。神志清楚,吐词清晰,双侧瞳孔不等大、等圆,直径左:右=3.5:3.0mm,对光反射灵敏,右眼裂正常,眼球活动自如,左上睑下垂,左眼球内收、上下视均受限,双侧额纹对称,两侧鼻唇沟对称,伸舌略偏右,转颈、耸肩有力,颈软,无抵抗,胸廓对称,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心率88次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,腹平软,无压痛,肝脾肋下未触及,肠鸣音正常。四肢肌张力正常,肌力5级,腱反射对称引出,病理征阴性,感觉检查正常。初步诊断:1.左侧动眼神经麻痹原因待查动脉瘤?周围神经病?眶肌炎?辅助检查:MR头颅平扫+磁共振血管成像(MRA):颅内散在脱髓鞘;老年性脑改变;MRA示:左侧大脑前动脉A1段纤细;双颈内动脉颅内段管壁欠光滑。贫血三项:维生素B12 1476.00 pmol/L 1。血细胞分析:嗜酸性粒细胞数目 $0.92 \times 10^9/L$ 1、单核细胞百分比8.4%1、嗜酸性粒细胞百分比12.8%1、平均RBC血红蛋白含量32.5 pg 1。血脂:总胆固醇2.59 mmol/L ↓、低密度脂蛋白胆固醇1.02mmol/L ↓、甘油三酯0.41 mmol/L ↓。电解质:氯94.0 mmol/L ↓、钠130.8mmol/L ↓。其余化验无异常。脑脊液常规、生化检查未见异常。周围神经病相关抗体检测均阴性,副肿瘤综合征抗GAD65抗体IgG血、脑脊液均阳性(图1A)。肝胆胰脾肾彩超:肝囊肿,胆囊内结石,肾囊肿,前列腺增生。余

未见明显异常。头颈部CTA:双侧颈总动脉分叉处粥样硬化斑块,管腔未见明显狭窄;左颈总动脉中段及双侧颈内动脉虹吸段钙化斑,管腔轻度狭窄;主动脉弓部钙化斑块;胸部CT提示:两肺气肿,两下肺间质纤维化;冠状动脉钙化灶。心电图:大致正常心电图。心脏彩超:主动脉瓣退行性变、主动脉瓣微量返流;左室收缩、舒张功能未见明显异常;室壁运动未见明显异常。治疗上给予激素:地塞米松10mg静脉注射、1次/日,5日后减量为7.5mg、1次/日,连用5日后,改为口服泼尼松30mg,1次/日。其余治疗给予补钾补钙、B族维生素、银杏制剂等治疗14天,患者病情好转。出院诊断:左侧动眼神经麻痹 抗GAD65抗体IgG相关性自身免疫相关性脑炎。查体:BP130/70mmHg,神志清楚,吐词清晰,双侧瞳孔不等大、等圆,直径左:右=3.0:3.0mm,对光反射灵敏,右眼裂正常,眼球活动自如,左眼裂变小,较前好转,可抬举至9-3点水平以上,但不完全,左眼球可内收、但不到位,上下视仍不能,双侧额纹对称,两侧鼻唇沟对称,伸舌略偏右,转颈、耸肩有力,四肢肌张力正常,肌力5级,腱反射对称引出,病理征阴性,感觉检查正常,颈软,无抵抗。出院医嘱:1.低盐低脂饮食,避免腌制、油炸、高脂肪、高糖食物摄入,多进食膳食纤维丰富食物、新鲜蔬菜及水果,多饮水;2.适当体育锻炼,保持睡眠规律,避免日间睡眠。3.继续遵医嘱服药,激素逐渐减量,泼尼松30mg,3天后25mg,以后每周减一片,补钾补钙,监测血压,血压持续高于140/90mmHg,服用替米沙坦40mg qd。加强脑血管病一级预防。4.半月后门诊复诊,复查血常规、肝肾功、电解质、血糖等,3-6月复查颈动脉彩超、心电图、胸部CT等,调整用药。5.病情变化及时就诊。随访患者,2024年04月01日因“上腹部疼痛”就诊我院消化内科门诊,查胃镜:慢性萎缩性胃炎(C3)伴糜烂、肠化待病理胃黄色素瘤十二指肠肠球炎(图1B)。活检:(胃类)粘膜慢性萎缩性胃炎,肠化(2+),活动期(1+)(图1C)。本研究经天水市第一人民医院伦理委员会批准。

3 讨论

自身免疫性脑炎(AE)是一组以抗体为特征的疾病,其特征是抗体靶向神经元细胞表面、细胞内结构和突触抗原[1]。谷氨酸脱羧酶GAD65是大脑功能的关键酶,血液或脑脊液中GAD65抗体的存在可作为AE的生物标志物[2]。突触前定位酶GAD65的自身抗体是中枢神经系统各种自身免疫性疾病的特征属性,包括边缘系统脑炎、SPS、小脑性共济失调和Batten病的亚型[3]。其它神经系统表现为:脑干症状包括复视、眼球运动障碍、延髓麻痹(如吞咽困难);自主神经功能障碍包括心律失常、血压波动、泌汗异常;脊髓炎症状包括肢体无力、感觉异常、膀胱功能障碍。伴随疾病包括自身免疫性疾病:1型糖尿病、甲状腺炎、重症肌无力等;肿瘤关联性疾病:少数患者合并胸腺瘤、卵巢畸胎瘤

等(需筛查副肿瘤综合征标志物)。抗 GAD65 抗体相关脑炎具有高度异质性,需结合临床表现、实验室检查及影像学综合评估。核心诊断要素:临床表现

必须具备以下至少一项:癫痫发作(局灶性进展至全面性),认知障碍(记忆减退、定向力丧失),精神行为异常(幻觉、焦虑、人格改变)。支持性症状:脑干症状(如动眼神经麻痹),小脑性共济失调。实验室检查:抗体检

测:血清抗 GAD65 IgG 抗体:浓度需> 20 nmol/L,脑脊液抗 GAD65 IgG 抗体:阳性(特异性> 95%,确诊关键),脑脊液分析:淋巴细胞轻度增多(5-50/ μ L),蛋白轻度升高。其他抗体筛查:必须排除抗 NMDAR、LG11、GABA-BR 等常见自身免疫性脑炎抗体。影像学特征头颅 MRI(T2/FLAIR):内侧颞叶高信号(敏感性 \approx 40%),阴性结果不排除诊断。脑电图(EEG):



图 1: A 脑脊液抗 GAD65 抗体 IgG (+);B 胃镜:胃底:皱襞呈脑回状,血管未见。胃体:粘膜充血水肿,红白相间,以红为主。小弯侧粘膜粗糙、见多发肠化斑。胃角:粘膜粗糙,见多发肠化斑。胃窦:粘膜充血水肿,粗糙,红白相间,以白为主。可见黄色斑,表面颗粒状。见广泛片状糜烂及肠化斑,局部粘膜面隆起或凹陷,取活检 4 块。幽门:圆,开闭一般。十二指肠:球部粘膜见散在点片状糜烂;降部未见异常。食道、贲门未见明显异常。诊断:慢性萎缩性胃炎(C3)伴糜烂、肠化待病理;胃黄色素瘤、十二指肠球炎。C 活检:胃粘膜腺体分布均匀,腺腔圆管状,腺上皮位于基底,间质少量慢性炎症细胞浸润。病理诊断:(胃类)粘膜慢性萎缩性胃炎,肠化(2+),活动期(1+)。

局灶性慢波或癫痫样放电(颞叶为主)。同时必须排除:感染性脑炎(单纯疱疹病毒脑炎等)、副肿瘤综合征(小细胞肺癌、畸胎瘤等)、代谢性/中毒性脑病(桥本脑病)、神经系统变性病(克雅病)等疾病。鉴别诊断包括其他自身免疫性脑炎、副肿瘤性边缘性脑炎(伴发肿瘤)、感染性脑炎(单纯疱疹病毒性脑炎等)、代谢/中毒性脑病(Wernicke 脑病等)、神经系统变性病(克雅病)、系统性疾病累及 CNS(桥本脑病等)。治疗包括免疫治疗:一线治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或血浆置换;二线可能使用利妥昔单抗、环磷酰胺。对症治疗:抗癫痫药物、肌松剂用于 SPS。预后:早期干预可改善症状,但部分患者遗留认知或运动功能障碍,尤其是抗体滴度高或延迟治疗者。本病例提示,动眼神经麻痹罕见作为 GAD65 脑炎的首发症状,提示该病可能累及脑干核团或神经肌肉接头(与传统边缘系统定位不同)。警示自免疫脑可能导致肌眼麻痹。我们应该优化诊断流程,早期抗体检测:对不明原因颅神经麻痹患者,需筛查抗 GAD65 等自身免疫抗体,未发现肿瘤的患者也需要长期监测肿瘤(尤其胸腺瘤)。

4 结论

本次报道的病例为首发表现为左动眼神经麻痹(上睑下垂+内收、上下视受限+复视)先于其他神经精神症状。

提示抗 GAD65 抗体可早期累及中脑动眼神经核。对临床的建议包括,针对动眼神经麻痹的初筛策略:对孤立性动眼神经麻痹患者,筛查 GAD65 抗体,并对抗体阳性患者进一步行脑脊液抗体验证+肿瘤筛查;对抗体阴性的患者,进行重复检测+排除微血管病变。增强 MRI(排除动脉瘤/肿瘤),脑脊液抗体检测(即使血清阴性),抗 ACHR 抗体(排除重症肌无力共病)。对未发现肿瘤的患者应定期复查胸部 CT、妇科超声/睾丸 MRI 检查。争取对疾病做到早发现,早诊断,早治疗,避免漏诊。

参考文献

- [1] Chen Y, Li W, Ni L, et al. Case Report: Heparin-induced thrombocytopenia following double filtration plasmapheresis in a patient with anti-GAD65 autoimmune encephalitis[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2025, 12: 1574698.
- [2] Mohammadi-Asl A, Bahadori A R, Sabzgolil I, et al. Autoimmune Encephalitis and Musicogenic Epilepsy: A Case of GAD65 Antibody-Associated Seizure[J]. Clinical Case Reports, 2025, 13(5): e70444.
- [3] Haselmann H, Röpke L, Werner C, et al. Interactions of human autoantibodies with hippocampal GABAergic synaptic transmission—analyzing antibody-induced effects ex vivo[J]. Frontiers in neurology, 2015, 6: 136.